

TOCa  
OLZO

EFICACIA ANALGÉSICA DEL IBUPROFENO VS NIMESULIDE EN CIRUGÍA DE TERCEROS  
MOLARES INCLUIDOS

ANGELA JOHANNA CALVO LOAIZA    CÓDIGO 982593

LINA ANDREA TRUJILLO HERNÁNDEZCÓDIGO 982580

SHIRLEY ZABALA ORTIZ                    CÓDIGO 982584

ELIANA CARACAS CAMPAZ                CÓDIGO 982591

COLEGIO ODONTOLÓGICO COLOMBIANO  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA E INVESTIGACIÓN  
SANTIAGO DE CALI

2003

EFICACIA ANALGÉSICA DEL IBUPROFENO VS NIMESULIDE EN CIRUGÍA DE TERCEROS  
MOLARES INCLUIDOS

ANGELA JOHANNA CALVO LOAIZA   CÓDIGO 982593

LINA ANDREA TRUJILLO HERNÁNDEZCÓDIGO 982580

SHIRLEY ZABALA ORTIZ           CÓDIGO 982584

ELIANA CARACAS CAMPAZ        CÓDIGO 982591

Trabajo de Grado

Tutor  
MIGUEL E. LEÓN ARCILA  
Cirujano Maxilofacial

Asesor Metodológico  
JORGE EDUARDO TASCÓN  
Odontólogo

COLEGIO ODONTOLÓGICO COLOMBIANO  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA E INVESTIGACIÓN  
SANTIAGO DE CALI

2003

Nota de aceptación:

---

---

---

---

---

---

---

Firma del presidente del jurado

---

Firma del jurado

---

Firma del jurado

---

Firma del jurado

Santiago de Cali, 15 de Octubre de 2003

## DEDICATORIA

*A Dios, por guiar nuestro camino*

*A nuestros padres por su amor, paciencia y comprensión, ya que sin su apoyo este sueño no sería realidad.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Las autoras expresan sus agradecimientos:

A los pacientes por su participación en el estudio.

Al Dr. Jorge Eduardo Tascón, asesor metodológico, por sus conocimientos, siendo de gran importancia para la realización de esta investigación.

Al Dr. Miguel Evelio León, asesor científico, por encaminarnos en el tema de investigación.

A los Drs. Carlos Renjifo, Santiago Salazar y Jairo Narváez, Cirujanos Oral y Maxilofacial del Colegio Odontológico Colombiano por su aporte y colaboración.

A los auxiliares de clínica por la ayuda prestada.

## CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	16
1. CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN	18
1.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	18
1.2 JUSTIFICACIÓN	18
1.3 OBJETIVOS	20
1.3.1 Objetivo General	20
1.3.2 Objetivos Específicos	20
2. MARCO TEÓRICO	21
2.1 DOLOR	21
2.2 FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR	21
2.3 MEDIADORES QUÍMICOS DEL DOLOR	22
2.4 CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR	23
2.4.1 Dolor agudo	23
2.4.2 Dolor crónico	23
2.4.3 Escala Visual Análoga (EVA)	24
2.5 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINES)	25
2.5.1 Clasificación química de los principales AINES	26
2.5.2 Mecanismo de Acción	26
2.5.3 Cascada del ácido araquidónico	27
2.5.4 Mecanismo de acción de los eucosanoides	27
2.5.5 Indicaciones de los AINES	31
2.5.6 Efectos adversos de los antiinflamatorios no esteroides AINES	32
2.5.7 Contraindicaciones de los AINES	35

2.6	IBUPROFENO	36
2.6.1	Definición	36
2.6.2	Farmacocinética	37
2.6.3	Efectos adversos	37
2.6.4	Presentación farmacéutica	38
2.6.5	Dosis	38
2.6.6	Indicaciones	38
2.7	NIMESULIDE	39
2.7.1	Definición	39
2.7.2	Farmacocinética	40
2.7.3	Farmacodinámica	41
2.7.4	Actividad antiinflamatoria	42
2.7.5	Actividad analgésica y antipirética	43
2.7.6	Toxicidad preclínica	44
2.7.7	Efectos adversos	44
2.7.8	Efectos gastrointestinales	44
2.7.9	Efectos renales	45
2.7.10	Efectos sobre la función plaquetaria	45
2.7.11	Modo de empleo	45
2.7.12	Contraindicaciones	45
2.7.13	Recomendaciones	46
2.8	TERCEROS MOLARES	47
2.8.1	Terceros Molares Incluidos	47
2.9	COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	48
3.	DISEÑO METODOLÓGICO	52
3.1	HIPÓTESIS	53
3.2	TIPO DE ESTUDIO	53
3.3	UNIVERSO	53

3.4	POBLACIÓN A ESTUDIAR	53
3.5	MUESTREO	54
3.6	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	55
3.6.1	Criterios de inclusión	55
3.6.2	Criterios de Exclusión	55
3.6.3	Criterios de Descontinuación o Retiro	55
3.7	VARIABLES	56
3.8	VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO	57
3.9	CONSIDERACIONES ÉTICAS	58
3.10	RECURSOS	59
3.10.1	Recursos Humanos	59
3.10.2	Recursos Físicos	59
3.10.3	Recursos Financieros	59
3.11	CRONOGRAMA	60
4.	RESULTADOS	61
5.	DISCUSIÓN	65
6.	CONCLUSIONES	67
7.	RECOMENDACIONES	68
	BIBLIOGRAFÍA	69
	ANEXOS	

## LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Variables	56
Tabla 2. Recursos humanos	59
Tabla 3. Recursos físicos	59
Tabla 4. Recursos financieros	59
Tabla 5. Cronograma primer semestre de 2003	60
Tabla 6. Cronograma segundo semestre de 2003	60
Tabla 7. Escala del Dolor	62
Tabla 8. Cruce de la Profundidad vs si Controla el dolor Nimesulide	63
Tabla 9. Cruce de la Profundidad vs si Controla el dolor Ibuprofeno	64

## LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Instructivo de Recolección de Datos

Anexo B. Instrumento de Recolección de Datos

Anexo C. Consentimiento Informado

Anexo D. Diapositivas

Anexo E. CD ROM

## GLOSARIO

**ANALGESIA:** sin dolor; disminuye la aprensión y facilita la inducción preoperatorio.

**ASA 1:** paciente sin ninguna enfermedad sistémica.

**DOLOR:** impresión penosa experimentada en una región o parte del cuerpo, transmitida al cerebro por los nervios sensitivos.

**EVA:** escala visual analógica. Describe la intensidad del dolor. Se usa como una escala gráfica de clasificación.

**EXTRACCIÓN:** remoción quirúrgica de un diente.

**IBUPROFENO:** analgésico, antiinflamatorio no esteroide (AINES) inhibidor de la ciclo-oxigenasa.

**INCLUIDOS:** dientes que una vez llegada la época normal de erupción quedan encerrados dentro de los maxilares y mantienen la integridad de su saco pericoronario fisiológico.

**INFLAMACIÓN:** aumento de volumen debido a dilatación vascular y edema.

**INTRAÓSEA:** cuando el diente está rodeado completamente por tejido óseo.

**NIMESULIDE:** es un AINES; corresponde a un grupo de antiinflamatorios no esteroides de la familia de las sulfonilidas.

**OSTEOTOMÍA:** incisión o sección quirúrgica de un hueso.

**POSTOPERATORIO:** se denomina al periodo de recuperación que comienza al finalizar la intervención quirúrgica y se prolonga durante todo el tiempo necesario para que se repare la herida quirúrgica.

**SUBGINGIVAL:** cuando está cubierto por mucosa gingival.

**TERCER MOLAR:** también llamado cordal. Varía en forma considerable en los diferentes individuos, presentando anomalías tanto en forma como en desarrollo. Su aparición en boca es entre los 18 – 21 años de edad.

**TRIPLE CIEGO:** es cuando ni el estadístico, ni el paciente, ni el cirujano, saben qué medicamento se va a suministrar.

**TRISMUS:** contracción tónica de los músculos masticadores, que produce la oclusión forzosa de la boca.

## RESUMEN

**Objetivo:** Comparar la eficacia analgésica del Ibuprofeno (400mg) Vs Nimesulide (100mg) después de la exodoncia de terceros molares incluidos.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio experimental de ensayo clínico controlado (triple ciego), en 80 pacientes escogidos al azar voluntarios mediante la muestra probabilística para comparación de proporciones, con un rango de edad entre 18 a 35 años y sin ninguna enfermedad sistémica (ASA1). En total fueron 142 cirugías orales realizadas en el Colegio Odontológico Colombiano, sede Santiago de Cali. La población sujeto de estudio se dividió en dos grupos. Al grupo A se le suministró Nimesulide tabletas de 100mg, 1 cada 12 horas por tres días, y el grupo B Ibuprofeno tabletas de 400mg, cada 6 horas por tres días, respectivamente. También se manejó una terapia antibiótica por siete días (Amoxicilina 500mg).

La medición del dolor post-quirúrgico percibido por los pacientes, se midió a través de una Escala Visual Análoga (E.V.A.) con un control del dolor a las 4, 6, 12, 24, 36, 48 horas en el primer periodo del 2003.

**Resultados:** 80 pacientes fueron sometidos a cirugía de terceros molares incluidos, cuya edad oscilaba entre los 18 y los 35 años, siendo entre 18 y 21 años la edad más frecuente en los pacientes (38%) y la menos frecuente entre 31 y 35 años (10%) con una media de 24 años y mediana de 23 años. De los pacientes 46/80 (57%) fueron de sexo femenino, 75/80 (94%) fueron de raza blanca, 40 pacientes se les administró Ibuprofeno de 400mg, 10/40 (25%) se les controló el dolor, a los otros 40 se les administró Nimesulide de 100mg, el control de dolor fue 27/40 (68%).

**Conclusión:** Se encontró que el Nimesulide de 100mg fue más eficaz en el control del dolor postquirúrgico comparado con el Ibuprofeno 400mg, en una cirugía de terceros molares incluidos.

## ABSTRACT

**Objective:** Analgesic efficacy of Ibuprofen (400mg) vs Nimesulide (100mg) measured after third molars surgery.

**Materials and Methods:** A controlled experimental clinical essay study was made (triple blind) in 80 volunteer patients randomly selected by means of the probabilistic sample for proportional comparison with ages between 18 to 35 and with no signs of systemic diseases (ASA1). A total of 142 oral surgeries were carried out at the Colombian Dentistry School in its Cali campus. The population often study was divided in two groups. Group A was administered Nimesulide 100mg tablets, 1 every 12 hours during 3 days and Group B was given Ibuprofen 400mg tablets, 1 every 6 hours during 3 days. An antibiotic therapy was managed for 7 days (Amoxicilina 500mg).

The post-surgical pain in patients was measured by a Visual Analogue Scale (VAS) with pain control at 4, 6, 12, 24, 36, and 48 hours for the first 2003 period.

**Results:** 80 patients underwent third molars surgery included, whose ages ranged 18 to 35, being the 18 to 21 the highest frequency range in patients (38%), and the 31 to 35 years old the least frequency range (10%) and a 24 years old mean, 23 years old median. 46/80 patients (57%) were females and 75/80 (94%) were of white race, 40 patients were administered Ibuprofen 400mg, 10/40 (25%) had their pain controlled, and 10 out of the other 40 who were given of Nimesulide 100mg, their pain control was 27/40 (68%).

**Conclusion:** It was concluded that Nimesulide 100mg was more effective in post surgical control compared to the Ibuprofen 400mg, in third molars surgery included.

## INTRODUCCIÓN

La extracción de terceros molares impactados es el procedimiento ambulatorio más frecuente en cirugía oral<sup>1</sup>, ya que una vez llegada la época normal de su erupción quedan encerradas dentro de los maxilares y mantienen la integridad de su saco pericoronario fisiológico. El tercer molar en su intento de erupción puede producir accidentes nerviosos, mucosos, celulares, linfáticos y tumorales que hacen necesario realizar el tratamiento quirúrgico<sup>2</sup>, el cual está asociado a diferentes complicaciones postoperatorias. En 1977 fue estimado que 2.25 millones de terceros molares fueron removidos anualmente; uno de los riesgos más comunes asociados con la extracción del tercer molar es el daño periférico sensorial del nervio trigémino, nervio alveolar inferior y lingual<sup>3</sup>, también está asociado a trismus, dolor, compromiso periodontal del segundo molar e inflamación<sup>4</sup>.

El tipo de dolor que se presenta en una cirugía oral ha demostrado ser útil para la comparación de nuevos analgésicos, ya que se produce niveles de intensidad de moderado a severo.<sup>5</sup> Normalmente va seguido de una reacción inflamatoria fisiológica de organismo en respuesta de una agresión tisular y se caracteriza por los signos de dolor, calor, tumefacción, rubor e impotencia funcional<sup>6</sup>.

Los antiinflamatorios no esteroides (aines) son actualmente uno de los grupos más prescritos en la actualidad, debido a la gran variedad de procesos en los que están indicadas.<sup>7</sup> Desde las observaciones experimentadas de Horton en 1963 los trabajos que siguieron de VaneSmithy, Willis y Ferreira se ha reconocido el mecanismo por el cual los aines producen sus efectos farmacológicos es la inhibición de la enzima ciclo-oxigenasa (COX)<sup>8</sup> responsable de la síntesis de prostaglandina que actúan como mediadores de la respuesta inflamatoria, pero también en procesos de protección de la mucosa gástrica. A principio de los años 90 se descubrió la existencia de dos isoenzimas COX 1 y COX 2. Se cree que la actividad antiinflamatoria se debe fundamentalmente a la inhibición de la COX2 (enzima inducible); mientras que los efectos adversos gastrointestinales se deben al bloqueo de la

COX 1. Teóricamente los aines que inhiben las COX2 producirán alivio del dolor y la inflamación sin los efectos adversos gastrointestinales derivados del bloqueo de la COX 1.<sup>7</sup>

El Ibuprofeno es un aines con acciones antiinflamatorias antipiréticas y analgésicas muy potentes. Los efectos analgésicos se deben a sus efectos periféricos y centrales. Es un inhibidor de la ciclooxigenasa potente cuyo resultado es una reducción de la síntesis de prostaglandinas<sup>9</sup> El Ibuprofeno alcanza el máximo de concentración plasmática a los 45 minutos y comienza a descender, esto explica el efecto analgésico que se presenta en la primera hora después de la cirugía basado en su farmacocinética<sup>10</sup>

El nimesulide es un aines muy selectivo sobre la COX2 y su eficacia es comprobada sobre todo en la preservación gástrica y renal lo cual justifica y avala su utilización para el alivio del dolor<sup>6</sup>.

Este estudio es de tipo experimental de ensayo clínico en pacientes de ambos sexos sin ninguna enfermedad sistémica con exodoncias indicadas, con un rango de edad entre 18 a 35 años, manejando un triple ciego en el área de cirugía del Colegio Odontológico Colombiano, sede Santiago de Cali. Por lo tanto esta investigación pretende comparar la eficacia analgésica del Ibuprofeno (Motrin) 400 mg y Nimesulide (Scaflam) 100 mg en el control del dolor postoperatorio en una cirugía de terceros molares incluidos, utilizando una escala visual análoga donde el paciente registra el grado de dolor postoperatorio evaluado a las 4, 6, 12, 24, 36 y 48 horas que va desde 0 a 10 mm, marcando con una línea vertical su intensidad<sup>11</sup>.

## **1. CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

¿Será que en cirugía de terceros molares incluidos el Nimesulide de 100 mg es más eficaz para el control del dolor postquirúrgico que el Ibuprofeno de 400 mg?

La incidencia de terceros molares incluidos es el procedimiento quirúrgico que con mayor frecuencia se realiza en la actualidad, teniendo en cuenta las complicaciones postoperatorias como son el dolor e inflamación. Por lo tanto, es necesario el uso de una terapia analgésica para mejorar la calidad de vida del paciente.

### **1.2 JUSTIFICACIÓN**

En la actualidad la cirugía oral que se realiza con más frecuencia es la exodoncia de terceros molares incluidos, siendo éste un procedimiento traumático caracterizado por inflamación y dolor, por lo tanto los pacientes sometidos a este procedimiento requiere el uso de una terapia analgésica antiinflamatoria no esteroidea (AINES) más reconocido para este tipo de tratamiento.

El Ibuprofeno es uno de los aines más utilizado en este tipo de exodoncias por su acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética para combatir el dolor leve a moderado; la dosis más utilizada es de 400 mg cada 6 horas.<sup>12</sup>

Laska y cols, utilizaron un grupo de pacientes con dolor entre moderado y severo posterior a una cirugía de terceros molares retenidos demostrando una correlación de los niveles plasmáticos del ibuprofeno y los niveles de intensidad del dolor, una hora después de administrado con diferentes dosis. Su acción analgésica se debe a los efectos periféricos y centrales de los cuales son inhibidores

de la ciclooxigenasa (COX1-COX2) cuyo resultado es la reducción de la síntesis de prostaglandinas que son las células y moléculas reguladoras del dolor.<sup>13</sup>

El Nimesulide es un aines más selectivo sobre la COX2 que sobre la COX1, puede tener menor influencias sobre las prostaglandinas citoprotectoras en los fenómenos de coagulación. También reduce el dolor asociado en cirugía general en niños y adultos, dolor, fiebre e inflamación.<sup>14</sup>

En un estudio doble ciego controlado de Nimesulide comparado con oxifenbutazona en pacientes sometidos a exodoncia con acceso de raíz o alveolitos o periodontitis, Nimesulide proporcionó alivio significativamente más rápido que el oxifenbutazona. Además el grupo que recibió Nimesulide mostró mejores respuestas analgésicas y antiinflamatorias que el grupo que recibió oxifenbutazona. La eficacia global fue considerada excelente con Nimesulide en 74.5% de los casos Vs 41.5% en grupo con oxifenbutazona.<sup>14</sup>

Los recursos de esta investigación permitirán ampliar los conocimientos sobre el manejo del dolor e inflamación, en pacientes que se les ha realizado exodoncia de terceros molares incluidos.

La investigación es factible ya que se dispone con los recursos físicos (instalaciones del Colegio Odontológico Colombiano y biblioteca), humanos (equipo de investigación) y económicos necesarios para llevarlo a cabo.

### **1.3 OBJETIVOS**

**1.3.1 Objetivo General.** Comparar la eficacia analgésica del Ibuprofeno 400 mg y Nimesulide 100 mg en el post-operatorio de cirugía de terceros molares incluidos.

#### **1.3.2 Objetivos Específicos**

- Describir la población objeto de estudio según la edad, sexo y estrato socioeconómico.
- Describir la clasificación del molar según posición y profundidad.
- Relacionar el grado de dolor postquirúrgico con la duración del procedimiento quirúrgico
- Identificar los efectos colaterales del Ibuprofeno 400 mg administrado.
- Identificar los efectos colaterales del Nimesulide 100 mg administrado.
- Describir el grado de dolor post-operatorio en los pacientes que se les realizó osteotomía.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 DOLOR

Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), es una sensación desagradable y una experiencia emocional relacionada con el daño potencial o real de los tejidos. Es causado por la actividad patológica de un sistema sensorial específico generando respuesta a estímulos nocivos o potencialmente perjudiciales, que pueden ser de origen químico o térmico.<sup>13</sup>

Lo cierto es que el dolor se considera como un mecanismo de protección o, mejor aún, como un aviso de que existe una anomalía orgánica en un momento determinado. Como tal, esta manifestación de trastorno orgánico existe desde que vive el ser.

Nadie quizá ha escapado del dolor, de ahí la permanente lucha para combatirlo en una u otra forma.<sup>15</sup>

### 2.2 FISIOPATOLOGÍA

Es difícil de definir e investigar; sin embargo, se sabe que tiene su propia red de fibras nerviosas. Los cuerpos celulares de estas fibras se encuentran en el ganglio de la raíz posterior de la médula espinal, o en el caso de los nervios craneales, en su ganglio sensorial respectivo.<sup>16</sup>

Todos los impulsos de las terminaciones nerviosas receptoras del dolor de todos los tejidos faciales o bucales, llegan a las células del núcleo espinal del quinto par craneal, y estos impulsos llegan al cerebro a través del nervio trigémino, glosofaríngeo, facial o vago.<sup>16</sup>

Los receptores nerviosos que reciben la activación por parte de estímulos nocivos, son terminaciones nerviosas libres y se denominan nociceptores. Los receptores nociceptivos (del dolor), consisten en

un grupo de terminaciones nerviosas no mielinizadas, sin estructuras especializadas, que pueden ser afectados por cualquier estímulo según su frecuencia e intensidad. Estos receptores tienen una distribución amplia, se les encuentra en la piel, vísceras, músculos, pulpa dentaria y tejidos periodontales.<sup>13</sup>

En el campo odontológico, el dolor es una molestia frecuente entre los enfermos y contribuye al rechazo de la atención dental, especialmente en personas que sientan ansiedad por la visita al odontólogo.<sup>6</sup>

En odontología, las dos formas más frecuentes son dolor agudo de origen dentinal y de origen inflamatorio. El dolor dentinal se produce al exponerse el tejido dentinal al medio ambiente debido a la pérdida de esmalte, cemento y encía. La sensibilidad dentinal se caracteriza por dolor agudo que aparece después de estímulos directos, entre los cuales se incluyen sustancias y azúcares hipertónicos.<sup>13</sup>

La causa primaria de la inflamación ya sea directa o a través de mecanismos (tales como los complejos antígeno anticuerpo-complemento) produce la lesión inicial al tejido. El tejido lesionado libera mediadores que inician los eventos celulares y bioquímicos de la inflamación normal, produciéndose dolor, edema, calor, alteración de la función. Generalmente estos eventos dan como resultado la eliminación de la causa primaria, seguida por la curación y restauración de la función.<sup>13</sup>

### **2.3 MEDIADORES QUÍMICOS**

Los tejidos inflamados liberan sustancias químicas como bradicimina, serotonina, histamina y prostaglandina. Además de la activación directa, algunas sustancias como las prostaglandinas pueden producir sensibilización de los receptores. Las prostaglandinas han sido las más estudiadas debido a la estrecha relación que existe entre éstas y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Además, los mediadores de la inflamación estimulan la liberación de neuropéptidos almacenados en la terminación

nocioceptiva. Uno de ellos, la sustancia P, se encuentra en altas concentraciones en los nervios pulpaes.

Cuando ocurre una agresión de cualquier origen al organismo, se desencadena una serie de estímulos en el sitio afectado. Estos estímulos activan los leucocitos polimorfonucleares (PFM) neutrófilos y macrófagos. La inflamación se debe a la acción de los leucocitos que migran al sitio de la lesión, para tratar de combatir y reparar el daño producido. Sobre la membrana de los leucocitos (PMN), rica en fosfolípidos, actúa la fosfolipasa, que desencadena la formación del ácido araquidónico, el cual, después de formado, es transformado por dos enzimas: la cicloxigenasa y la lipooxigenasa.<sup>13</sup>

## **2.4 CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR**

El dolor se diferencia en agudo y crónico. Esta diferenciación permite llegar a un diagnóstico y establecer un plan de tratamiento.<sup>12</sup>

**2.4.1 Dolor agudo.** El dolor agudo es un mecanismo defensivo que estimula el sistema nervioso simpático; el paciente puede presentar aumento de la frecuencia cardiaca, del volumen por minuto de la presión sanguínea, dilatación pupilar, sudoración de las palmas de las manos y axilas, hiperventilación, hipermovilidad y comportamiento de huida.

El dolor agudo puede durar un tiempo prolongado inclusive como característica patológica, generar estados de ansiedad que hacen reaccionar al paciente. Los AINES usados como analgésicos en el dolor agudo postquirúrgico, deben ser utilizados por un periodo máximo de cinco días y ser tomados después de las comidas. El dolor agudo puede volverse crónico después de varios días o meses.<sup>5</sup>

**2.4.2 Dolor crónico.** Es ocasionado por una lesión tisular real o potencial. El inicio es súbito o lento, de cualquier intensidad, leve a severa, con un final anticipado o predecible y una duración mayor de

seis meses. Esta forma de dolor generalmente se acompaña de trastornos de sueño, irritabilidad, alteración del apetito, disminución a la tolerancia del dolor, aislamiento social y componentes psicológicos como depresión.<sup>12,16</sup>

**2.4.3 Escala visual análoga (EVA).** Un enfoque clínico de rutina para la evaluación del dolor y su manejo es averiguar regularmente respecto al dolor y medirlo sistemáticamente, basarse siempre en los informes del paciente y su familia acerca del dolor y lo que lo alivia.<sup>17</sup>

Tres herramientas comunes para autoevaluación del dolor por el paciente son:

Escala Simple Descriptiva de Intensidad del Dolor

Escala Numérica de Intensidad del Dolor (0-10)

Escala Visual Análoga (EVA)<sup>17</sup>

- a. Escala Descriptiva Simple: escala verbal que clasifica el dolor en 4, 5 o más categoría. Ejemplo: intenso, moderado, leve o ausente.

Otra variante de este tipo de escala categorizar el dolor de acuerdo a la necesidad de analgésicos (sin dolor, dolor que no requiere analgesia y dolor que requiere analgesia) pero no presenta ventajas.<sup>17</sup>

- b. Escala Visual análoga (EVA). Consiste en una línea recta, habitualmente de 10 cm de longitud con las leyendas "sin dolor" y "dolor máximo" en cada extremo. El paciente anota en la línea el grado de dolor que siente de acuerdo a su percepción individual, midiendo el dolor en centímetros desde el punto cero.<sup>17</sup>

La EVA es hoy de uso universal, es un método simple que ocupa poco tiempo: tiene buena correlación con las escalas descriptivas, buena sensibilidad.<sup>17</sup>

- c. Cuestionario de dolor de Mc Gill. La limitación de esta escala es de convertir el dolor como una experiencia unidimensional evaluando solo la intensidad sin explorar sus otras facetas.<sup>17</sup>

Según Pain Research Grove, del Departamento de Neurología de la Universidad de Wisconsin – Madison, se usa la Escala Visual Análoga (EVA) para describir la intensidad del dolor en la práctica clínica, usada como una escala gráfica de clasificación, con los siguientes valores:

Ausencia	(0)	No presenta ningún dolor
Leve	(3)	Dolor tolerable que no amerita cambiar el tratamiento recibido.
Moderado	(7)	Dolor que no limita las actividades del individuo
Severo	(10)	Peor dolor posible o imaginable que limita las actividades y amerita iniciar el tratamiento farmacológico y obliga a cambiar el esquema por uno de mayor potencia. <sup>18</sup>

## **2.5 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINES)**

Son los fármacos más utilizados en el mundo para mitigar el dolor; siendo demostrada en muchos países por el consumo diario de más de 30 millones de prescripciones.<sup>6</sup> También el calor, la inflamación y la incomodidad general de las condiciones inflamatorias agudas y crónicas. Se llaman analgésicos, antipiréticos y agentes antiinflamatorios. Este grupo de medicamentos comprende cerca de 50 fármacos que además de inhibir a la ciclooxigenasa (COX), la primera enzima necesaria para la síntesis de prostaglandinas, presenta además otros efectos como inhibición de la generación de anión superóxido, inhibición de la síntesis y expresión de moléculas de adhesión o inhibición de enzimas de la vía de la lipooxigenasa. Actúan periféricamente, suprimiendo los procesos inflamatorios que disparan los receptores al dolor en las terminaciones nerviosas periféricas. Son particularmente útiles en el tratamiento del dolor músculo - esquelético y en jaquecas, pero son inefectivos para el dolor severo o dolores de origen cardiaco o visceral. La mayoría de estos fármacos no esteroideos tienden a restaurar la temperatura corporal reducida hacia lo normal; de ahí su nombre de antipiréticos.<sup>6</sup>

Sin embargo, en muchos casos no se obtiene un alivio adecuado con la dosis terapéutica y cuando se eleva la máxima dosis recomendada, lejos de ofrecer efecto benéfico, solo se incrementa la probabilidad de que surjan efectos adversos. A esto se puede añadir los factores psicológicos que siempre están presentes, con una gran variedad de manifestaciones dependiendo de la respuesta individual.

### **2.5.1 Clasificación química de los principales AINES**

- Derivados del ácido salicílico: aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de magnesio de colina, salsalato, diflusal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, olsalazina.
- Derivados del para-aminofenol: acetaminofén (paracetamol).
- Ácidos acéticos indol e indenos: indometacina, sulindac, etodolac.
- Ácidos heteroarilacéticos: tometín, diclofenac, ketorolaco.
- Ácidos arilpropionicos: ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, oxaprozin.
- Ácidos antranílicos (fenamatos): ácido mefenámico, ácido meclofenámico.
- Ácidos enólicos: oxicames (piroxicam, tenoxicam, meloxicam), pirazolidinedionas (fenilbutazona, oxifentatrazonal).
- Alcanonas: nabumetona.
- Sulfonanilidas: Nimesulide (Scaflam).<sup>14</sup>

**2.5.2 Mecanismo de acción.** El mecanismo de acción de los aines incluye una acción periférica y otra a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) de carácter medular y supramedular. Inhiben en forma no selectiva y de forma reversible o no reversible enzimas que intervienen en la cascada del ácido araquidónico.<sup>8</sup>

**2.5.3 Cascada del ácido araquidónico.** La pequeña molécula de valina en los COX-2 deja en la pared del canal una brecha, dando acceso a un bolsillo lateral el que se piensa que es el sitio de unión para los fármacos selectivos COX-2.<sup>8</sup>

La abultada isoleucina, en posición 523 en la COX-1 es lo suficientemente grande para bloquear el acceso a este bolsillo lateral. Simplemente la sustitución del aminoácido isoleucina por la valina permite que la enzima COX-1 sea inhibida por los agentes selectivos COX-2.<sup>8</sup>

La punta del canal contiene una tiroxina en posición 385, la que se piensa que está comprometida en la actividad de la COX.<sup>8</sup>

Los sitios donde el ácido araquidónico se une a la enzima son la serina en posición 530 y la arginina en posición 120.<sup>8</sup>

El ácido araquidónico y otros ácidos grasos poliinsaturados (linolénico, linoleico, etc.) también son sustratos para las oxigenasas envueltas en la síntesis de eicosanoides (ciclooxigenasa, lipooxigenasa, monooxigenasa, citocromo P450).<sup>19</sup>

Los eicosanoides productos del metabolismo del ácido araquidónico son liberados por la membrana fosfolípida en respuesta al daño tisular por la fosfolipasa A2. Estos metabolitos no se almacenan en tejidos, no circulan en sangre en concentraciones efectivas (endocrinas) pero actúan localmente (paracrinas) o cerca (yuxtacrinas) de sus sitios de producción.<sup>19</sup>

**2.5.4 Mecanismo de acción de los eicosanoides.** Actúan como primeros mensajeros regulando la función celular a través de modificaciones de los nucleótidos cíclicos. Segundos mensajeros por regulación del flujo iónico de calcio y activación de enzimas intracelulares, (sensibiliza neuronas sensoriales). Modulación de la función de la barrera endotelial que puede llevar a un incremento de la permeabilidad pericelular (aumento de la permeabilidad microvascular). La PGE2, aunque no tiene un

efecto directo en la inducción del dolor, sensibiliza a los receptores de las terminaciones de los nervios aferentes a las acciones de la bradiquinina y la histamina es un potente agente pirético y su producción es estimulada por la IL -1 (interleukina 1) durante infecciones virales o bacterianas; contribuye a la aparición de fiebre. La IL-1 produce una regulación positiva de la COX sin afectar la actividad de la fosfolipasa A2. Puede llegar a estimular la liberación de otras sustancias algogénicas.<sup>19</sup>

Los metabolitos son llamados colectivamente eicosanoides. Algunos de ellos y su actividad son los siguientes:<sup>19</sup>

HPETE: ácido hidroperoxieicosatetranoico

HPTE: ácido hidroeicosatetranoico<sup>19</sup>

### **Prostaglandinas**

PGD2: vasodilatación sistémica, vasoconstricción pulmonar y también hiperactividad de la vía aérea, inducción del sueño.<sup>19</sup>

PGE2: broncodilatación, vasodilatación, aumento de diuresis, natriuresis, hiperalgesia, hipertemia, citoprotección y acciones antisecretoras gástricas. Promueve el despertar.<sup>19</sup>

PGF2a: broncoconstricción, vasoconstricción, luteólisis.

### **Prostaciclina**

PGI2: Vasodilatación, antiagregación plaquetaria, hiperalgesia, estimulación de la liberación de renina.<sup>19</sup>

### **Tromboxano**

TXA2: Promueve activación y agregación plaquetaria, broncoconstricción y vasoconstricción.<sup>19</sup>

## **Leucotrienos**

LTB4: Modulación de la respuesta al dolor. Posible rol en el infarto de miocardio. Quimiotaxis leucocitaria y adicción a la célula endotelial, promueve el incremento de la permeabilidad vascular dependiente del neutrófilo.<sup>19</sup>

LTC4: Apertura de los canales atriales de potasio estimula la liberación y secreción del factor liberador de hormona gluteinizante. Prolonga la despolarización de las neuronas cerebelosas de Purkinje.<sup>19</sup>

LTD4: Broncoconstricción, importante rol en el cuadro asmático, vasoconstricción, incremento de la permeabilidad vascular, aumento de la secreción bronquial, disminución de la contractilidad miocárdica y del flujo sanguíneo coronario.<sup>19</sup>

LTE4: = SRS-A (sustancia de reacción lenta de la anafilaxia)<sup>19</sup>

## **Lipoxinas**

LXA4: Broncoconstricción, activación de la proteínquinasa C.<sup>19</sup>

LXB4: Broncoconstricción.<sup>19</sup>

Productos de la cicloxigenasa (COX): las células nucleadas tienen la capacidad de producir prostaglandinas, generalmente sintetizan uno o dos productos mayores, dependiendo de la enzima constitutiva que presente para metabolizar la PGH2. Por ejemplo, en las células endoteliales de grandes arterias, la PGH2 se convierte por enzimas principalmente en PGI2, en plaquetas en TXA2, mientras PGE2 es producida por macrófagos y células en los túbulos colectores renales, la PGF2a es producto del endometrio uterino.<sup>19</sup>

La COX es inhibida en forma irreversible por la aspirina a través de la acetilización y algunas células (plaquetas); se debe esperar a que nuevas células se formen. La indometacina y el meclofenamato también causan inhibición irreversible pero sin la modificación covalente de la enzima.<sup>19</sup>

La ciclooxigenasa es una proteína globular, y con su isoenzima pueden tener un importante error en la regulación central y periférica de los mecanismos de hiperalgesia. A principio de los años 90 se descubrió la existencia de dos enzimas: (COX1) y (COX2). COX1 forma constitutiva no inducida, esteroide, insensible, presente en células del estómago, riñones y plaquetas con efectos antitrombóticos y citoprotectores. Pero además esta enzima es fundamental en áreas donde las prostaglandinas cumplen una función protectora como en la mucosa gástrica (para la producción de moco) y el mantenimiento de un adecuado flujo renal. Los niveles de la COX1 se incrementan de dos a cuatro veces en respuesta del estímulo inflamatorio.<sup>14,19</sup>

En la vía ciclooxigenasa (COX) la enzima convierte el ácido araquidónico en compuestos intermediarios llamados endoperóxidos que dan lugar a la formación de prostaglandinas y los tromboxanos y prostaciclina. Tiene diferentes funciones y participan tanto eventos patológicos como fisiológicos entre los cuales está el dolor e inflamación.<sup>12</sup>

La COX2 isoenzima específica, esteroide, sensitiva, inducible derivada de un gen diferente que codifica la COX1, la expresión aumenta durante la inflamación pero su expresión constitutiva permanece baja, excepto en el cerebro. La COX2 es parte integrante del riñón, cerebro, testículos, y epitelio traqueal; ésta es la responsable de la biosíntesis de las prostaglandinas inflamatorias, sus niveles pueden incrementarse de diez a veinte veces durante la inflamación, rápidamente degradada, una vida media más corta y una zona de unión más grande.<sup>20</sup>

Los valores del ARNm de la COX2 están bajos en riñón, pero pueden ser estimulados por restitución salina. Es la forma más importante de enzimas asociadas con inflamación; la COX2 es inducida en su síntesis en células endoteliales, macrófagos y fibroblastos y por diversos agentes inflamatorios.<sup>19</sup>

Productos de la lipooxigenasa (LOX): Aunque los HETE son intermediarios en las vías de los LOX, 5-15-12 regulan la síntesis de eicosanoides, flujo electrolítico, liberación histamínica, liberación de un número de hormonas reproductivas, regulación de calcio intracelular y regulación de la actividad de la fosfolipasa.<sup>19</sup>

La LOX15 es detectada en células madres de la serie roja, en eosinófilos y células epiteliales de la vía aérea pudiendo contribuir a la inflamación de la misma. Modifica la actividad quimiotáctica de los leucocitos.<sup>19</sup>

Los productos de la monooxigenasa del citocromo P450: Puede jugar un importante rol en la reactividad vascular y en el transporte del sodio- potasio en el riñón y el epitelio corneal aunque todavía no está bien definido.

Los aines están asociados con inhibición de la COX2 mientras que los efectos adversos perjudiciales, están asociados con la inhibición de la COX1. Los COXIBS (inhibidores de la COX2), inhiben la enzima ciclooxigenasa 2 que produce el dolor y la ciclooxigenasa 1 no la inhibe ya que es la responsable de las úlceras gastrointestinales producida por los aines.<sup>19</sup>

### **2.5.5 Indicaciones de los AINES**

- Tratamiento sintomático de artritis reumatoidea.
- Osteoartritis.
- Espondilitis anquilosante.
- Artritis gotosa aguda.
- Tendinitis.
- Bursitis aguda.
- Dimenorrea primaria.
- Procesos dolorosos agudos asociados a patologías bucodentales.

**2.5.6 Efectos adversos de los antiinflamatorios no esteroideos AINES.** En los últimos años, alrededor del mundo más de un 35% de todas las complicaciones ulcerosas y peptídicas resultan de pacientes que consumen Aines y se estima que la toxicidad gastrointestinal por aines representa el evento adverso más frecuente por consumo de medicamentos en los Estados Unidos. El bloqueo del dolor y la inflamación, sin los efectos perjudiciales gástricos y renales, fundamentalmente, se hace necesario con medicamentos que específicamente bloquean a la COX2, siendo efectivas en el campo odontológico en el manejo del dolor e inflamación.<sup>6</sup> Aunque los efectos secundarios ocurren con poca frecuencia cuando son administrados de manera sensata, ellos actúan sistémicamente; por eso contribuyen a potenciales efectos secundarios.<sup>21</sup>

Uno de los riesgos más grandes asociado al uso de AINES puede ocurrir en el aparato gastrointestinal, se estima que un 5 a un 8% desarrollarán úlcera duodenal. la lesión local permite la retrodifusión de H<sup>+</sup> hacia la mucosa produciendo daño tisular siendo más común la hemorragia gastrointestinal espontánea. Este efecto puede observarse por cualquier vía de administración de los AINES.<sup>19</sup>

Esta incidencia varía según los factores de riesgo asociados al tratamiento con un AINE, así la edad mayor de 75 años, los antecedentes de úlcera péptica, de sangrado gastrointestinal y de patología cardiovascular son los principales factores de riesgo asociados con lesión gastrointestinal grave.<sup>22</sup>

Si un AINES es administrado en asocio con un anticoagulante, el potencial de sangrado es mayor.

**Epidemiología.** Aproximadamente el 1% de los pacientes reumáticos experimentan complicaciones gastrointestinales serias que ameritan hospitalización, consecuencia del uso de Aines y se han estimado en 10.000 a 20.000 muertes por año. Las úlceras gástricas asociadas a Aines se observan en un 13%, aproximadamente. En tanto las duodenales en un 11% lo que incrementa un riesgo 46 veces para úlcera gástrica y 8 veces para úlcera duodenal en comparación con la población normal. Otro evento adverso clínicamente importante asociado con el uso de aines, es la perforación GI, con

un riesgo aproximado de 6 a 7 veces. También se ha reportado una incidencia de 1% de complicaciones serias en el esófago, intestino delgado y colon. Por otro lado, los síntomas GI, como priosis y dispepsia, se presentan hasta el 60% de los pacientes que toman aines, pero no es clara la correlación con los hallazgos endoscópicos y las complicaciones.<sup>22</sup>

### **Mecanismos de Defensa de la mucosa gástrica**

La defensa de la mucosa puede ser dividida en tres componentes principales: preepitelial, epitelial y postepitelial, aunque la división es arbitraria. El componente preepitelial, se encuentra dado por la barrera de moco-bicarbonato, la cual proporciona la primera línea de defensa contra el ácido gástrico. El moco es producido por las células epiteliales estimuladas por prostaglandinas el cual se encuentra constituido por agua en un 95%, así como glucoproteínas y lípidos en un 5%. El bicarbonato también es secretado por las células epiteliales en respuesta a la acidificación luminal, prostaglandinas y hormonas gastrointestinales. Las células de superficie constituyen la segunda línea de defensa gastroduodenal. La restitución y la resistencia transmembranal y transcelular de las células epiteliales juegan un papel importante además de la secreción de moco y bicarbonato. Esta barrera está regulada por factores locales tales como factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento transformante alfa (TGFA) incrementando la resistencia al ambiente ácido. Cuando el daño superficial ocurre, el epitelio rápidamente repara los defectos de continuidad, proceso conocido como restitución, que requiere de un microambiente alcalino y que se lleva a cabo sin división celular, con la consecuente formación de una capa de moco gelatinoso, fibrina y detritos celulares (bloque capa mucoide).<sup>22</sup>

Por otro lado la regeneración, proceso en el cual se repararán defectos epiteliales grandes (úlceras) requiere de proliferación celular, el cual requiere al menos en parte, de prostaglandinas y factores de crecimiento. El principal componente subepitelial que previene el daño de la mucosa es el flujo sanguíneo microvascular, este mantiene la función celular normal y la producción de la barrera de moco bicarbonato.<sup>22</sup>

Un flujo sanguíneo disminuido daña los factores de defensa preepiteliales y epiteliales. Mantenimiento de la integridad endotelial parece definir el fenómeno de citoprotección, componente crítico en la gastropatía por Aines.<sup>22</sup>

El ácido acetilsalicílico acetila la COX, produce inhibición permanente en las plaquetas, además inhibe la LOX sintetaza a dosis inferiores necesarias para inhibir la COX.<sup>19</sup>

La inhibición de PGE2 y PGE12, alteran la irrigación de la mucosa y también la producción de mucosa por la misma; pueden llegar a producir gastropatía por aines que conlleva a erosiones, gastritis, úlcera y hasta perforación de la mucosa gástrica.<sup>19</sup>

Los AINES también tienen un efecto secundario sobre el sistema genitourinario. Una disminución en el flujo de sangre renal y un porcentaje de filtración glomerular que se ha observado en pacientes con enfermedad renal crónica. Los AINES también están asociados con la nefrotoxicidad si se toman en combinación con otros AINES. Por esta razón, los AINES pueden ser contraindicados en pacientes con enfermedad renal severa.<sup>21</sup>

Las PG actúan a nivel del flujo sanguíneo renal, filtración glomerular, liberación de renina — aldosterona y homeostasis del K<sup>+</sup> y Na<sup>+</sup>. La administración en pacientes hipovolémicos o vasocontraídos, y la inhibición de la COX puede deteriorar en forma aguda el riñón. La administración crónica con la inhibición de PGE2 y PGI2 pueden estar asociadas a trastornos renales. La vasoconstricción de la arteriola aferente glomerular disminuye el filtrado glomerular, la excreción de Na<sup>+</sup>, la secreción de renina y aldosterona, con aumento de k<sup>+</sup> y ADH pueden llevar a una necrosis tubular aguda (IRA) en pacientes hipovolémicos, con daño renal previo y utilizando altas dosis de aines. También pueden disminuir el clearance de creatinina. Se han descrito más nefrotoxicidad son: fenoprofeno, fenilbutazona, aspirina, endometacina, ibuprofeno y glafenina. El sulindac y piroxicam se han reportado como agentes de alto riesgo.<sup>19</sup>

De los efectos adversos agudos más comunes que se observan sobre el riñón; se han descrito casos de nefritis intersticial, glomerulonefritis, necrosis papilar y también I.R.C.<sup>19</sup>

En el pulmón la PGE2 es broncodilatadora. La inhibición de la COX puede producir broncoconstricción, broncoespasmo, pudiendo desencadenar crisis asmática; también puede llegar a producir eosinofilia.<sup>19</sup>

En la piel puede desencadenar reacciones dermatológicas benignas, hasta eritema polimorfo, síndrome de Steven Johnson y síndrome de Lyell. Inflamación cutánea o flebitis más administración de aines puede llevar a una fascitis necrotizante o necrosis fulminante en infecciones de tejidos blandos.<sup>19</sup>

Otros efectos secundarios potenciales, tales como cardiovasculares (taquicardia, edema), SNC (mareo, dolor de cabeza), hepáticos (incremento de las enzimas) han sido reportados, pero ocurren con menos frecuencia.<sup>5</sup>

### **2.5.7 Contraindicaciones de los AINES**

- Alergia conocida a algún AINE.
- Enfermedad erosiva gastrointestinal activa (gastropatía, úlcera péptica, enfermedades intestinales inflamatorias)
- Anticoagulación concomitante.
- Enfermedad renal intrínseca o insuficiencia renal.
- Hipovolemia con tono vascular aumentado, hipertensión no controlada, cirrosis con ascitis, insuficiencia cardíaca congestiva.
- Asma y poliposis nasal.
- Urticaria crónica.
- Asociación con AINES.

- Asociación con corticoides.
- Ingesta prolongada y/o altas dosis de aines.<sup>19</sup>

## 2.6 IBUPROFENO

**2.6.1 Definición.** Es un AINES con acciones antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas muy potentes, introducido para el uso clínico desde 1969. Los efectos analgésicos se deben a su efecto periférico y central. Es un inhibidor de la ciclo-oxigenasa potente, cuyo resultado es una reducción en la síntesis de prostaglandina (PG).<sup>23</sup>

Ejerce poco efecto sobre el tromboxano y prostaciclina, también bloquea la 15-LOX. Tiene actividad antifolato e inhibe la negación de neutrofilos al endotelio.<sup>13</sup>

Inicialmente el Ibuprofeno se presentó como alternativa antiinflamatoria para el manejo de artritis reumatoidea. Sin embargo, en los años siguientes a su introducción, se aceptó como analgésico y comenzó a usarse como tal en virtud de eficacia demostrada en numerosos estudios clínicos y su relativa baja incidencia de efectos adversos. La eficacia analgésica del Ibuprofeno se ha investigado ampliamente. Cooper (1984) evalúa ampliamente este analgésico en cinco estudios en los que usó un modelo de dolor dental y representativo de la mayoría de los casos del dolor postoperatorio.<sup>13</sup>

En estos estudios se demostró que el Ibuprofeno en dosis de 400 mg es significativamente más eficaz que la aspirina en dosis de 600 mg, el acetaminofén en dosis de 600 mg, y la aspirina combinada con codeína 60 mg; en ninguno de los estudios se observaron efectos indeseables, serios o prolongados.<sup>13</sup>

Dianne R.A. (1984), ha demostrado también los beneficios del Ibuprofeno en administración preoperatoria para el control del dolor dental postoperatorio. Los resultados de estos estudios

demuestran prolongación en el tiempo de aparición del dolor y disminución significativa de su intensidad.<sup>13</sup>

Laska y cols. (1992), utilizando un grupo de pacientes con dolor moderado y severo posterior a cirugía de terceros molares retenidos, demostró la existencia de una correlación entre niveles plasmáticos de Ibuprofeno y niveles de intensidad de dolor una hora después de la administración de las diferentes dosis usadas en el estudio.<sup>13</sup>

**2.6.2 Farmacocinética.** El ibuprofeno se administra por vía oral más del 80%. La absorción gastrointestinal de ibuprofeno es completa y aunque su biodisponibilidad es exacta no se conoce, se sugiere es cercana al 100%. Las concentraciones plasmáticas básicas son de 0.5 se alcanzan entre la hora y dos horas después de su administración. Los alimentos modifican un poco el sitio y la velocidad de absorción del fármaco, pero no la cantidad absorbida, se unen en un 99% a las proteínas plasmáticas, por lo cual su distribución al comportamiento extracelular es limitada y su volumen de distribución es generalmente bajo.<sup>13</sup>

El efecto farmacológico se debe principalmente al dextroisómero. Se metaboliza en el hígado de un 80% - 90%, por hidroxilación, carboxilación y conjugación; no posee circulación enterohepática, de allí menor lesión sobre el tracto gastrointestinal. El Ibuprofeno se elimina por la orina como metabolitos hidroxilados y carboxilados productos conjugados y muy pocos se eliminan sin cambio.<sup>13</sup>

**2.6.3 Efectos adversos.** El ibuprofeno, como otros derivados aril-propiónicos, puede producir alteraciones a nivel gastrointestinal como dispepsia, acidez, náuseas, dolor abdominal (epigastralgia) y diarrea. Reacciones alérgicas ocasionales (1:1000) pudiendo llegar a erupciones vesiculobulosas y eritema multiforme. Se han descrito reacciones de nefrotoxicidad, especialmente en pacientes deshidratados, o con alguna lesión renal (síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica leve asintomática, lupus eritematoso diseminado, etc.), llegando a producir nefritis intersticial aguda e insuficiencia renal aguda.<sup>12</sup>

Excepcionalmente (1:10.000) provoca alteraciones en sangre y médula ósea, como así también a nivel del S.N.C. (insomnio, pérdida de la audición, meningitis aséptica) que se hace evidente en dosis tóxicas, lo que lleva a acidosis metabólica y lesión a nivel de médula ósea (anemia aplástica), anemia hemolítica, tromboxitopenia con o sin púrpura y hasta alteraciones a nivel hepático. Con dosis tóxicas de 100 mg/kg se puede llegar a falla respiratoria progresiva, fiebre y coma.<sup>12</sup>

#### **2.6.4 Presentación farmacéutica**

- Comprimidos: 120, 200, 400, 600 mg.
- Ampollas: 400 mg
- Jarabe: 2%

#### **2.6.5 Dosis**

- Antitérmico: 5 mg/kg cada 6 horas.
- Antiinflamatorio, analgésico: 10 mg/kg cada 6 a 8 horas.

**2.6.6 Indicaciones.** Posee acción analgésica a dosis bajas y a dosis altas un buen efecto antiinflamatorio. Se acumula en el líquido sinovial.<sup>19</sup>

Se administra también en forma temprana para el cierre de ductus permeable, dentro de las tres horas posteriores al nacimiento, con dosis de 10 mg/kg en forma endovenosa seguido de 5 mg/kg a las 24 y 48 horas. Las prostaglandinas permanecen bajas por 72 horas cuando los pacientes reciben las tres dosis.<sup>19</sup>

Durante el ciclo menstrual la liberación de prostaglandinas puede ser la causa de dismenorrea, por eso la utilización actual del ibuprofeno pero puede aumentar el sangrado.<sup>19</sup>

Dolores musculoesqueléticos, osteoartritis, artritis reumatoidea, etc.<sup>19</sup>

Una ventaja importante en el uso de estos agentes es que no hay riesgo de adicción y el abuso potencial es bajo. Normalmente, el estímulo que daña los tejidos inicia una serie de eventos bioquímicos, inmunológicos y celulares que continúan a través de etapas aparentemente bien reguladas, culminando en la reparación del tejido y en la restauración de su función.<sup>23</sup>

Cuando la curación ha terminado, la reacción inflamatoria cesa hasta que se necesite nuevamente.

### **Contraindicaciones**

No deberá usarse en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al fármaco o individuos con síndrome de pólipos nasales angioedema o reactividad broncoespástica de ácido acetilsalicílico y otros agentes antiinflamatorios no esteroides.<sup>23</sup>

### **Advertencias y precauciones**

La administración de ibuprofeno a pacientes con antecedentes de enfermedad del tracto gastrointestinal superior pueden ocurrir reacciones anafilactoides incluso en pacientes que no hayan tenido exposición previa al Ibuprofeno. Su uso en pacientes asmáticos debe ser cuidadoso.<sup>23</sup>

Puede precipitar descompensación renal en pacientes con disfunción renal o hepática, deshidratación, insuficiencia cardíaca, pacientes que estén recibiendo diuréticos y pacientes en edad avanzada.<sup>23</sup>

## **2.7 NIMESULIDE**

**2.7.1 Definición.** Es un ácido débil. Posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Es uno de los principales AINES a nivel mundial. Aproximadamente 31 millones de pacientes en 1997 y 37 millones de pacientes en 1998 fueron tratados exitosamente con Nimesulide. Es efectivo en la reducción del dolor asociado a cirugía y diversas patologías de la cavidad oral, osteoartritis, cáncer,

tromboflebitis y dismenorrea. También reduce el dolor asociado con cirugía general en adultos y niños, y el dolor, la fiebre y la inflamación que acompaña a las infecciones del tracto respiratorio, enfermedades otorrinolaringológicas y lesiones traumáticas en adultos y niños.<sup>14</sup>

Los ensayos y estudios clínicos de farmacovigilancia postmercado han demostrado que el Nimesulide es bien tolerado por niños, adultos y ancianos. Este medicamento tiene un perfil farmacodinámico que se caracteriza por la inhibición selectiva de la COX-2, lo cual sugiere un riesgo sustancialmente menor de causar efectos adversos gastrointestinales. Además, ha sido bien tolerado por muchos pacientes que presentan intolerancia a la aspirina (ácido acetilsalicílico) o a otros AINES.<sup>14</sup>

### **2.7.2 Farmacocinética**

- Absorción y distribución: luego de la administración oral de Nimesulide, la concentración máxima plasmática promedio ( $C_{m\acute{a}x}$ ) alcanza valores en el rango de 1.98 a 9.85 mg/l dentro de 1.67 a 3.17 horas. El tiempo para alcanzar la  $C_{m\acute{a}x}$  ( $T_{m\acute{a}x}$ ) generalmente es corto (1.22 a 2.08 h). Ni los valores  $T_{m\acute{a}x}$  ni del ABC (área bajo la curva concentración - tiempo) son modificados significativamente por la ingesta de alimentos. El Nimesulide se distribuye principalmente en el compartimiento del líquido extracelular. Los valores de  $t_{1/2\beta}$  (vida media de eliminación) para el Nimesulide, están entre las dos y cinco horas. En común con otros AINES, el Nimesulide se une extensamente (99%) a las proteínas plasmáticas. Es improbable que se presenten interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas.<sup>12</sup>
- Metabolismo y eliminación: sufre amplio metabolismo (únicamente 1 a 3% de la dosis se excreta sin cambios en la orina) y los metabolitos son excretados principalmente en la orina (aproximadamente 70%) o en las heces (cerca del 20%), tanto en forma libre como conjugada.

El fármaco es biotransformado en su mayor parte a 4-hidroxinimesulide, un metabolito que parece contribuir a la actividad antiinflamatoria del compuesto.<sup>12</sup>

- Efectos de la edad y la enfermedad: la farmacocinética del Nimesulide es similar en ancianos y en jóvenes voluntarios sanos y no es necesario ajustar la dosificación en pacientes menores de 65 años de edad con función renal normal.<sup>12</sup>
- Los resultados de varios ensayos sugieren que la farmacocinética del Nimesulide y 4-hidroxinimesulide no se altera significativamente en pacientes con insuficiencia renal moderada. Se ha observado una leve acumulación de 4-hidroxinimesulide en estos pacientes; sin embargo, la significancia clínica de estos hallazgos es desconocida. No se requieren ajustes en la dosificación del Nimesulide para pacientes con insuficiencia renal moderada, aunque se recomienda no administrarlo a pacientes con insuficiencia renal más severa hasta que el riesgo de acumulación haya sido determinado en esta población de pacientes.<sup>12</sup>

Es recomendable no administrar Nimesulide a pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.<sup>24</sup>

**2.7.3 Farmacodinamia.** Con base en los importantes avances sobre el conocimiento de los diversos y múltiples mediadores del dolor y la inflamación, se ha observado que el Nimesulide ejerce sus efectos a través de una variedad de mecanismos:

- Inhibe la síntesis de PGs inflamatorias por inhibición selectiva de la COX-2.
- Inhibe la generación y captación de radicales libres de oxígeno.
- Inhibición de la síntesis de Factor Activador Plaquetario (PAF).
- Inhibición del leucotrieno B<sub>4</sub> (LT B<sub>4</sub>)

- Prevención de la hiperalgesia inducida por bractacina y citocinas mediante inhibición de la liberación del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ).
- Inhibición de la transducción de señales que activan las integrinas.
- Prevención en la inactivación del inhibidor a1-proteínasa.
- Inhibición de proteasas (p. ej. elastasa, colagenasa).
- Inhibición de la liberación de histamina de basófilos humanos y mastocitos.
- Reducción en la degradación de la matriz intercelular.
- Evita directamente la inactivación de la  $\alpha_1$ -antitripsina por los radicales libres.<sup>24</sup>

#### **2.7.4 Actividad antiinflamatoria**

- Acción sobre PGs: la evidencia de los amplios estudios realizados tanto in vitro como in vivo, indica que este fármaco es un inhibidor relativamente selectivo de la COX-2, lo que confiere la ventaja de intervenir especialmente sobre las prostaglandinas citoprotectoras.<sup>25</sup>
- Acción sobre radicales libres: reduce la generación de anión superóxido por los neutrófilos activados sin interferir con la respuesta fagocítica o quimiotáctica e inhibe la descarga respiratoria leucocitaria. Además, inactiva, mediante su mecanismo captador de radicales libres, la disponibilidad extracelular del ácido hipocloroso. El principal metabolito, 4-hidroxinimesulide también contribuye a la protección del daño de los radicales libres a las membranas celulares. El Nimesulide ayuda a captar radicales hidroxilo<sup>25</sup>
- Acción del Nimesulide sobre la histamina: inhibe in vitro la liberación de histamina de los basófilos humanos y mastocitos tisulares. Se ha observado que a diferencia de Nimesulide, indometacina potencializa la liberación inmunogénica de histamina.<sup>25</sup>

- Acción sobre el PAF: reduce la agregación de los neutrófilos, su adherencia a las células endoteliales y la producción de PAF en neutrófilos humanos estimulados.<sup>25</sup>
- Acción sobre la matriz intercelular: El Nimesulide reduce la degradación de la matriz intercelular, mediante la inhibición de la síntesis de metaloproteinasas tales como la colagenasa y la estromelisin. Previene la inactivación oxidativa y proteolítica del inhibidor plasmático de la  $\alpha$ -1-proteinasa, una glucoproteína pequeña que rápidamente forma complejos e inactiva la elastasa libre. Debido a que la elastasa puede degradar varias proteínas del tejido conectivo tales como la elastina, el colágeno y los proteoglicanos, la capacidad del Nimesulide para controlar su actividad en sitios inflamatorios quizá contribuya a la actividad antiinflamatoria del fármaco. En modelos animales se ha observado que el Nimesulide tiene tres a cuatro veces la potencia antiinflamatoria de indometacina.<sup>14</sup>

### **2.7.5 Actividad analgésica y antipirética**

- Acción analgésica: la actividad analgésica es similar a la de indometacina, diclofenac y piroxicam. En un estudio realizado en 1992, la potencia analgésica del Nimesulide fue similar a la del Ibuprofeno.<sup>26</sup>
- Acción sobre modelos de hiperalgnesia: antagoniza la bradicinina y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . Este hallazgo sugiere que el Nimesulide no tiene efecto directo sobre la hiperalgnesia y al parecer actúa indirectamente por inhibición de la liberación del TNF- $\alpha$  el cual es responsable de la liberación de otras citocinas hiperalgésicas.<sup>26</sup>
- Acción sobre la fiebre: produce disminución más potente de la temperatura que la indometacina, ibuprofeno y aspirina (ácido acetilsalicílico).<sup>14</sup>

**2.7.6 Toxicidad preclínica.** Los datos preclínicos no revelaron riesgos especiales para los humanos con base a los estudios convencionales de seguridad farmacológica. Los estudios realizados en ratas no observaron signos potenciales queratogénico o embriotóxico, de toxicidad reproductiva con nimesulide, hasta niveles de dosis maternalmente tóxicos. En conejos se observó un ligero incremento en la pérdida post-implante y un ligero incremento en la incidencia de dilatación del ventrículo cerebral, a niveles de dosis marginalmente tóxicos en las madres. Sin embargo, no se observó una relación dosis respuesta entre la droga y el tipo individual de información. A la fecha se han reportado pocos casos clínicos de sobredosis y se ha presentado sin signos de intoxicación.<sup>27</sup>

### **2.7.7 Efectos adversos**

- Trastornos de piel y tejidos subcutáneos: tales como urticaria, prurito, eritema.
- Trastornos gastrointestinales: como náuseas, dolor gástrico, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, úlceras pépticas o hemorragia gastrointestinal que puede ser severa.
- Trastornos hepatobiliares: como hepatitis aguda, insuficiencia hepática, fulminante y muerte.
- Trastornos del sistema nervioso: que pueden ser somnolencia, cefalea, mareos y vértigos.
- Trastornos renales: como son oliguria, edema y casos aislados de hematuria e insuficiencia renal.
- Trastornos hematológicos y linfáticos: como trombocitopenia e informes aislados de púrpura.
- Trastornos respiratorios: casos de disnea, asma.
- Trastornos generales: casos aislados de hipotermia.<sup>28,23</sup>

**2.7.8 Efectos gastrointestinales.** El Nimesulide, por las características de su molécula, tiene menor posibilidad de irritación gástrica.

Además, es menos ulcerogénico que la indometacina y, a diferencia de ésta, disminuye la formación de prostaglandina E<sub>2</sub> (P GE<sub>2</sub>) y tromboxano B<sub>2</sub> (TX B<sub>2</sub>) de forma más potente en el exudado inflamatorio que en la mucosa gástrica. En un estudio reciente, el cual evaluó los efectos

ulcerogénicos del Nimesulide, la indometacina, el piroxicam y el Ibuprofeno en la mucosa gástrica, el Nimesulide fue mejor tolerado que los compuestos comparados. Comparado con la aspirina, indometacina y naproxeno, el Nimesulide demuestra actividad antiinflamatoria a dosis bastante inferiores a las asociadas con sangrado gastrointestinal. Además, una dosis alta de Nimesulide no produjo daño al intestino delgado. Estos hallazgos sustentan en el perfil farmacológico del Nimesulide su actividad inhibitoria selectiva sobre la COX-2, tanto in vitro como en modelos humanos in vivo.<sup>14</sup>

**2.7.9 Efectos renales.** Datos experimentales sugieren un escaso efecto en la producción renal de PG citoprotectoras, en comparación con los encontrados con indometacina, lo cual reafirma la selectividad del Nimesulide sobre la COX-2.

**2.7.10 Efectos sobre la función plaquetaria.** Un estudio aleatorio, doble ciego, con grupo paralelo en voluntarios sanos, demostró que el Nimesulide de 200 mg diarios por siete días no prolongó el tiempo de sangrado ni modificó las variables hemostáticas.<sup>14</sup>

**2.7.11 Modo de empleo.** El nimesulide (AINES) está indicado en el tratamiento de los síntomas inflamatorios, para el alivio del dolor y las molestias asociadas a trauma, odontalgias, intervenciones quirúrgicas y dismenorreas. Podrá ser usado en adultos para reducir la fiebre o el malestar, administrar cada 12 horas durante el tratamiento, dependiendo de la indicación, hasta un máximo de cinco días.<sup>28</sup>

#### **2.7.12 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida al nimesulide.
- Reacciones de hipersensibilidad (ejemplo: broncoespasmo, rinitis, urticaria y angioedema) como respuesta a la aspirina o a otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos.
- Úlcera péptica activa, historia de úlceras recurrentes, con hemorragia gastrointestinal o enfermedad intestinal inflamatoria.

- Trastornos severos de la coagulación.
- Insuficiencia renal severa.
- Insuficiencia hepática.

**2.7.13 Recomendaciones.** Se debe tener en cuenta para prevenir efectos adversos, la dosis eficaz mínima por el menor tiempo posible. Los pacientes que presentan síntomas asociados con lesión hepática, durante el tratamiento con Nimesulide, deben ser vigilados cuidadosamente o suspender el tratamiento. Por ejemplo, la anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, orina oscura o ictericia. Los pacientes que presenten una alteración de la función hepática deben suspender el tratamiento lo mismo para casos raros que presenten hemorragias gastrointestinales o úlceras que estén recibiendo AINES.<sup>23</sup>

Los AINES no deben ser administrados durante el embarazo o a mujeres en periodo de lactancia.

De acuerdo al estudio del artículo 'Nimesulide como tratamiento alternativo en pacientes con intolerancia a antiinflamatorios no esteroides' Senna et. al (1998), revisan los estudios que evalúan el tratamiento alternativo con nimesulide en pacientes con intolerancia al ácido acetilsalicílico y otros AINES.<sup>28</sup>

En total se comentan estudios realizados en población normal y en pacientes asmáticos, cuatro realizados a doble ciego, cuatro a simple ciego y los abiertos. Todos ellos demuestran una tolerancia superior al 90% de los casos, cifras similares a las encontradas (96%). En otro estudio se realizó un seguimiento durante uno a tres años en pacientes con intolerancia a AINES y con tolerancia a la Nimesulide demostrada mediante una prueba oral, y en el 94% de los casos se constató una buena tolerancia.<sup>28</sup>

## 2.8 TERCEROS MOLARES

Normalmente el tercer molar debería aparecer en cavidad bucal a los 18 años de edad, pero no es una regla, porque puede aparecer un poco antes o después.<sup>9</sup>

**2.8.1 Terceros Molares Incluidos.** Los terceros molares incluidos, son los dientes que no han erupcionado normalmente por la falta de fuerza eruptiva o por alguna barrera física interpuesta durante la erupción como la falta de espacio, debido al apiñamiento dental o la pérdida prematura de los dientes.<sup>9</sup>

El tercer molar en su intento de erupción puede producir accidentes mucosos, nerviosos, celulares, linfáticos y tumorales que hacen necesario realizar tratamiento quirúrgico.<sup>29</sup>

Los molares inferiores tienen tendencia a mostrar impactaciones más graves que las superiores. La extracción quirúrgica de los terceros molares inferiores retenidos es frecuentemente asociada con dolor y edema postoperatorio.

Las cordales se ubican en el extremo posterior de ambos maxilares, son cuatro, dos superiores y dos inferiores. Las cordales de la mandíbula impactadas pueden mostrar diferentes posiciones:

Impactación vertical: cuando no puede erupcionar o salir porque tropieza con una parte del segundo molar. Por tanto, en la mayor parte de los casos, hay falta de espacio.

Impactación angular: la cordal se extiende o se ubica en dirección oblicua sobre el hueso.

Impactación horizontal: el tercer molar está en posición horizontal con respecto al cuerpo de la mandíbula.

También se han registrado impactaciones complicadas en las que el molar está invertido.<sup>9</sup>

**Problemas que ocasiona el tercer molar:** Toda operación puede estar seguida por diferentes complicaciones postoperatorias como hemorragia, alveolitis, el dolor, trismo mandibular, parestesia, entre otras; que exigen su diagnóstico oportuno y tratamiento. Pero pueden evitarse complicaciones provocadas por el mal uso de los instrumentos, ejerciendo fuerzas externas o cuando no se logra obtener una correcta visualización.<sup>29</sup>

Otra complicación que se presenta con frecuencia es la inflamación de los tejidos (capuchón pericoronario) que cubren el molar en erupción; pueden presentarse diferentes signos y síntomas, los más comunes son: dolor en la zona que aumenta al masticar, trismus y en algunos casos exudado purulento.<sup>9</sup>

La extracción del tercer molar retenido está indicada por motivos ortodónticos. Si el paciente va a utilizar prótesis (placas), debe extraerse antes por asociación a infecciones, quistes u otros tumores. Por su posición, los dientes impactados a menudo causan resorción de las raíces de los dientes adyacentes.<sup>9</sup>

Toda intervención quirúrgica para la exodoncia de un tercer molar retenido supone la realización de los siguientes pasos: incisión de los tejidos blandos, despegamiento mucoperióstico, osteotomía, en algunos casos odontosección; remoción del diente, curetaje, desbridamiento, lavado profuso, hemostasia y sutura posterior del colgajo, lo que conjuntamente representa un desencadenante de la inflamación y el dolor postoperatorio.<sup>30</sup>

## **2.9 COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS**

En mayor o menor medida aparecen de forma sistemática en el postoperatorio una triada de fenómenos como son el dolor, inflamación y trismus.<sup>30</sup>

Para aliviar estos fenómenos postoperatorios se han propuesto distintos protocolos farmacológicos,

con diferentes pautas de administración de antibióticos, analgésicos y antiinflamatorios. También se ha propugnado la utilización de tratamientos físicos como láser de He-Ne, la acupuntura o simplemente la aplicación de frío local.<sup>30</sup>

De los tres fenómenos postoperatorios mencionados, el trismus es el fenómeno que más fácilmente se puede cuantificar mediante el registro de la máxima apertura interincisal. La inflamación y el dolor postoperatorios son difíciles de valorar, su medición es complicada. Para valorar la inflamación se han utilizado métodos diversos como la realización de fotografías o mediciones extraorales, o bien el empleo de escalas visuales analógicas. En cuanto al dolor, es una variable subjetiva, de difícil valoración; en algunos estudios ha sido valorado en función del consumo de analgésicos o antiinflamatorios durante el postoperatorio.<sup>30</sup>

Los resultados de un estudio retrospectivo indican que: primero el trismus postoperatorio tras la cirugía del tercer molar inferior es menor si la exodoncia es sencilla (grado 1 de la clasificación de Parant modificada); segundo, el trismus postoperatorio tras la exodoncia quirúrgica de un tercer molar inferior retenido (grados II - IV de la clasificación de Parant modificada) no depende de la dificultad quirúrgica de la intervención; tercero, el dolor postoperatorio tras la cirugía del tercer molar inferior valorado en función del consumo durante el postoperatorio de analgésicos o antiinflamatorios es menor si la exodoncia es sencilla (grado I de la clasificación Parant modificada); cuarto, el consumo de analgésicos - antiinflamatorios tras la exodoncia del tercer molar inferior (grados II - IV de la clasificación de Parant modificada) no depende de la dificultad quirúrgica de la intervención; quinto, el efecto del tratamiento postoperatorio con ketoprofeno o piroxicam sobre el trismus postoperatorio es similar; sexto, desde el punto de vista clínico, la realización de un colgajo mucoperióstico durante la exodoncia de un tercer molar inferior retenido es el factor más importante que determina el trismus y el dolor posoperatorio.<sup>30</sup>

Otra complicación postoperatoria importante de la cirugía de terceros molares es el daño del nervio lingual. En un estudio realizado en la Universidad de Barcelona se extrajeron 1.117 molares en 946

pacientes: 2.0% tuvieron daño en el nervio; sin embargo la lesión no dura más de trece semanas y es reversible. Seleccionando los dientes, el cirujano inexperto hace una mala angulación del diente provocando aumento del daño y riesgo del nervio.<sup>31</sup>

Puede presentarse la misma situación en el nervio alveolar inferior después de la extracción quirúrgica del tercer molar inferior, haciéndose un seguimiento significativo en la edad, el análisis radiográfico entre los ápices y el canal mandibular, osteotomía distal y el dolor durante la luxación de la raíz, el cierre primario de la herida, que fueron las lesiones permanentes en un 25% y que prolongaron el tiempo de operación, sangrado, exposición del nervio, equimosis que tuvieron un alto riesgo de las injurias durante la remoción de terceros molares inferiores.<sup>32</sup>

Según Peña Rocha (2001), la higiene oral antes de la cirugía, afecta el dolor, la inflamación y trismus postoperatorio. Después del levantamiento quirúrgico de terceros molares impactados, encontró que los pacientes con la higiene oral más pobre informaron el dolor más alto a lo largo del período postoperatorio y más consumo del analgésico en las primeras 48 horas, encontrando que no ejercía influencia en trismus o inflamación. Se pone en correlación la higiene oral pobre antes del levantamiento quirúrgico, por lo tanto se recomienda una buena higiene oral directa usando enjuague con clorhexidina para así disminuir la placa bacteriana que podría ser un factor infectante de la lesión.<sup>33</sup>

Otro factor importante que influye es la angulación del diente y el espacio retromolar disminuido. Es uno de los factores más influyentes para la correcta erupción del tercer molar mandibular, demostrándose por radiografías panorámicas estandarizadas características tenidas en cuenta, como la angulación del diente a nivel de erupción de desarrollo radicular y amplitud de la corona mesiodistal.<sup>33</sup>

También se pueden encontrar factores condicionantes para cirugías de terceros molares como los tipos de colgajo de ala flexible clásica y ala flexible triangular modificada, incluyendo los hábitos de

nicotina, edad, duración de la cirugía y nivel de la impactación. Se encontró que ni la edad, ni el hábito de fumar son factores importantes para los problemas de deshicencias en los tipos de colgajo. Es decir, que el plan del ala flexible considerablemente influye en la herida primaria que sana.<sup>34</sup>

La erupción parcial del tercer molar puede llegar a causar fractura en el ángulo mandibular teniendo en cuenta la modalidad terapéutica que se relaciona con una mayor morbilidad postoperatoria; 110 fracturas de 200 en el ángulo mandibular se asocian a molares retenidos o parcialmente erupcionados y se analizó la morbilidad de acuerdo a la extracción vs retención en el momento de la reducción de la fractura, reducción cerrada vs reducción abierta. Se presenta un incremento del 33% en casos tratados, con retención del diente combinado con reducción abierta.<sup>35</sup>

### 3. DISEÑO METODOLÓGICO

Se realizó un estudio de tipo experimental de ensayo clínico controlado para comparar la eficacia analgésica del ibuprofeno 400mg vs nimesulide 100mg en una cirugía de terceros molares incluidos realizado en el área de Cirugía del Colegio Odontológico Colombiano en la ciudad Santiago de Cali.

La autorización por escrito del protocolo del estudio se obtuvo por parte del Comité de Ética en investigación y ensayos clínicos, según resolución 8430 de 1993 antes del comienzo del estudio. Se obtuvo el consentimiento informado de 80 pacientes, de los cuales 46 fueron mujeres y 34 hombres, que se distribuyeron al azar voluntarios en dos grupos utilizando un triple ciego. Con un rango de edad entre 18 y 35 años sin ninguna enfermedad sistémica asa1. Se realizaron 142 extracciones en las horas de la mañana utilizando anestesia local lidocaína (Roxicaina®) al 2%, se manejó una terapia analgésica 30 minutos antes de la cirugía, el procedimiento quirúrgico se hizo de acuerdo a los estándares de la técnica quirúrgica, incisión seguida de levantamiento del colgajo mucoperióstico antes de la extracción de terceros molares incluidos. Se manejarán variables quirúrgicas como son: posición del diente, profundidad, número de raíces, osteotomía, tipo de sutura, tiempo quirúrgico, tipo de colgajo e incisión.

40 pacientes recibieron Ibuprofeno de 400mg, 1 gragea cada 6 horas, y el segundo grupo Nimesulide de 100mg, 1 tableta cada 12 horas, se les pidió a los pacientes que trataran de evitar analgésicos adicionales durante los 3 días de participación en el estudio, los pacientes podían recibir una terapia antibiótica e instrucciones relativas al cuidado de la boca.

El dolor fue evaluado por los pacientes 4, 6, 12, 24, 36, 48 horas después de la cirugía utilizando una Escala Visual Análoga de 10 cm "con ningún dolor", 0 "el peor dolor imaginable" en cada uno de sus extremos marcándolo con una línea vertical el grado de dolor que presenta en cada uno de las diferentes horas.

Se les pidió que marquen con una "x" si presentan algún síntoma como hipertensión, taquicardia, diarrea, gastritis, melenas, mareo, cefalea, náuseas y vómito a las diferentes horas señaladas y se manejó un control del dolor vía telefónica con el fin de llevar un registro adecuado de la Escala visual Análoga.

### **3.1 HIPÓTESIS**

En cirugía de terceros molares incluidos el Nimesulide 100 mg es más eficaz en el control del dolor y presenta menos efectos colaterales que el Ibuprofeno 400 mg.

### **3.2 TIPO DE ESTUDIO**

Estudio experimental de ensayo clínico en pacientes voluntarios sanos de intervención.

### **3.3 UNIVERSO**

Pacientes de ambos sexos con exodoncia indicada de terceros molares incluidos en el Colegio Odontológico Colombiano, Sede Cali.

### **3.4 POBLACIÓN A ESTUDIAR**

Pacientes con rango de edad entre 18 a 35 años, de ambos sexos, con exodoncia indicada de terceros molares incluidos en el Colegio Odontológico Colombiano Sede Cali.

### 3.5 MUESTREO

Se realizó un muestreo probabilístico de comparación de proporciones. Se aplicó la siguiente fórmula para determinar el tamaño de la muestra.

$$n = \frac{[(Z_1 + Z_2)^2 \cdot 2P(1-P)]}{(P_1 - P_2)^2}$$
$$n = \frac{[(1.96 + 0.85)^2 \cdot 2 \times 0.65(1-0.65)]}{(0.50 - 0.80)^2}$$

$$n = \frac{[(2.81)^2 \cdot 1.3(0.35)]}{(0.3)^2}$$

$$n = \frac{7.8961 \times 1.3 \times 0.35}{0.09}$$

$$n = \frac{3.59}{0.09}$$

$n = 39.9$  aproximadamente 40 por grupo

$Z_1$  = Valor tipificado de la distribución normal asociado al error tipo 1 (rechazar una hipótesis verdadera)

$Z_2$  = Error tipo 2 (aceptar una hipótesis falsa)

$\bar{P}$  = Suma  $P_1 + P_2 / 2$

$P_1$ : proporción de efectividad del Ibuprofeno

$P_2$ : proporción de efectividad del Nimesulide

Para un nivel de confianza de 95% una potencia de 80%  $n = 40$

Para una potencia 90%  $N = 53$

Para una potencia 95%  $N = 66$

$Z_1 = 1.96$  para 95% confianza  $Z_2 = 0.85$  para potencia 80%

$Z_1 = 1.3$  para potencia 90%

$Z_2 = 1.64$  para potencia 95%<sup>36</sup>

### **3.6 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD**

#### **3.6.1 Criterios de Inclusión**

- Pacientes sin ninguna enfermedad sistémica. Clasificación ASA.
- Pacientes que se encuentren entre los 18 y 35 años de edad.
- Pacientes cuyos terceros molares incluidos se encuentran debajo de la mucosa.
- Tiempo quirúrgico máximo de una hora.
- Pacientes que aceptan participar voluntariamente en el estudio.
- Pacientes que residen en la ciudad de Santiago de Cali.

#### **3.6.2 Criterios de Exclusión**

- Pacientes que refieren hipersensibilidad al Nimesulide o Ibuprofeno
- Trastornos de coagulación
- Pacientes menores de 18 y mayores de 35 años de edad
- Pacientes con focos infecciosos
- Pacientes con inflamación y/o infección activa en cavidad oral
- Pacientes en embarazo o que estén lactando
- Pacientes a los que no se les realice osteotomía solamente la exodoncia

#### **3.6.3 Criterios de Descontinuación o Retiro**

- Pacientes que quede embarazada o esté lactando durante la investigación
- Pacientes que dejen de tomar el medicamento
- Pacientes que presenten accidentes durante la recolección de datos
- Pacientes poco colaboradores
- Pacientes que tengan un tiempo quirúrgico mayor de una hora
- Pacientes que cambien de residencia fuera de la ciudad de Santiago de Cali.
- Pacientes que se retiran voluntariamente del estudio

### 3.7 VARIABLES

Tabla 1. Variables

NOMBRE VARIABLE	DEFINICION DE LA VARIABLE	ESCALA DE LA VARIABLE		CATEGORIA	MEDICIÓN
		Cuantitativa	Cualitativa		
Edad	Número de años cumplidos	X	X	18-35	Años cumplidos
Sexo	De la persona		X	Masculino Femenino	1 - M 2 - F
Número de diente	Diente que se anestesia en boca según ubicación		X	Maxilar Mandibula	1. M 2. M
Anestesia local	Fármaco que produce bloqueo reversible de la conducción de impulsos nerviosos		X	Con vaso Sin vaso	Milímetros
Incisión	Separación de tejido naturalmente unido		X	Lineal, triangular trapezoidal - elíptica festoneada - Newman	No se aplica
Colgajo	Levantamiento de encía		X	Semilunar o Newman parcht colgajo modificado	Periostio Mucoperiostio
Osteotomía	Eliminación de tejido óseo		X	Fresa - pimpollo - Gobia	1. Si 2. No
Odontosección	Remoción de una parte del diente con fresa		X	Fresa	1. Si 2. No
Sutura	Reposición de los bordes de una herida de origen traumático		X	Sutura simple continua - Donati colchonero	No se aplica
Medicamento	Sustancia que actúa en el órgano enfermo		X	Scaffam - Nimesulide Motrin - Ibuprofeno	1. Sc 2. M
EVA	Escala Visual Análoga		X	Leve Moderada Severo	1-3 3-5 6-7 7-8
Complicaciones	Dificultad que se presenta frente a la cirugía		X	No se aplica	Signos y síntomas
Controles	Inspección de la evolución del dolor en el tiempo		X	Náuseas Vómito Edema Diarrea Hipotensión Palpitación úlceras gástricas Melenas Hemorragias Ictericia Mareo Cefalea convulsiones	1 hora 6 horas 12 horas 24 horas 36 horas 48 horas

Fuente: las autoras

### **3.8 VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO**

Se realizó una validación del instrumento con 10 pacientes, de los cuales a 5 se les suministró Nimesulide y a los otros 5 se les suministró Ibuprofeno.

Esto se realizó con el fin de observar la validez que presenta el estudio, realizar un control de sesgos, mejorar el instrumento de recolección y los tipos de complicaciones postquirúrgicas que puedan presentarse. (Ver Anexo A)

Los pacientes de la validación del instrumento se incluyeron en la muestra total de 80 pacientes que fue la base para el estudio.

### **3.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se realizó un consentimiento informado según la resolución 8430 del 1993 aprobado por el Comité de Ética de Investigación, obtenido mediante un instrumento de recolección de datos semiestructurado con un total de 23 ítems, el cual consta de: datos personales, Exodoncia indicada, procedimiento quirúrgico, postoperatorio y una Escala Visual Análoga en la cual se determina el grado de dolor en las diferentes horas. (Ver Anexo B)

Los pacientes que se les realizó exodoncia de terceros molares incluidos en el Colegio Odontológico Colombiano Sede Cali, firmaron el consentimiento informado dando su aprobación de participación en el estudio. (ver Anexo C)

Se realizó por profesionales con conocimiento y experiencia bajo la responsabilidad de una entidad de salud, contando con los recursos necesarios y materiales adecuados. Los participantes estuvieron de acuerdo en la participación de la investigación con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos, beneficios y riesgos a los que se sometieron con capacidad de libre elección sin coacción alguna.

### 3.10 RECURSOS

#### 3.10.1 Recursos Humanos

Tabla 2. Recursos Humanos

PERSONAL	DEDICACIÓN EN HORAS DURANTE EL SEMESTRE	VALOR HORA	VALOR TOTAL
ANGELA JOHANA CALVO	24 horas	No aplica	No aplica
ELIANA CARACAS	24 horas	No aplica	No aplica
LINA ANDREA TRUJILLO	24 horas	No aplica	No aplica
SHIRLEY ZABALA	24 horas	No aplica	No aplica
MIGUEL DE LEÓN	46 horas	No aplica	No aplica
JORGE EDUARDO TASCÓN	46 horas	No aplica	No aplica
HÉCTOR MUESES	16 horas	No aplica	No aplica

Fuente: las autoras

#### 3.10.2 Recursos Físicos

Tabla 3. Recursos físicos

RUBRO	CANTIDAD	VALOR UNITARIO	VALOR TOTAL
SCAFLAM	240	2.250	540.000
MOTRIN	360	580	208.800
TRANSCRIPCIÓN DEL TEXTO	159	800	127.000
		SUBTOTAL	855.800

Fuente: las autoras

#### 3.10.3 Recursos Financieros

Tabla 4. Recursos financieros

RUBROS	VALOR
RECURSOS HUMANOS	0
RECURSOS FÍSICOS	855.800
5% IMPREVISTOS	42.800
TOTAL	898.600

Fuente: las autoras

Tabla 5. Cronograma Primer semestre de 2003

ACTIVIDAD	FEBRERO				MARZO				ABRIL				MAYO			
	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
Búsqueda de la población a estudiar	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■					
Recolección de las primeras bibliografías	■	■														
Búsqueda del cirujano	■	■														
Entrega del primer avance del contenido de la investigación al tutor					■											
Corrección del primer avance del contenido de la investigación						■										
Entrega del primer avance del contenido de la investigación al asesor							■									
Aprobación del comité de ética de investigación										■						
Realización de la prueba piloto												■				
Recolección de las segundas bibliografías											■	■				
Entrega del contenido de la investigación al tutor													■	■		
Entrega de las terceras bibliografías al asesor metodológico														■	■	
Entrega de todos los avances al tutor													■	■	■	
Entrega de artículos y avance final al asesor metodológico															■	

Tabla 6. Cronograma segundo semestre del 2003

ACTIVIDAD	JULIO				AGOSTO				SEPTIEMBRE				OCTUBRE			
	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
Terminación trabajo de campo		■	■	■												
Tabulación de trabajo de campo					■											
Entrega del artículo científico						■										
Corrección del artículo científico							■									
Entrega del documento final asesor científico y metodológico								■								
Entrega de artículo corregido para el grado												■				
Sustentación de tesis														■	■	

#### 4. RESULTADOS

La población de estudio osciló entre los 18-35 años de edad, siendo la edad más frecuente entre 18-21 años (37.5%), la mayoría de los pacientes son de sexo femenino (57%) y de raza blanca (94%), con una media de 24 años y mediana de 23 años.

La probabilidad que se manejó fue de 0.05 para el control del dolor.

De acuerdo a la E.V.A. el grado de dolor reportado por los pacientes fue:

En 9/40 (23%) pacientes tratados con Nimesulide no reportaron dolor a ninguna hora.

A las 4 horas el control del dolor para el Ibuprofeno es menor 1.50, para el Nimesulide fue 1.25 no se encontró diferencia significativa entre los dos medicamentos (Probabilidad = 0.25) de los cuales 31/40 (78%) controlaron el dolor con el Nimesulide y 38/40 (95%) controlaron el dolor con Ibuprofeno.

A las 6 horas se observó que el control del dolor para el Ibuprofeno fue menor de 1.25, para el Nimesulide 1.00 por lo tanto, no hay diferencia entre ambos grupos. Con una probabilidad (0.55). Nimesulide presentó 29/40 (73%) y el Ibuprofeno 36/40 (90%).

A las 12 horas los pacientes tratados con Ibuprofeno presentaron una escala de dolor por debajo de 1.45 y en el Nimesulide por debajo de 0.35 encontrando una diferencia significativa entre los 2 grupos. Probabilidad (0.02) para el Nimesulide en 25/40 (63%) y el Ibuprofeno 33/40 (83%) controlaron el dolor.

A las 24 horas con el Ibuprofeno refirieron dolor menor de 0.30 y el Nimesulide 0.00 con probabilidad (0.00), teniendo un mayor control del dolor el Nimesulide. 28/40 (70%) y para el Ibuprofeno 10/40 (25%).

A las 36 horas tanto Ibuprofeno como el Nimesulide manifestaron una escala de dolor de 0.00 obteniendo una probabilidad de 0.03, para los casos tratados con Nimesulide se reportó menor número de pacientes con presencia de dolor en 32/40(80%) que el grupo del Ibuprofeno 22/40 (55%).

A las 48 horas, para los pacientes tratados con Nimesulide se reportó un control del dolor similar para ambos grupos de 0.00 pero sin una diferencia significativa. Probabilidad = 0.28. El porcentaje de los pacientes con el Nimesulide un 36/40 (90%) y el Ibuprofeno 32/40 (80%). (ver Tabla 7)

Tabla 7. Escala del Dolor

TIEMPO	MEDICAMENTO	VALOR P	PACIENTES
4 hr	Ibuprofeno 400mg Nimesulide 100mg	P= 0.25	38/40 (95%) 31/40 (78%)
6 hr	Ibuprofeno 400mg Nimesulide 100mg	P= 0.55	36/40 (90%) 29/40 (73%)
12 hr	Ibuprofeno 400mg Nimesulide 100mg	P= 0.02	33/40 (83%) 25/40 (63%)
24 hr	Ibuprofeno 400mg Nimesulide 100mg	P= 0.00	10/40 (25%) 28/40 (70%)
36 hr	Ibuprofeno 400mg Nimesulide 100mg	P= 0.03	22/40 (55%) 32/40 (80%)
48 hr	Ibuprofeno 400mg Nimesulide 100mg	P= 0.28	32/40 (80%) 36/40 (90%)

Se observó que el efecto del Nimesulide para el control del dolor postquirúrgico, fue de 67.5 %; mientras a los pacientes que se suministró Ibuprofeno solo en el 25% se controló el dolor.

Del 67.5% de los pacientes que se les controló el dolor con Nimesulide, 33% no presentaron dolor a ninguna hora, el 7% hasta las 4 horas, el 11% hasta las 6 horas y el 48% hasta las 12 horas, en el

32% de los pacientes a los que se les suministró Nimesulide no se les controló el dolor hasta antes de las 12 horas.

Del 25% de los pacientes que se les controló el dolor con Ibuprofeno el 30% se les controló el dolor hasta las 4 horas; el 30% hasta las 6 horas y el 40% restante hasta las 12 horas; y en el 75% de los pacientes que se les suministró Ibuprofeno no se les controló el dolor hasta antes de las 12 horas.

El 78% de los pacientes que se les suministró Nimesulide y el 88% que se les suministró Ibuprofeno utilizaron un tiempo quirúrgico entre 15 y 30 minutos.

Con respecto a la profundidad del diente y el control del dolor, a los pacientes que se les suministró Nimesulide de 100mg, no presentaron diferencias en la profundidad del diente, el medicamento controló menos el dolor en los que presentaron 3/3 de profundidad (67%), siendo mayor para los de 1/3 en un 83%. (Ver Tabla 8) Mientras que los pacientes a los que se les suministró Ibuprofeno 400mg su efecto analgésico fue mayor en los pacientes con terceros molares de 1/3 y 2/3 de profundidad. (Ver Tabla 9)

Tabla 8. Cruce de la Profundidad vs controla el dolor con Nimesulide

		Controla el dolor		Total
		Si	No	
1/3	Cantidad	15	3	18
	% por fila	83,3%	16,7%	100,0%
	% por columna	55,6%	23,1%	45,0%
	% del Total	37,5%	7,5%	45,0%
2/3	Cantidad	11	8	19
	% por fila	57,9%	42,1%	100,0%
	% por columna	40,7%	61,5%	47,5%
	% del Total	27,5%	20,0%	47,5%
3/3	Cantidad	1	2	3
	% por fila	33,3%	66,7%	100,0%
	% por columna	3,7%	15,4%	7,5%
	% del Total	2,5%	5,0%	7,5%
Total	Cantidad	27	13	40
	% por fila	67,5%	32,5%	100,0%
	% por columna	100,0%	100,0%	100,0%
	% del Total	67,5%	32,5%	100,0%

P ≥ 0.05

Tabla 9. Cruce de la Profundidad vs controla el dolor con Ibuprofeno

			Controla el dolor		Total
			Si	No	
Profundidad	1/3	Cantidad	4	11	15
		% por fila	26,7%	73,3%	100,0%
		% por columna	40,0%	36,7%	37,5%
		% del Total	10,0%	27,5%	37,5%
	2/3	Cantidad	5	17	22
		% por fila	22,7%	77,3%	100,0%
		% por columna	50,0%	56,7%	55,0%
		% del Total	12,5%	42,5%	55,0%
	3/3	Cantidad	1	2	3
		% por fila	33,3%	66,7%	100,0%
		% por columna	10,0%	6,7%	7,5%
		% del Total	2,5%	5,0%	7,5%
Total	Cantidad	10	30	40	
	% por fila	25,0%	75,0%	100,0%	
	% por columna	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del Total	25,0%	75,0%	100,0%	

$P \geq 0.05$

A los pacientes que se les suministró Nimesulide 100mg, la mayoría (52%) presentó una posición mesoangulada de los dientes, mientras que para el Ibuprofeno fue de un 70%.

Se observó que el grado de dolor fue severo hasta las 12 horas en solo una persona de los que se les suministró Nimesulide; y después de las 12 horas osciló entre 1 y 2 personas.

Para los pacientes que se les suministró Ibuprofeno, 2 personas presentaron dolor severo hasta las 12 horas.

Se encontró efectos colaterales en el suministro del Ibuprofeno en solo el 2.5% de los pacientes presentaron gastritis a las 12 horas y 36 horas con un rango de edad de 30 años.

Mientras que en los pacientes que se les suministró Nimesulide el 10% de los pacientes presentaron cefalea, en 5% diarrea 2.5% mareo leve con un rango de edad entre 18 y 35 años.

El grado de dolor reportado en aquellos pacientes que se les realizó osteotomía en las diferentes horas no presentó ninguna diferencia significativa

## 5. DISCUSIÓN

Sin lugar a dudas el dolor ha sido uno de los motivos de consulta más frecuentes a nivel médico y odontológico, por tal razón, es importante conocer cuál es el comportamiento y las variaciones que puede presentar este síntoma en relación con los demás pacientes.<sup>11</sup> Dentro del campo farmacológico para el tratamiento del dolor, un lugar importante es ocupado por los AINES<sup>12</sup>, que han sido tradicionalmente evaluados desde los aportes del Dr. John Vane en 1971, sobre la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por la aspirina y otros, ha sido aún más intensa la investigación en este campo.<sup>6,8</sup>

La descripción exacta de la vía cicloxigenasa (COX) por dicho investigador fue uno de los hitos científicos por el que se le concedió el premio Nobel<sup>12</sup>

A principio de los años 90 se descubrió la existencia de dos isoenzimas, COX1 que se encuentra en la mayoría de los tejidos en condiciones normales y cuyo principal papel es la regulación de la actividad celular, permitiendo funciones protectoras tanto renales como gástricas y de otros sistemas<sup>6,7,8</sup>, y la COX2 inducida rápidamente por el propio proceso en el lugar del daño celular para mediar en la respuesta inflamatoria<sup>6,7,8,12</sup>

De allí la importancia de haber realizado esta investigación, donde se compara la eficacia analgésica de un AINES tradicional como es el Ibuprofeno con el Nimesulide, siendo de la última generación con propiedades de selectividad de la COX2 en la cirugía de terceros molares incluidos, siendo éste el proceso ambulatorio mas frecuente en cirugía oral<sup>1</sup>

En esta investigación el Ibuprofeno no presentó mejor efecto analgésico en el control del dolor postoperatorio, porque después de las 12 horas los pacientes refirieron dolor. El Ibuprofeno de 400mg sigue siendo un analgésico antiinflamatorio de gran importancia y elección debido a su bajo costo y asequibilidad.

El Nimesulide constituye una herramienta importante en este campo gracias a su eficacia y seguridad, obteniéndose alentadores resultados en el alivio del dolor contra el cáncer<sup>6</sup>, en los datos reportados por los pacientes que se les suministró Nimesulide se encontró que 13 de ellos reportaron un dolor leve a las 12 horas.

En la actualidad la gastropatía por AINES es uno de los problemas más comunes, pero su verdadera prevalencia no se conoce, los datos obtenidos de la literatura son solo proyecciones hechas a partir de diferentes estudios epidemiológicos y de poblaciones diferentes, de ahí la variación de su porcentaje en cuanto a su incidencia y prevalencia de un estudio a otro, es imposible calcular la gran cantidad de pacientes que se automedica y consumen AINES o aspirina a diario.<sup>7,9</sup> Sólo uno de los pacientes presentó gastritis, debido a que el Ibuprofeno solo fue administrado por tres días, y en pacientes jóvenes sin problemas de salud.

En los casos que se les suministró Nimesulide se reportaron efectos colaterales leves, entre 1 y 2 pacientes, los cuales fueron cefalea, hipertensión, taquicardia y diarrea; se cree que la diarrea haya sido producida por el antibiótico o algún tipo de alimentación.<sup>13</sup> En cuanto a la taquicardia e hipertensión se recomienda ser más explícitos ya que estos hallazgos deben ser medidos y por falta de conocimientos resulta difícil para el paciente, corroborando la información obtenida con los demás estudios.<sup>14</sup>

La base de esta investigación fue la Escala Visual Análoga que proporcionó una medición simple y eficaz y de la intensidad del dolor, comúnmente utilizada.<sup>1,10,15</sup> El grado de dolor fue mayor pasado los 20 minutos después de la intervención quirúrgica, esta información puede ser útil para nuevos investigadores.

El conocimiento de estos hechos científicos, representa un nuevo camino en la investigación y el manejo de muchos de estos medicamentos, pero nace una gran inquietud en cuanto al futuro de los AINES, ya que se están realizando nuevos ensayos terapéuticos con inhibidores de la COX2 de segunda generación, los que seguramente no tardarán en reemplazar a los AINES tradicionales.

## 6. CONCLUSIONES

- El Nimesulide de 100mg fue más eficaz en el control del dolor postquirúrgico comparado con el Ibuprofeno 400mg, en cirugía de terceros molares incluidos.
- No existió relación entre la duración del procedimiento quirúrgico en el grado de dolor postoperatorio, ya que el tiempo osciló entre 15 y 30 minutos para todos los pacientes.
- El Nimesulide 100mg tiene mayor eficacia analgésica en los molares que presentaron un tercio de profundidad y no en los tres tercios, mientras que el Ibuprofeno 400mg no presentó ninguna significancia a nivel de profundidad.
- Se determinó que el Nimesulide 100mg y el Ibuprofeno 400mg presentaron efectos colaterales leves reportados por pocos pacientes.
- La mayoría de la población presentó un dolor postquirúrgico leve en ambos medicamentos.

## 7. RECOMENDACIONES

- Se recomienda para un próximo estudio que el registro de la Escala Visual Análoga se inicie una hora después del procedimiento quirúrgico, para así tener un mejor control del dolor.
- En los casos de hipertensión y taquicardia se recomienda la colaboración de los investigadores (o personal médico idóneo) para la toma de presión arterial y ritmo cardiaco, ya que estas variables no las puede medir el paciente por falta de conocimiento.
- Se sugiere para un próximo estudio seleccionar pacientes que tengan características psicosociales, físicas y morfológicas similares y realizar comparaciones entre ellos para darle mayor validez a los resultados.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup>OLMEDO M.V., Double-blind parallel comparison of multiple dose of ketorolac, ketoprofen and placebo administered orally to patients with postoperative dental pain. En: Rev Soc Esp Dolor. Vol. 9, No. 1 (2002); p. 23-30.
- <sup>2</sup>MOREJÓN ÁLVAREZ F., Presentación de un estudio en 680 pacientes operados de terceros molares retenidos. En: Revista Cubana de Estomatología. Vol 37, No 2 (2000); p. 102-105.
- <sup>3</sup>SHAVER D. M., Gustatory function after third molar extraction. En: Oral Surgery Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics. Vol 87, No 4 (1999); p. 419-428.
- <sup>4</sup>NAGESHWAR. Comma incision for impacted mandibular third molars. En: Journal Oral Maxillofacial Surgery. Vol 60, No 1 (2002); p. 1506-1509.
- <sup>5</sup>ZICCARDI V., Single-dose vicoprofen compared with acetaminophen with codeine and placebo in patients with acute postoperative pain after third molar extractions. En: Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. Vol 58, No 6 (2000); p. 1-8.
- <sup>6</sup>URGELLES L., Celebrex (celecoxib) control efectivo del dolor e inflamación. En: Journal de Clínica en Odontología. Vol 61, No. 2 (1999); p.105-109
- <sup>7</sup>CAÑAS M., Antiinflamatorios no esteroideos inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (COX2) los coxibs. Informe área farmacológica. En: Informe Área Farmacológica FEMEBA. Vol. 6, No. 65 (2001); p. 8-10.
- <sup>8</sup>BOVILL J. G., AINES Cox-2 Selectivos. Farmacología y Acciones Clínicas. [on line] [citado mayo 10 de 2001] Disponible en Internet: [www.medens.com](http://www.medens.com)
- <sup>9</sup>COLLINS S. L., Ibuprofeno en el dolor postoperatorio. En: European Journal of Pain. Vol. 2, No 1 (1998); p. 285-291.
- <sup>10</sup>GÓMEZ J. F., Evaluación del efecto del diclofenaco vs ibuprofeno en el dolor post operatorio después de la extracción quirúrgica del tercer molar. En: Revista ADM. Vol. 56, No. 4 (1999); p. 137-140.
- <sup>11</sup>BJORNSSON G.A., A randomized, double-blind crossover trial of paracetamol 1000 mg four times daily vs ibuprofen 600 mg: effect on swelling and other postoperative events after third molar surgery. En: Journal Clinic Pharmacology. Vol 55, No 1 (2002); p. 405-412
- <sup>12</sup>GOODMAN GILMAN A., Bases farmacológicas de la terapéutica; analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios y fármacos antigotosos. 9 ed. México: McGraw Hill, 1996. Vol. 1, p. 1015
- <sup>13</sup>PÉREZ TORRES H., Farmacología y terapéutica odontológica. Medellín: Editorial Médica Celsus, 1997. p. 25
- <sup>14</sup>DALLEGRIF O., Possible modes of action of nimesulide in controlling neutrophilic inflammation. En: Arzneimittel Forsebung. Vol 45, No 111 (1995); p. 4-7
- <sup>15</sup>MALAGÓN LONDOÑO G., Urgencias Odontológicas. 2ed. Bogotá: Panamericana, 2000. p. 186

- <sup>16</sup> SWIFTH J Q., Nosteroidal anti-inflammatory drugs and opioids: Safety and usage concerns in the differential treatment of postoperative orofacial pain. Vol. 85, No 10 (2000); p. 150-162
- <sup>17</sup> JACOX A., Management of cancer pain. Clinical Practice Guideline. No 9. U.S.A: Public Health Service, 1994. p. 2-10
- <sup>18</sup> LACK A., Management of cancer pain: adult quint [WEB]. Wisconsin – Madison: [citado en 2001]. Disponible en Internet: <[www.geosalud.com/concerprof/dolor.htm](http://www.geosalud.com/concerprof/dolor.htm)>
- <sup>19</sup> SOBRE LOS COX2. [on line] [Citado en 2001] Disponible en Internet: <http://www.infodoctor.org/bandolera/b755-2html>
- <sup>20</sup> EFECTOS ADVERSOS GASTROINTESTINALES. [on line] [citado en 2001] Disponible en Internet: [www.infodoctor.org/bandolera/67as-g.html](http://www.infodoctor.org/bandolera/67as-g.html).
- <sup>21</sup> DESJARDINS P. J., Analgesic efficacy of intranasal butophanol (stadol NS) in the treatment of pain after dental impaction surgery. En: Journal Sugery Oral Maxillofacial. Vol 58, No 10 part 2. (2000); p. 162-180.
- <sup>22</sup> SAAVEDRA SALINAS M. Á., Mecanismos patogénicos y tratamiento de la gastropatía por antiinflamatorios no esteroides. En: Journal Oral. Vol 17, No 5 (2002); p. 1-14.
- <sup>23</sup> RAMÍREZ MEJÍA L. M., Odontología efecto de la sugestión sobre el dolor postoperatorio en cirugía de terceros molares. En: Revista CES. Vol 7, No 2 (1994); p. 10-24
- <sup>24</sup> CAPSONI F., Inhibition of neutrophil oxidative metabolism by nimesulide. En: Agents Actions. Vol 21 (1987); p. 121-129
- <sup>25</sup> SHERING PLOUGH. AINEX. Monografía médica del producto. México: Panamericana, 1999. p. 1-85
- <sup>26</sup> TANAKA K., Pharmacological studies of the new antiinflammatory agent 3-formylaminz-methylsulfony lamino-6-phenoxy 4H-1- benzopyran-4-one. Antiinflammatory, analgesic and other related properties. Arzneimittel Forschung. Vol 42 (1992); p. 935-44. Citado por LABORATORIOS UNDRÁ. Scaflam p. 11.
- <sup>27</sup> CANDELARIO-JALIL E., Effects of nimesulide on Kainate-induced in vitro oxidative damage in rat brain homogenates. En: BMC Pharmacology. [on line] Disponible en internet: <http://www.biomedcentral.com/1471-2210/3/7>. 2003.
- <sup>28</sup> VALERO S., Nimesulida como tratamiento alternativo en pacientes con intolerancia a antiinflamatorios no esteroides. En: Revista Española Alergol Inmunol Clínica. Vol 13, No 6 (1998); p. 336-338
- <sup>29</sup> MOREJON ÁLVAREZ F., Presentación de un estudio en 680 pacientes operados de 3ros molares. En: Revista Cubana de Estomatología. Vol 37, No 2 (2000); p. 102-105
- <sup>30</sup> HENRY J., Utilizado los resultados numéricos de las revisiones sistemáticas en la práctica clínica Vol. 126, No 1 (1997); p. 712-720
- <sup>31</sup> ROGER A., Riple O, riesgo postoperatorio del nervio dentoalveolar en cirugía. En: Oral surgery, oral medicine. Vol 90, No 4 (2000); p. 85-92

- <sup>32</sup> VALMASEDA E., Triple O, daño con el nervio alveolar inferior después de la extracción quirúrgica del tercer molar inferior en un estudio prospectivo en 1.117 extracciones quirúrgicas. En: Oral surgery, oral medicine. Vol 92, No 4 (2001); p. 1-8
- <sup>33</sup> PEÑARROCHA M., Oral hygiene and postoperative pain after mandibular thire surgery, triple O. En: Oral surgery, oral medicine. Vol 92, No 3 (2001); p. 10-30
- <sup>34</sup> FAIZN; HATTBA. Evaluación radiográfica del espacio de erupción del tercer molar mandibular. En: Oral surg., oral med., oral pathol., oral radiol. Vol 88, No 1 (1999); p. 285-291.
- <sup>35</sup> DÍAZ FERNANDEZ J. M., Morbilidad asociada con terceros molares retenidos o parcialmente erupcionados en la línea media de fractura mandibular. En: Revista Cubana de Estomatología. Vol 3, No 1 (1995); p. 1-14
- <sup>36</sup> MORROW. Ensayos de campo de intervenciones en salud en países en desarrollo. 2 ed. Organización Panamericana de la Salud, 1998. p. 57-59.

**ANEXOS**





Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Medicamento A \_\_\_\_\_ B \_\_\_\_\_

Marque con una X si usted presenta alguno de los siguientes síntomas ¿A partir de qué hora?

	2.1		2.2		2.3		2.4		2.5		2.6	
	1 hora		6 horas		12 horas		24 horas		36 horas		48 horas	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Presión baja												
Aceleración del corazón												
Diarrea												
Acidez en la boca del estómago												
Deposición con sangre												
Mareo												
Dolor de cabeza												
Náuseas												
Vómito												

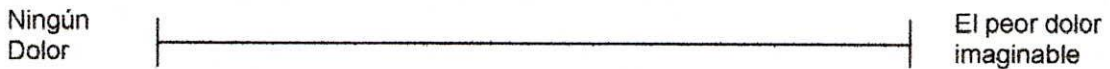
**23. EVA ESCALA VISUAL ANÁLOGA)**

Marque con una línea vertical (|) el grado de dolor que presenta en cada una de las diferentes horas siguientes, teniendo en cuenta que hacia la izquierda no presenta ningún dolor y a la derecha el peor dolor imaginable.

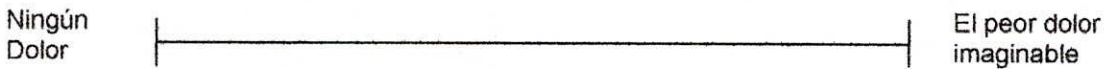
A LAS 4 HORAS:



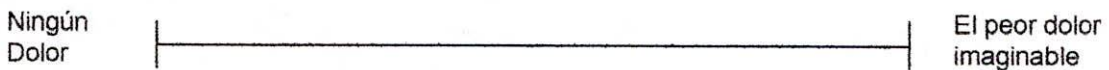
A LAS 6 HORAS:



A LAS 12 HORAS:



A LAS 24 HORAS:



A LAS 36 HORAS:



A LAS 48 HORAS:



**Anexo C. FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
COLEGIO ODONTOLÓGICO COLOMBIANO**

**A. DATOS GENERALES**

1. Nombre del paciente \_\_\_\_\_  
2. Historia clínica N° \_\_\_\_\_ N° de urgencia \_\_\_\_\_  
3. Nombre técnico de la investigación que se va a realizar  
"EFICACIA DEL IBUPROFENO VS. NIMESULIDE EN CIRUGÍA DE TERCEROS MOLARES INCLUIDOS".

4. Tipo de anestesia (en caso de necesidad): Infiltrativa y troncular (dentario inferior, largo bucal, lingual y mentoniano)

5. El propósito de esta investigación es:

Comparar la eficacia analgésica del Ibuprofeno vs Nimesulide en el post-operatorio de exodoncia de terceros molares incluidos.

Justificación:

Teniendo en cuenta la frecuencia con que se realizan las exodoncias de terceros molares incluidos, el dolor postoperatorio así como la eficacia analgésica de los medicamentos, es importante conocer la acción analgésica del Nimesulide 100mg e Ibuprofeno 400mg, ya que estos son los mas usados para el manejo del dolor e inflamación en pacientes que han sido sometidos a extracciones de terceros molares incluidos.

7. Objetivos:

1. Describir la población objeto de estudio según la edad, sexo, estrato socioeconómico 2. Describir la clasificación del molar. 3. Determinar la duración del procedimiento quirúrgica 4. Describir el dolor postoperatorio cuando se ha realizado osteotomía. 5. Identificar los efectos colaterales del Ibuprofeno 400 mg administrado 6. Identificar los efectos colaterales del Nimesulide 100 mg administrado.

8. El procedimiento que se va a realizar es: 1  Invasivo. 2  No invasivo

9. La duración del paciente en el estudio será de: 3 días

10. La forma de ingreso del paciente al estudio: Al azar - voluntario

11. La cantidad de participantes incluidos dentro del estudio son: 40 por medicamento

12. Esta investigación está siendo desarrollada por los siguientes estudiantes del Colegio

Odontológico Colombiano, sede Santiago de Cali: (Nombres, horario y teléfonos para contactos)

Eliana Caracas Campaz teléfono 328 15 37 – lunes y viernes 2 a 4 p.m.

Shirley Zabala Ortiz teléfono 449 26 49 - lunes y viernes 2 a 4 p.m.

Lina Andrea Trujillo teléfono 667 42 28 – lunes y viernes 2 a 4 p.m.

Angel Johana Calvo teléfono 558 61 22 – lunes y viernes 2 a 4 p.m.

Guiados por el Dr. Miguel E. León Arcila, quien es su asesor científico.

13. El paciente puede ser retirado del estudio, en beneficio de su salud, en el momento que por concepto de los investigadores se considere conveniente.

**B. DECLARACIÓN DEL PACIENTE**

Este documento certifica que el paciente confirma por escrito su decisión VOLUNTARIA de participar en un ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN después de escuchar la explicación verbal, tener tiempo suficiente para pensar y de haber tenido la oportunidad de preguntar y de aclarar sus dudas y tener la libertad de retirarse cuando lo estime conveniente sin perjuicio de la atención a su salud. También puede revocar este consentimiento cuando el paciente o sus familiares lo presuman oportuno.

Conociendo todo lo anterior declaro que:

1. Tengo derecho de negarme a dar el consentimiento de participar en esta investigación, sin perjuicio de la atención odontológica que recibo en esta institución

2. Se me ha explicado y he comprendido satisfactoriamente la naturaleza y propósitos de este procedimiento. También se me han dicho que las posibles complicaciones podrían ser:  
Pacientes que refieren hipersensibilidad al Nimesulide o Ibuprofeno.  
Pacientes con inflamación o infección activa en cavidad oral
3. En caso de que se requiriera anestesia, se me han explicado los riesgos posibles de la anestesia que se me va a aplicar:  
Náuseas, mareo, isquemia del tejido, dolor de cabeza, alergia
4. Soy consciente que no existen garantías absolutas del resultado del procedimiento. Comprendo perfectamente que el procedimiento va a consistir en lo siguiente:  
Se me administrará una dosis analgésica antes del procedimiento quirúrgico, la cirugía se realiza en los maxilares con anestesia convencional: Lidocaína al 2% con vasoconstrictor, se me realizará una incisión hasta lograr una visión adecuada del campo operatorio para eliminar tejido óseo necesario, y finalmente se extrae el diente con el instrumental adecuado. Se limpia la zona y por último se sutura, se coloca un apósito de gasa sobre la herida con el fin de que el paciente haga presión durante 30 minutos y/o suministra el medicamento Ibuprofeno de 400mg y/o Nimesulide de 100 mg
5. Que los posibles riesgos razonablemente prevenibles son: Inflamación, dolor.
6. Que los beneficios razonablemente esperados son: Disminución de la inflamación y el dolor.
7. Autorizo la toma de fotografías, videos, exámenes de laboratorio o imágenes diagnósticas como radiografías por ejemplo, en las cuales el manejo de la confidencialidad, privacidad e identidad serán acordes y permitidas por Ley y no estarán a disposición pública.
8. Tengo la posibilidad de contacto permanente con los investigadores en caso de duda o de urgencia.
9. En caso de complicaciones, tendré la disponibilidad de tratamiento y cubrimiento de los gastos adicionales e indemnizaciones pertinentes, a cargo del presupuesto de la investigación
10. Mis responsabilidades como paciente son:
  - 10.1 El compromiso de seguir las indicaciones.
  - 10.2 El compromiso a tomar los medicamentos de manera indicada (en caso necesario)
  - 10.3 El compromiso de asistir cumplidamente a la primera cita y a los controles.
  - 10.4 El compromiso de informar OPORTUNAMENTE los eventos adversos y las reacciones al tratamiento.
11. Se me informó que los medicamentos a usar son:
  - 11.1 Nombre genérico: Nimesulide 100 mg, Ibuprofeno 400 mg
  - 11.2 Nombre comercial: Scaflam, Motrin
  - 11.3 Registro INVIMA  
SCAFLAM N°: M-013354  
MOTRIN N°: M-004795
  - 11.4 Objetivo del medicamento:  
Nimesulide: Aliviar el dolor y las molestias asociadas a traumas, odontalgias y disimnorrea  
Ibuprofeno: Aliviar los signos y síntomas de lesiones del tejido blando y dolores odontológicos.
  - 11.5 Contraindicaciones:  
Nimesulide: Niños menores de 12 años, hipersensibilidad conocida al Nimesulide, historia de reacción de hipersensibilidad como broncoespasmo, rinitis; como respuesta a la aspirina o otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, etc.

Ibuprofeno: Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al fármaco o en individuos con síndrome de pólipos nasales, angioedema o reactividad broncoespástica al ácido acetilsalicílico u otros agentes antiinflamatorios no esteroides.

11.6 Presentación y vía de administración:

Nimesulide: Tabletas, vía oral. Ibuprofeno: Grageas, vía oral.

11.7 Dosis y horarios:

Nimesulide: una tableta cada 12 horas Ibuprofeno: una gragea cada 6 horas

11.8 Signos y síntomas de reacción adversa:

Nimesulide: náuseas, vómito y gastritis

Ibuprofeno: náuseas y vómito, cefalea, disnea, gastritis.

12. Estoy de acuerdo con no recibir ningún beneficio monetario por parte de los investigadores.

13. Recibiré copia del presente documento el cual consta de 3 páginas.

### C. AUTORIZACION Y FIRMAS

El Doctor: \_\_\_\_\_

Me ha explicado de forma satisfactoria qué es, cómo se hace y para qué sirve este procedimiento. También se me han explicado sus riesgos y complicaciones previsibles y no previsibles del procedimiento.

He comprendido todo lo anterior perfectamente y por ello YO: \_\_\_\_\_

con documento de identidad: \_\_\_\_\_ expedido en \_\_\_\_\_ doy mi consentimiento para que el Doctor(a) (es): \_\_\_\_\_ y el personal auxiliar que él/ella(os) precise(n) me realicen el procedimiento descrito arriba, y los procedimientos complementarios que sean necesarios durante la realización de este, a juicio de los profesionales que lo lleven a cabo.

LUGAR Y FECHA: \_\_\_\_\_

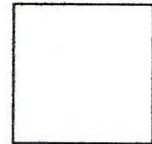
1. Paciente mayor de edad

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

C.C: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_



Huella digital del paciente

Firma del asesor científico: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_ C.C: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Firma del testigo N° 1: \_\_\_\_\_

Nombre del testigo N° 1: \_\_\_\_\_ C.C: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Firma del testigo N° 2: \_\_\_\_\_

Nombre del testigo N° 2: \_\_\_\_\_ C.C: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_