



**EFICACIA DE LA PREMEDICACIÓN ANALGÉSICA CON AINES EN EL
POSTOPERATORIO DE LA EXODONCIA QUIRÚRGICA DE TERCEROS
MOLARES: UNA REVISIÓN CRÍTICA DE LA LITERATURA.**

Trabajo de Investigación
requisito para optar al
Título de Cirujano Dentista

Alumnos: Matías Baeza Carrión
Paulina Bugeño Saldivia
Daniela Díaz Guerrero
Javiera Muñoz Tapia

Docente Guía: Prof. Dra. Solange Baeza Vallejos.
Cátedra de Cirugía y Traumatología Bucal y
Máxilo Facial

AGRADECIMIENTOS

A nuestros padres, amigos, compañeros y docentes.

A nuestros padres por su amor y apoyo incondicional durante toda la carrera. A nuestros amigos por estar presentes en todo momento, a nuestros compañeros por su solidaridad al brindar ayuda y a nuestros docentes por la formación que nos han dado.

A la Dra. Solange Baeza por el apoyo y el conocimiento brindados para llevar a cabo esta investigación.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| Introducción..... | 1 |
| Marco Teórico..... | 3 |
| 1. Dolor..... | 3 |
| 1.1. Definición..... | 3 |
| 1.2. Fisiología del dolor..... | 3 |
| 1.2.1. Dolor nociceptivo..... | 3 |
| 1.3. Sensibilización central..... | 4 |
| 1.4. Sensibilización periférica..... | 4 |
| 1.5. Dolor odontológico y sus componentes..... | 5 |
| 1.5.1. Vías aferentes modulación y vías eferentes en el dolor bucodental..... | 6 |
| 1.6. Definición y caracterización del dolor post operatorio..... | 9 |
| 1.7. Medición del dolor: escalas para evaluación del dolor..... | 9 |
| 1.7.1. Escala Visual Análoga (EVA)..... | 9 |
| 1.7.2. Escala verbal simple..... | 9 |
| 1.8. Estrategias de manejo del dolor | 10 |
| 1.8.1. Concepto “Preemptive Analgesia”..... | 10 |
| 1.8.2. Anestesia local, como estrategia para el control del dolor postoperatorio. | 11 |
| 1.8.3. Indicación farmacológica postoperatoria..... | 11 |
| 2. Cirugía de terceros molares..... | 12 |
| 2.1. Clasificación de Pell & Gregory..... | 12 |
| 2.2. Clasificación de Winter..... | 13 |
| 2.3. Terceros molares impactados..... | 13 |
| 2.4. Trauma quirúrgico y expresión génica de COX-1 y COX-2..... | 14 |
| 2.5. Administración de AINEs y expresión génica de COX-1 y COX-2..... | 15 |
| 3. AINEs más utilizados como premedicación analgésica en cirugía de terceros molares..... | 15 |
| 3.1. Derivados anilínicos..... | 15 |
| 3.1.1. Paracetamol..... | 15 |

| | | |
|--------|--|----|
| 3.2. | Derivados del Ácido Arilpropiónico..... | 15 |
| 3.2.1. | Ibuprofeno | 15 |
| 3.2.2. | Ketoprofeno..... | 16 |
| 3.2.3. | Naproxeno..... | 16 |
| 3.3. | Derivados del Ácido arilacético..... | 16 |
| 3.3.1. | Diclofenaco | 16 |
| 3.3.2. | Ketorolaco..... | 16 |
| 3.4. | Coxib..... | 17 |
| 3.4.1. | Celecoxib..... | 17 |
| 3.4.2. | Etoricoxib..... | 17 |
| 3.5. | Sulfonanilida..... | 17 |
| 3.5.1. | Nimesulida..... | 17 |
| 3.6. | Efectos adversos cardiovasculares..... | 17 |
| 3.7. | Efectos adversos gastrointestinales..... | 19 |
| 3.8. | Vías de administración..... | 20 |
| 3.8.1. | Vía oral..... | 20 |
| 3.8.2. | Vía parenteral..... | 21 |
| | Objetivos..... | 22 |
| | Materiales y métodos..... | 23 |
| | Resultados..... | 27 |
| | Discusión..... | 31 |
| 1. | Dolor postoperatorio..... | 31 |
| 1.1. | Etoricoxib versus placebo..... | 31 |
| 1.2. | Etoricoxib versus ibuprofeno..... | 32 |
| 1.3. | Ibuprofeno versus placebo..... | 32 |
| 1.4. | Ibuprofeno preoperatorio versus postoperatorio..... | 33 |
| 1.5. | Ibuprofeno versus nimesulida, paracetamol, ketoprofeno y dexametasona..... | 33 |
| 1.6. | Nimesulida versus placebo..... | 34 |
| 1.7. | Paracetamol versus placebo..... | 34 |
| 1.8. | Ketoprofeno versus placebo..... | 34 |

| | | |
|------|---|----|
| 1.9. | Diclofenaco versus placebo | 34 |
| 2. | Medicación postoperatoria..... | 35 |
| 2.1. | Etoricoxib versus placebo..... | 35 |
| 2.2. | Ibuprofeno versus placebo..... | 35 |
| 2.3. | Ibuprofeno preoperatorio versus postoperatorio y placebo..... | 36 |
| 2.4. | Nimesulida versus placebo..... | 36 |
| 2.5. | Paracetamol versus placebo..... | 36 |
| 2.6. | Ketoprofeno versus placebo..... | 36 |
| 2.7. | Diclofenaco versus placebo..... | 37 |
| 3. | Calidad de vida..... | 37 |
| 4. | Recomendaciones..... | 37 |
| 5. | Limitaciones..... | 40 |
| | Conclusiones..... | 42 |
| | Implicaciones prácticas y para la investigación..... | 42 |
| | Referencias bibliográficas..... | 43 |
| | Anexo 1: Esquema hipótesis de control de la puerta..... | 57 |
| | Anexo 2: Artículos excluidos según el criterio incumplido para su selección..... | 58 |
| | Anexo 3: Fármacos utilizados en los estudios incluidos en la revisión, agrupados por fármaco y vía de administración..... | 59 |

RESUMEN

La premedicación es una estrategia utilizada para el manejo de la inflamación y el dolor postoperatorio agudo (DPO) producto de las intervenciones quirúrgicas del territorio maxilofacial. En esta línea, el uso de corticoides para la exodoncia quirúrgica de terceros molares está bien documentada en la literatura con resultados significativos en la reducción del dolor, trismus e inflamación, obteniendo mejores resultados cuando se usan como medicación preoperatoria (1, 2). Por otra parte, los AINEs, cuyo uso es universal cuando se habla de manejo del dolor, son prácticamente la norma general en la farmacología terapéutica posterior a intervenciones quirúrgicas, sin embargo, su efectividad como premedicación bajo el concepto “Preemptive Analgesia” aún es controversial (3). Objetivo: Analizar la eficacia del uso de premedicación analgésica con AINEs en el postoperatorio de la cirugía de terceros molares. Metodología: Búsqueda bibliográfica estandarizada en metabuscadores especializados en bases de datos Web of Science, Scopus y Pubmed. Resultados: diez artículos, publicados entre los años 2011 y 2021, fueron seleccionados sumando un total de 559 pacientes evaluados. Conclusión: la premedicación con AINEs se mantiene como un tópico controversial al mostrar resultados estadísticamente significativos en la reducción del dolor postoperatorio, en la mayoría de los estudios, pero insuficientes para recomendar su uso de forma rutinaria.

INTRODUCCIÓN

Dentro de los procedimientos más realizados en cirugía maxilofacial se encuentran las extracciones dentarias, siendo los terceros molares los dientes extraídos con mayor frecuencia (4). Particularmente, en el año 2019, en la Facultad de Odontología de la Universidad de Valparaíso se realizaron 471 procedimientos quirúrgicos en el pabellón de cirugía menor. De ellos, el 30,1% (142 procedimientos) correspondieron a extracción de terceros molares, y de estos, el 23% de los molares se encontraban incluidos (5).

Finalmente, tanto la impactación como la inclusión o semi inclusión de estos dientes, requiere de un procedimiento de extracción más complejo y extenso. Por tanto, se genera un mayor trauma quirúrgico que tendrá como consecuencia un aumento de la inflamación y dolor postoperatorio (6).

Diversos autores sostienen que la premedicación con corticosteroides es beneficiosa para reducir la inflamación y el dolor postoperatorio (1, 2), sin embargo, aún existe controversia sobre el uso de AINEs para esta finalidad. Si se encuentra evidencia que sostenga que la premedicación con AINEs es efectiva para la disminución y/o control del dolor postoperatorio agudo, dichos fármacos se podrían considerar como una estrategia complementaria de tratamiento.

A su vez, existen estudios que plantean que la eficacia de esta estrategia podría reducir el número total de analgésicos requeridos durante el postoperatorio. Esto se traduciría en una reducción de costos económicos para los pacientes sometidos a extracción de terceros molares, así como una mayor satisfacción general del paciente gracias a la reducción del dolor postoperatorio agudo e incidencia de efectos adversos medicamentosos (7). Además, por la similitud de los mecanismos asociados al dolor post quirúrgico, los resultados que se encuentren en esta revisión bibliográfica podrían ser extrapolables a otras intervenciones quirúrgicas del territorio maxilofacial, tales como cirugía periodontal, endodóntica, ortognática y/o reconstructiva. En consecuencia, la presente investigación se convierte en un precedente para futuros estudios en estas áreas específicas.

¿Es eficaz la premedicación con AINES en la reducción del dolor postoperatorio agudo en los pacientes adultos sometidos a exodoncia quirúrgica de terceros molares?

MARCO TEÓRICO

1. Dolor

1.1. Definición de dolor

La versión más actualizada en cuanto a definición de dolor según la IASP (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor) publicado el año 2020 dice que "El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial". Además, añade importantes notas aclaratorias para poder llegar a una mejor comprensión del concepto "dolor". En primer lugar agrega que esta es una experiencia personal influida por factores biológicos, psicológicos y sociales. En segundo lugar, señala que el dolor puede tener efectos adversos sobre la función, el bienestar social y psicológico (8). Williams (9) añade a esta definición, que el dolor es una experiencia consciente y altamente subjetiva, en la que la información nociceptiva recibida y transmitida por las diferentes estructuras anatómicas implicadas, es modulada por factores emocionales y cognitivos, y que va acompañada de una respuesta afectiva, motora e incluso, de la personalidad.

1.2. Fisiología del dolor

Existen numerosos criterios para clasificar el dolor. Los más utilizados se basan en el mecanismo neurofisiológico, en el aspecto temporal, en la intensidad, en la etiología y en la región afectada. Según el mecanismo neurofisiológico, existen dos tipos de dolor: nociceptivo y neuropático (10).

1.2.1. Dolor Nociceptivo

Se origina por la estimulación de nociceptores periféricos, que traducen esta señal en impulsos electroquímicos que se transmiten al sistema nervioso central. A su vez, se puede subclasificar en dolor somático y visceral. El dolor somático es originado en la piel y en el aparato locomotor, se caracteriza por estar bien localizado. El dolor visceral es originado en las vísceras y se caracteriza por estar referido a zonas cutáneas, a veces alejadas de la lesión y por estar mal localizado (10).

Este tipo de dolor es desencadenado por un proceso inflamatorio, causado por algún trauma, presión intensa, quemaduras, infecciones, etc. Este suele ser de carácter continuo, que permanece en reposo y se detectan los signos de inflamación como tumor, rubor, calor, edema y movilidad limitada. También se produce la liberación de múltiples sustancias sensibilizadoras de los nociceptores, como prostaglandinas, leucotrienos y sustancia P. Además de activadores como iones de potasio, serotonina, bradiquinina e histamina. En consecuencia, el área afectada se encontrará enrojecida e hipersensible a estímulos dolorosos, lo cual se denomina hiperalgesia (10).

1.3. Sensibilización central

Las neuronas de la sustancia gris de la médula espinal pueden sufrir cambios en la expresión de genes y modificaciones funcionales duraderas por su estimulación repetida, lo que produce dolor con estímulos que no son dolorosos. Este fenómeno se conoce como alodinia. Las neuronas aumentan progresivamente su respuesta por la actividad de receptores de glutamato. Este tipo de sensibilización se denomina sensibilización central y puede provocar también hiperalgesia secundaria (10).

1.4. Sensibilización periférica

La mayoría de los nociceptores tiene la propiedad de aumentar su respuesta a la estimulación repetida. Este fenómeno se denomina sensibilización periférica y puede ser de dos tipos: autosensibilización, cuando se debe a la acomodación de la membrana, o heterosensibilización, cuando se debe a la acción de sustancias químicas (serotonina, bradiquinina, histamina, prostaglandinas, leucotrienos y sustancia P) presentes en la zona de lesión. La sensibilización por estas sustancias produce hiperalgesia (mayor sensación de dolor del llevado por la señal nociceptiva); la hiperalgesia

se clasifica como primaria cuando la sensibilización se produce en el sitio del daño tisular y secundaria, que implica incremento de la sensibilidad extendida más allá del sitio del daño. La hiperalgesia primaria está mediada por mecanismos de inflamación periféricos y la secundaria por hiperactividad central (10).

1.5. Dolor odontológico y sus componentes

La odontalgia puede provenir de la pulpa dental o de los ligamentos periodontales. El dolor de origen dental es de tipo somático profundo, presenta una variedad de efectos excitatorios centrales que incluyen dolor referido, efectos autónomos y la inducción de espasmos y puntos desencadenantes en músculos inervados por el trigémino.

El dolor bucodental, que se produce por inflamación, presenta un mecanismo de retroalimentación positiva; el estímulo nociceptivo sobre el tejido (pulpar o periodontal) promueve la liberación de mediadores químicos de 2 orígenes: del plasma (bradicinina) y de las células lesionadas (prostaglandina E₂ -PGE₂-). Ambas actúan sobre la terminación nerviosa, que se sensibiliza por la acción de la PGE₂; la bradicinina completa su excitación, produce en la fibra nociceptiva la generación de potenciales de acción y, por tanto, el dolor (11).

Así, la terminación nerviosa no solo se excita, sino que tiene la capacidad de liberar neuropéptidos (sustancia P), los cuales actúan sobre los mastocitos que rodean los vasos sanguíneos liberando de sus gránulos la histamina y las citocinas, y de sus membranas las prostaglandinas; incrementan la vasodilatación, así como el aumento de la permeabilidad vascular. Además, aumentan el aporte de mediadores químicos frescos a la zona, promueven mayor activación de la fibra nerviosa y perpetúan la inflamación (12).

1.5.1. Vías aferentes, modulación y vías eferentes en el dolor bucodental

La región orofacial presenta una gran inervación dada por cuatro nervios craneales: trigémino (V par), facial (VII par), glossofaríngeo (IX par) y vago (X). El nervio trigémino es un nervio mixto, con función motora y sensitiva. Se origina en las porciones laterales de la cara ventral de la protuberancia, mediante dos raíces. La raíz motora, inerva los músculos masticatorios y la raíz sensitiva, la cual se extiende a través del tronco encefálico y se continúa con el ganglio trigeminal (o de Gasser) y, a partir de este, surgen tres ramas: oftálmica, maxilar y mandibular. Mediante estas, se transmite información táctil, dolor, temperatura, propiocepción facial, músculos masticatorios y faciales, articulación temporomandibular y cavidad bucal (13).

Los cuerpos de las neuronas aferentes trigeminales se localizan en el ganglio de Gasser. Estas neuronas nociceptivas específicas (NE), transportan los impulsos por el nervio trigémino y entran directamente al tronco cerebral, en la región de la protuberancia, específicamente en el núcleo espinal del trigémino. Este se divide en tres regiones: el subnúcleo oral, el subnúcleo interpolar y el subnúcleo caudal. La neurona aferente primaria entra en el tronco cerebral para establecer sinapsis con una segunda neurona en el subnúcleo caudal. Una vez que la segunda neurona recibe el impulso, éste es transportado al tálamo para su interpretación. En este punto, la información puede ascender por dos vías. Por el tracto neoespinotalámico el impulso es transmitido por las fibras A-delta, directamente al tálamo, se considera que transmiten el dolor rápido. Por el tracto paleoespinotalámico el impulso nociceptivo es transmitido por fibras C aferentes primarias, el cual se proyecta en numerosas interneuronas de la formación reticular en el tronco cerebral. La formación reticular, contiene diversos núcleos con capacidad de inhibir o excitar, que pueden terminar el impulso o bien se transmite al

tálamo. Por lo tanto, este impulso puede ser cambiado o modulado en el trayecto y es considerado en la transmisión del dolor lento (13).

Luego la formación reticular será capaz de potenciar los estímulos descendentes que dejan el córtex y tálamo, generando así un sistema de retroalimentación positiva, permitiendo que una actividad iniciada en el cerebro admita aún más actividad (13).

Una vez que el impulso llega al tálamo, es enviado simultáneamente al córtex sensitivo, a las estructuras límbicas y al hipotálamo. El córtex sensitivo reconoce el impulso nervioso como dolor. Junto a este reconocimiento viene la evaluación del significado de esta sensación. El córtex puede recurrir a la memoria para ayudar a evaluar esta sensación desagradable, por tanto, en este punto, las experiencias previas de dolor o sufrimiento dan significado a la sensación (13).

Además de estas respuestas, hay otras que están influenciadas por el sistema límbico y el hipotálamo. En el sistema límbico hay centros que determinan el comportamiento, los cuales también influyen en la naturaleza afectiva de la sensación, que puede ser agradable o desagradable, dando una respuesta de comportamiento instintiva del individuo; no obstante, ésta puede ser influida por el córtex (13).

El dolor puede ser modulado mediante el núcleo del tracto espinal del trigémino, ya que este es una extensión del asta dorsal medular, la cual modula según la teoría de control de la puerta (Ver Anexo 1). En este núcleo la neurona nociceptiva aferente primaria amielínico (U) y el aferente no nociceptivo primario mielínico (M) excitan a la segunda neurona o célula de transmisión (T) y al mismo tiempo esta es inhibida por la interneurona inhibitoria (I). Esta última se activa espontáneamente, reduciendo la intensidad del dolor que se percibe, a la vez es excitada por M y es inhibida por U. Así es como se van produciendo distintos niveles de dolor según las neuronas estimuladas (13).

El procesamiento central del dolor, es regulado por diversos mecanismos. Por lo tanto, se debe tener claro el concepto de convergencia, que se refiere a que varias neuronas primarias hacen sinapsis en una neurona secundaria. Esto explica cómo funciona la localización de los estímulos dolorosos y los tipos de dolores que se pueden desencadenar. La localización del dolor es donde el paciente siente el dolor. La fuente de dolor es el área del cuerpo a partir de la cual se origina realmente el dolor. Cuando ambas son congruentes, se denomina dolor primario. No obstante, si la localización del dolor es diferente a la fuente de dolor, se denomina dolor heterotópico (13).

En la modulación del dolor del sistema inhibitorio descendente el impulso desciende desde los centros superiores al hipotálamo y a la sustancia gris periacueductal, inhibiendo el impulso ascendente, esto puede ocurrir en la región de la sustancia gris periacueductal, el núcleo mayor del rafe, o en la sinapsis del aferente primario en la sustancia gelatinosa del asta dorsal y el núcleo del tracto trigeminal (13).

Las endorfinas corresponden a un sistema antinociceptivo endógeno que habitualmente modula el dolor; se asocia al papel de la serotonina para modular dolores crónicos y la beta endorfina en caso de dolor agudo (13).

Los factores psicológicos se pueden explicar mediante los mecanismos excitatorios e inhibitorios. Se asocia una relación directa entre el grado de atención que se le presta a la lesión con la intensidad de dolor que se percibe. Así como también influye la expectación que se espera de ese dolor, ya sea por memoria, anticipación o acondicionamiento previo. Los moduladores excitatorios más potentes son la ansiedad y el miedo. Si el dolor continúa sin un comportamiento adaptativo, se desarrolla depresión y desesperación, asociadas a la disminución de endorfinas y una cronicidad del dolor. En el caso de moduladores inhibitorios, estos

funcionan cuando la atención se presenta lejos de uno mismo, los moduladores favorables serían los sentimientos de serenidad, confianza y seguridad (13).

1.6. Definición y caracterización del dolor post operatorio

La American Association of Anesthesiologists (ASA) define el dolor postoperatorio como aquel que está presente en el paciente debido a la enfermedad, al procedimiento quirúrgico y a sus complicaciones, o a una combinación de ambos. Se caracteriza fundamentalmente por ser un dolor agudo, limitado en el tiempo, predecible y evitable. Su mal control afecta negativamente a la calidad de vida, a la recuperación funcional, aumenta el riesgo de complicaciones postquirúrgicas y se asocia a un aumento de la morbilidad y de los costos (14).

Es importante destacar que, en un acto quirúrgico traumático que implique tiempo prolongado, el nivel de mediadores químicos aumentará en el tejido comprometido y, por tanto, se incrementará el proceso inflamatorio, así como el dolor; activando mecanismos de heterosensibilización, que pueden desencadenar cambios a nivel central en la percepción del dolor (11).

1.7. Medición del dolor: escalas para evaluación del dolor.

1.7.1. Escala Visual Análoga (EVA).

Permite medir la intensidad del dolor con la máxima reproductibilidad entre los observadores. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo, se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indique la intensidad y se mide con una regla milimetrada. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros. La interpretación va desde sin dolor a máximo dolor (15).

1.7.2. Escala Verbal Simple

La Escala Verbal Simple (EVS) es una escala categórica verbal del dolor. Cada palabra está asociada a un valor numérico que permite la cuantificación y registro, incluye 4, 5 o más categorías; como intenso, moderado, leve, ausente (16).

1.8. Estrategias de manejo del dolor.

1.8.1. Concepto “Preemptive Analgesia”

El concepto ***preemptive analgesia***, según Woolf, consiste en la administración de un analgésico antes que aparezca el estímulo doloroso con el objetivo de proteger al sistema nervioso central y periférico (SNC y SNP) de señales nociceptivas aferentes para prevenir modulaciones patológicas relacionadas con la transmisión del dolor. Sin embargo, la analgesia se mantiene durante el intra y postoperatorio (17).

Esta estrategia, durante los procedimientos quirúrgicos, puede ayudar a evitar la aparición de sensibilización periférica y central. Este enfoque tiene como objetivo atenuar, o incluso prevenir, la amplificación postoperatoria de la sensación de dolor. Tres aspectos son importantes en el contexto de ***preemptive analgesia***: el nivel de eficacia analgésica establecido después del procedimiento quirúrgico; la posibilidad de inhibición postoperatoria de mediadores antiinflamatorios; y una garantía de que el analgésico es eficaz para la lesión tisular asociada a la fase postoperatoria (18).

Por otro lado, la analgesia preventiva se enfoca en la prevención del dolor después del acto quirúrgico. Este término no debe ser interpretado como la traducción de preemptive analgesia, pues son dos estrategias diferentes respecto al momento de su aplicación. En el caso de preemptive analgesia, la administración de los fármacos analgésicos ocurre antes de la incisión quirúrgica. En cambio, la analgesia preventiva es administrada después del trauma quirúrgico, cuando se presume que ya se han desencadenado los mecanismos de sensibilización (19).

El uso de corticosteroides de forma perioperatoria ha mostrado una reducción leve a moderada del edema y una mejora en el rango de movimiento después de la extracción de terceros molares (18). Dentro de los más utilizados se encuentra la dexametasona. Su uso preoperatorio por vía oral (20), intravenosa (21), intramuscular (22) y submucosa, reduce la inflamación y el trismus postoperatorio.

Por otro lado, tanto la metilprednisolona como la dexametasona reducen la inflamación y el trismus, además de reducir la cantidad de analgésicos consumidos durante el postoperatorio (23).

1.8.2. Anestesia local, como estrategia para el control del dolor postoperatorio.

La anestesia local es considerada un coadyuvante en el manejo y control del dolor postoperatorio, ya que, sin tener actividad analgésica propia, modifica los factores que modulan el umbral doloroso. Se ha reportado que la anestesia local reduce el dolor en la recuperación post-operatoria después de la anestesia general (24).

El uso de un anestésico local de acción prolongada capaz de controlar el período de dolor máximo a las 6-8 h después de la cirugía, también es importante para disminuir la incomodidad y la preocupación del paciente (25).

1.8.3. Indicación farmacológica postoperatoria

El dolor postoperatorio suele ser controlado a través de analgésicos, antiinflamatorios esteroidales y no esteroidales.

Los corticoides tienen un espectro más amplio de acción, ya que su mecanismo actúa tanto a nivel genómico como no genómico. En consecuencia, presentan una mayor cantidad de efectos secundarios, los cuales están ligados a su dosificación y duración del tratamiento por efecto acumulativo (26).

Los AINEs a nivel periférico actúan provocando una disminución en la estimulación de los nociceptores que no están sensibilizados para responder frente a mediadores proinflamatorios, como la bradicinina. En cambio, su acción a nivel central se debe a la baja expresión de COX-2 y prostaglandinas, las cuales se encargan de facilitar la transmisión del dolor a través de fibras aferentes (27). Los AINEs más utilizados para controlar el dolor dental son: salicilatos y derivados (ácido acetil salicílico); derivados arilpropiónicos (ibuprofeno, dexibuprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, naproxeno); derivados arilacéticos (diclofenaco, ketorolaco); oxicams y análogos (piroxicam, meloxicam, nimesulida); inhibidores selectivos de la COX-2 (28).

2. Cirugía de terceros molares.

2.1. Clasificación de Pell & Gregory

Los terceros molares se han clasificado radiográficamente conforme su posición respecto al segundo molar y la rama mandibular. Según Pell y Gregory, los terceros molares se pueden categorizar en nivel A, B o C de acuerdo con su profundidad respecto al plano oclusal y en clase I, II o III de acuerdo con el espacio disponible (respecto a la rama ascendente mandibular y el segundo molar adyacente). En el maxilar superior se valora la relación del cordal respecto a la tuberosidad maxilar y el segundo molar (29).

- Posición A: El punto más alto del diente incluido está al nivel, o por arriba de la superficie oclusal del segundo molar.
- Posición B: El punto más alto del diente se encuentra por debajo de la línea oclusal pero por arriba de la línea cervical del segundo molar.
- Posición C: El punto más alto del diente está al nivel o debajo de la línea cervical del segundo molar.
- Clase I: Existe suficiente espacio entre la rama ascendente de la mandíbula y la parte distal del segundo molar para albergar todo el diámetro mesiodistal de la corona del tercer molar.

- Clase II: El espacio entre la rama ascendente de la mandíbula y la parte distal del segundo molar es menor que el diámetro mesiodistal de la corona del tercer molar.
- Clase III. Todo o casi todo el tercer molar está dentro de la rama de la mandíbula.

2.2. Clasificación de Winter

La clasificación propuesta por Winter, valora cuatro posiciones del tercer molar en relación al eje longitudinal del segundo molar. Lo anterior permite las siguientes categorías: mesioangular, cuando los ejes forman un ángulo de vértice anterosuperior cercano a los 45°; horizontal, cuando ambos ejes son perpendiculares; vertical, cuando los dos ejes son paralelos; distoangular, cuando los ejes forman un ángulo de vértice anteroinferior de 45° e Invertido, cuando la corona ocupa el lugar de la raíz y viceversa con un giro de 180°. Además, según el plano coronal se clasifican en vestibuloversión, si la corona se desvía hacia el vestíbulo; y en linguoversión si se desvía hacia lingual (30).

2.3. Terceros molares impactados

El tercer molar es el diente que con mayor frecuencia presenta un fracaso en su erupción, lo que en ocasiones resulta en la impactación de éste (31). Un tercer molar impactado, dependiendo de las características de su condición, puede relacionarse a otras patologías o complicaciones (32); desde una pericoronaritis, hasta una reabsorción de las raíces del segundo molar consecutivo, que sustentan la decisión de extracción. Asimismo, las condiciones de la impactación y el grado de severidad que presenta, se relacionan con el grado de dificultad que supondrá la cirugía.

Respecto a la dificultad de la cirugía, la extracción del tercer molar impactado no puede ser realizada de forma convencional en el sillón dental como una exodoncia simple, debido a sus características clínicas (30). Lo anterior requiere implementar maniobras o técnicas complementarias como la osteotomía y/o la odontosección. Ambas utilizadas en exodoncias complejas, sumadas al tiempo

prolongado de la intervención. En consecuencia, se produce un efecto acumulativo de trauma quirúrgico sobre los tejidos anexos. En general, mientras mayor sea el trauma quirúrgico, se producirá una mayor respuesta de los tejidos y del dolor postoperatorio (33).

La osteotomía consiste en la eliminación de tejido óseo con la finalidad de exponer el diente, en este caso el tercer molar, para poder acceder a su extracción. Se realiza con fresas quirúrgicas con óptima refrigeración para evitar lesiones, como necrosis ósea, por el calor que produce la fricción del instrumental sobre los tejidos. Posteriormente puede utilizarse lima para hueso para regularizar los bordes de la preparación (30).

En cambio, la técnica de odontosección busca dividir el diente para facilitar su extracción, se realiza con posterioridad a la osteotomía o complementaria a esta. Su aplicación puede evitar una extensión mayor de la osteotomía (30), resultando en una mejor conservación de los tejidos y un menor trauma quirúrgico.

2.4. Trauma quirúrgico y expresión génica de COX-1 y COX-2.

La ciclooxigenasa es la enzima clave en la síntesis de las prostaglandinas, a través de la oxidación del ácido araquidónico. Las prostaglandinas realizan tanto funciones relacionadas con la homeostasis de diversos órganos como con el dolor, la inflamación y el desarrollo de neoplasias. Si bien, la COX-1, como la COX-2 presentan similar afinidad por el ácido araquidónico, son homólogas en un 90%, presentan diferente afinidad por el sustrato y se encuentran en distintos lugares dentro de la célula.

La COX-1 desempeña un papel importante en la síntesis de los prostanoides para propósitos fisiológicos y regula funciones como la protección gastrointestinal, la homeostasis vascular, la hemodinámica renal y la función plaquetaria.

La COX-2 es inducida en respuesta a estímulos inflamatorios en macrófagos, monocitos y células endoteliales, donde se generan prostaglandinas que median en el dolor y la inflamación. La COX-2 regula la producción de

prostanoides, los cuales participan en la inflamación y en otros procesos no inflamatorios, tanto fisiológicos como patológicos. Esta enzima no se encuentra normalmente en la célula; sin embargo, cuando ésta se expone a agentes como lipopolisacáridos o citocinas proinflamatorias, aparece rápidamente. Debido a esto, se denominó a la COX-2 forma inducible, y a la COX-1 forma constitutiva (34).

2.5. Administración de AINEs y expresión génica de COX-1 y COX-2.

El mecanismo de acción de los AINEs consiste en inhibir la COX, y, con ello, disminuir la producción de prostaglandinas, que son responsables de desencadenar los mecanismos patogénicos de la inflamación, dolor, fiebre, además de procesos fisiológicos (35).

3. AINEs más utilizados como premedicación analgésica en cirugía de terceros molares

3.1. Derivados anilínicos

3.1.1. Paracetamol

El paracetamol o acetaminofén sólo posee una ligera acción sobre la COX-1 y la COX-2 y no es activo en áreas inflamatorias. Su mecanismo de acción se explica por la inhibición de la enzima COX-3, la cual actúa principalmente a nivel del sistema nervioso central, aliviando el dolor y la fiebre. Además, no comparte los efectos secundarios gastrointestinales ni plaquetarios de los AINEs (36). Su mayor riesgo se asocia a sobredosis, la cual puede causar insuficiencia hepática aguda. La dosis máxima diaria segura es de 4 gramos al día en pacientes que no ingieren alcohol, ni otros medicamentos hepatotóxicos (37).

3.2. Derivados del Ácido Arilpropiónico

3.2.1. Ibuprofeno

Es un AINE ampliamente utilizado. Su mecanismo de acción se debe a la inhibición reversible con las enzimas COX-1 y las COX-2. Su

distribución es mediante la unión a proteínas plasmáticas, mayoritariamente albúmina, y presenta una alta distribución en tejidos periféricos, sistema nervioso central y líquido sinovial. Alcanza su concentración máxima por vía oral en 1.5 horas y vía intravenosa en 0.5 horas. Su eliminación es principalmente hepática (38).

3.2.2. Ketoprofeno

El mecanismo de acción del ketoprofeno se asocia a la inhibición de la COX-1 y COX-2, presentando preferencia por la COX-1. Además, puede antagonizar las acciones de la bradicinina (39). Posee una vida media de 2 horas y su unión a proteínas plasmáticas es del 99%, se absorbe rápidamente y alcanza la concentración plasmática máxima entre 1 a 2 horas después de su administración (40).

3.2.3. Naproxeno

Es un AINE no selectivo ya que ocasiona la inhibición variable de la COX-1 y COX-2, e inhibe la prostaglandina sintetasa (41). Se absorbe completamente cuando se administra por vía oral y la concentración plasmática máxima se alcanza a los 30 minutos. Se metaboliza en el hígado y se elimina casi completamente por la orina (42).

3.3. Derivados del Ácido arilacético

3.3.1. Diclofenaco

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de las enzimas COX-1 y COX-2. Las concentraciones plasmáticas máximas son alrededor de las 2.75 horas y es excretado principalmente por vía biliar y renal (43).

3.3.2. Ketorolaco

El ketorolaco debe su mecanismo de acción a la inhibición de COX-1 y COX-2, lo que permite la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Alcanza la concentración plasmática máxima luego de 1-2 horas después de su administración y su vida media varía entre 4 a 6 horas. Su unión a

proteínas plasmáticas es de más del 99% a la albúmina. Es metabolizado mediante hidroxilación en el hígado y se excreta primariamente por la orina (91%) y el resto se elimina por heces (44).

3.4. Coxib

3.4.1. Celecoxib:

El celecoxib es uno de los AINEs inhibidores selectivos de la COX-2, siendo un inhibidor débil de COX-1. Se administra por vía oral y en dosis de 100 y 200 mg. Al administrar 200 mg por vía oral, la concentración plasmática máxima media se alcanza después de 2 a 4 horas. Su unión a proteínas es alta, con más del 97% de celecoxib unido principalmente a la albúmina. Presenta un vida media de eliminación de aprox. 11 horas en individuos sanos. La eliminación de celecoxib es predominantemente hepática; menos del 2% se excreta sin cambios a través de la orina y el 2,6 % en las heces (45).

3.4.2. Etoricoxib

Etoricoxib es un inhibidor selectivo de la COX-2. Un 92% se une a proteínas plasmáticas (albúmina). La vida media de eliminación es de aproximadamente 20 horas en sujetos sanos. Es intensamente metabolizado en el hígado y eliminado mayoritariamente por vía renal, un 70% en la orina y un 20% en las heces (46).

3.5. Sulfonanilida

3.5.1. Nimesulida

La nimesulida posee actividad inhibitoria preferencial sobre la COX-2. Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal después de la administración oral y se distribuye principalmente en los fluidos extracelulares. La concentración plasmática máxima se alcanza 2-3 horas después de la administración. Posee una vida media de 4 horas.

Se metaboliza ampliamente y se excreta en la orina (70 %) y en las heces (30 %) (47).

3.6. Efectos adversos cardiovasculares

Todos los AINEs bloquean a las enzimas ciclooxigenasas, pero el grado de inhibición de cada una de ellas, COX-1 y COX-2, es variable. El bloqueo de la COX-2 incide en el desarrollo de efectos adversos, principalmente cardiovasculares (CV) y renales, probablemente dependiente de la dosis administrada (48).

Existe una variación significativa en la seguridad cardiovascular entre los diferentes AINEs analizados. El AINE con menor riesgo cardiovascular es el naproxeno. Los AINE que superan el 30 % de riesgo en varios resultados cardiovasculares son: ibuprofeno, diclofenaco, etoricoxib y lumiracoxib. Sin embargo, no es posible afirmar que el riesgo vascular está restringido a los coxibs exclusivamente. En un principio se pensó que el aumento del riesgo de eventos trombóticos era propio de los inhibidores selectivos de la COX-2. Posteriormente, importantes metaanálisis de ensayos clínicos mostraron que también se observa con los AINEs tradicionales (49).

Los AINEs se asocian con un incremento del riesgo de hipertensión arterial (HTA) e insuficiencia cardíaca (IC). El mecanismo implica la retención de sodio y la vasoconstricción, debido, principalmente, a la inhibición de la COX-2 de riñones y vasos, con disminución de los niveles de las prostaglandinas E2 (PGE2) e I2 (PGI2). A nivel de la médula renal, la disminución de la PGE2 se relaciona con retención de sodio y agua. A nivel de la corteza renal, la disminución de PGI2 se asocia con disminución del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtrado glomerular. Otro mecanismo propuesto que podría contribuir al incremento de riesgo de IC, es la inhibición de la COX-2 en los cardiomiocitos (con caída de PGE2 y PGI2), que disminuiría la protección contra la injuria oxidativa y las arritmias. Todos los AINEs selectivos y no selectivos inhiben la COX-2. El mayor metaanálisis de ensayos clínicos controlados muestra que el

uso prolongado de AINEs, independientemente de su selectividad, aumenta al doble el riesgo de hospitalización debido a IC (48).

En el endotelio vascular se expresan ambas isoenzimas (COX-1 y COX-2) responsables de la síntesis de PGI₂, con efecto vasodilatador, inhibidor de la agregación plaquetaria y acción antitrombótica. Las plaquetas solo expresan la COX-1, responsable de la producción del tromboxano (TXA₂) que aumenta la vasoconstricción, la agregación plaquetaria y la remodelación vascular y cardíaca. Es muy probable que el aumento de los procesos tromboticos provocado por los AINEs se deba en gran medida a la inhibición de la COX-2 endotelial, con disminución de la PGI₂ y un incremento relativo de los niveles de TXA₂. De esta forma, el perfil de riesgo CV de cada AINE podría depender de la alteración relativa en los niveles de PGI₂ endotelial y TXA₂ plaquetario. Esto estaría determinado por el grado de selectividad COX-2 de cada fármaco; sin embargo, la dosis administrada, el tiempo de uso y el nivel basal de riesgo de cada paciente, también contribuirían. Las evidencias disponibles indican que tanto los AINEs selectivos COX-2 como los tradicionales pueden asociarse a un incremento del riesgo de eventos CV (48).

Los AINE con inhibición selectiva de la COX-2 se diseñaron para disminuir el riesgo gastrointestinal pero, a su vez, esta inhibición selectiva anula la acción protectora que ejerce la COX-2 en la relación entre las plaquetas y las células endoteliales. Este desequilibrio produce un exceso de tromboxano no contrarrestado por la prostaciclina y puede explicar, en parte, el aumento del riesgo cardiovascular de los coxib. El riesgo cardiovascular de los coxibs aumenta en forma dosis dependiente, apoyando la hipótesis de que cuanto mayor es el grado de inhibición de la COX-2, mayor es el riesgo (50).

3.7. Efectos adversos gastrointestinales

El grado de inhibición de la COX-1 es variable entre los AINEs, siendo menor con los que presentan mayor selectividad COX-2. Sin embargo, a medida que se incrementa la dosis, tanto de los selectivos como de los no selectivos,

aumenta la inhibición de la COX-1. Los efectos adversos gastrointestinales (GI) dependen principalmente del bloqueo de ésta última (48).

En la mucosa gástrica, las prostaglandinas PGE2 y PGI₂ estimulan la secreción de moco y bicarbonato y mantienen el flujo sanguíneo de la mucosa. La base fisiopatológica para la gastropatía por AINE es la inhibición de la síntesis de estas prostaglandinas, conduciendo a una menor secreción de moco, bicarbonato y reduciendo el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica. Adicionalmente, los AINE inducen un incremento de la adhesión de los leucocitos (principalmente neutrófilos) en el endotelio vascular de la microcirculación gastrointestinal, que ha demostrado ser un evento temprano y crítico en la patogénesis de lesión gástrica inducida por estos fármacos.

Actualmente existe evidencia de que la COX-2 forma parte de los mecanismos defensivos de la mucosa gástrica y que además, contribuye de manera importante a la resolución de la lesión gastrointestinal. Los AINE inducirían la supresión de la COX-1 causando la reducción del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, mientras que la supresión de la COX-2 incrementaría la adherencia leucocitaria al endotelio vascular, un fenómeno precoz de lesión gástrica inducida por AINEs. Además, se ha postulado que la capacidad de los inhibidores de la COX-2 de aumentar la adherencia al endotelio vascular, tiene un rol fisiopatológico en este contexto. La COX-2 modula la resistencia a irritantes luminales cuando otros mediadores de defensa de la mucosa gástrica están anulados; cuando experimentalmente se inhibe la síntesis del óxido nítrico, la administración de inhibidores de la COX-2 resulta en lesión gástrica. Por otro lado, la COX-2 interviene en el proceso de cicatrización de la úlcera gástrica, ya que la expresión de la COX-2 es muy baja en el estómago normal. No obstante, en los márgenes de una úlcera su expresión es muy fuerte, precisamente en el lugar donde la proliferación epitelial tiene lugar para reparar el daño.

Por las evidencias señaladas anteriormente, la hipótesis actual sobre gastrolesividad inducida por AINE, es que la COX-2 no jugaría un rol importante en la defensa de la mucosa gástrica en condiciones de reposo. Pero, ante una

injuria, asiste a la COX-1 en salvaguardar la integridad de la mucosa gástrica. Por lo tanto, la lesión gástrica inducida por los coxibs no se hace patente en mucosa gástrica sana, sólo se hará evidente cuando la defensa de la mucosa esté dañada (49).

3.8. Vías de administración

3.8.1. Vía oral: es la vía de administración más cómoda, segura, económica y de elección, siempre que sea posible. Sin embargo, para obtener la máxima seguridad y eficacia del uso de los medicamentos, hay que tener en cuenta aspectos como la biodisponibilidad, la tolerancia gastrointestinal, las interacciones, tanto entre fármacos administrados simultáneamente o no, como entre fármaco y alimento, así como los efectos adversos más fácilmente reconocibles (51).

3.8.2. Vía parenteral: es aquella que introduce el fármaco directamente en el organismo y por tanto aporta el fármaco directamente a la circulación sistémica. Permite el tratamiento de pacientes que no pueden o no deben utilizar la vía oral así como en casos en los que el principio activo no puede ser formulado para administración oral. Existen 4 tipos de administración: Intradérmica, subcutánea, intramuscular, intravenosa (52).

OBJETIVOS

Objetivo general

Analizar la eficacia del uso de premedicación analgésica con AINEs en el postoperatorio de la cirugía de terceros molares.

Objetivos específicos

1. Identificar la eficacia de la premedicación analgésica en el manejo postoperatorio de la cirugía de terceros molares.
2. Determinar si la premedicación analgésica afecta el consumo de analgésicos durante el periodo postoperatorio.
3. Comparar la eficacia de los AINEs en la disminución del dolor postoperatorio.

MATERIALES Y METODOS

Diseño Metodológico

Para la definición de la población en estudio, los criterios de inclusión y exclusión, y los descriptores que se utilizarán para la búsqueda de los artículos nos basaremos en la pregunta de investigación derivada del acrónimo PICOS.

- Población: estudios de pacientes adultos, en el rango de 18 a 59 años, sometidos a exodoncia quirúrgica de terceros molares en pabellón de cirugía menor.
- Intervención: administración preoperatoria de AINEs durante la exodoncia quirúrgica de terceros molares.
- Comparación: uso de placebo como premedicación.
- Outcomes/Resultados: disminución del dolor postoperatorio y la necesidad de consumo de analgésicos durante el periodo post operatorio.
- Estudios: ensayos clínicos aleatorizados.

Forma de selección de la muestra

En relación al diseño de estudio, no corresponde realizar un cálculo del tamaño muestral, puesto que el número de artículos que se incluyan en la revisión dependerá de los resultados de la búsqueda y posterior selección de estos según los criterios de elegibilidad.

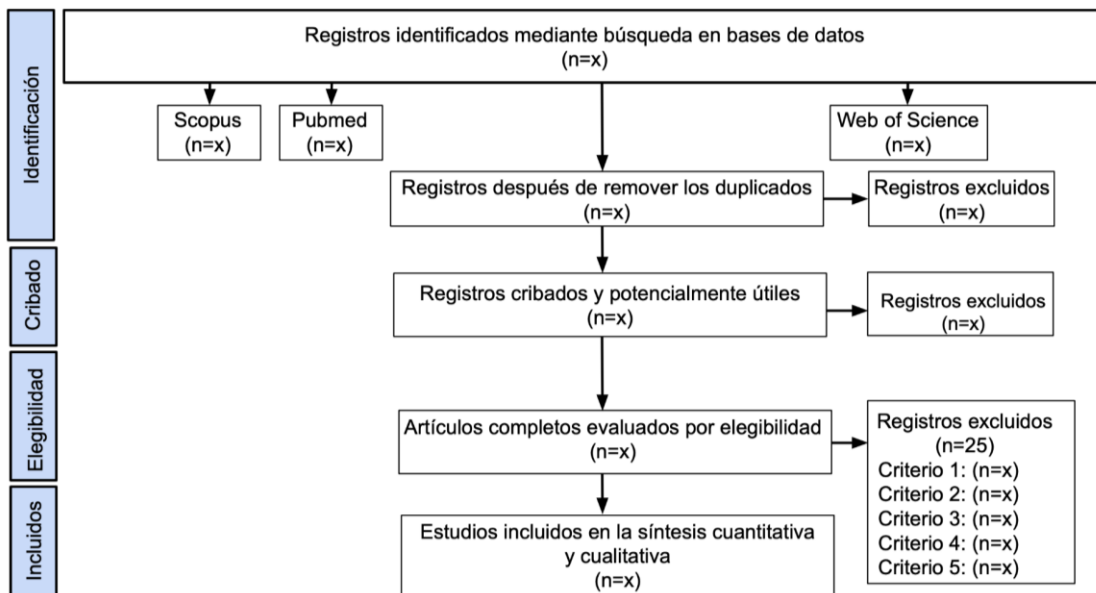
Estrategias de búsqueda

Para seleccionar los estudios, se llevarán a cabo los siguientes pasos por cada investigador de forma independiente:

- Integrar los resultados de la búsqueda mediante el programa Rayyan para eliminar los estudios duplicados.
- Lectura de los títulos y resúmenes para eliminar los estudios no relevantes (aplicando los criterios de inclusión). Cuando falte información relevante en el resumen de algún estudio se optará por incluirlo en una “preselección” para el siguiente paso (lectura de texto completo).

- Obtención y lectura del texto completo para verificar que los estudios cumplen con los criterios de elegibilidad (exclusión).
- Cuando exista discrepancia entre los revisores se discutirá para llegar a una decisión definitiva sobre la inclusión o exclusión de cada estudio.
- Recolección de los datos (aplicación del formulario de extracción de datos).
- Análisis de los datos.

Fig.1 Diagrama de Flujo de selección de estudios (elaboración propia)



En la figura 1 se esquematiza el procedimiento metodológico que permitirá la selección de los artículos.

Motores de búsqueda

Se trabajará con Scopus, PubMed y Web of Science.

Criterios de inclusión

Ensayos clínicos aleatorizados que compararon la eficacia de los AINEs como premedicación analgésica por vía oral, parenteral y/o sublingual frente a un grupo control y/o placebo para el control del dolor en el manejo postoperatorio de la extracción quirúrgica de terceros molares bajo anestesia local, que evaluaban el dolor mediante el autorreporte de los pacientes mediante la Escala Visual Análoga (EVA) y

el número total de analgésicos utilizados en el periodo postoperatorio. Además, los estudios seleccionados serán aquellos que se encuentren en inglés o español.

Se seleccionarán estudios que evalúen el dolor mediante la Escala Visual Análoga (EVA), ya que este es un método simple y fácil de aplicar, que no requiere un gran entrenamiento del usuario y permite medir la intensidad del dolor con la máxima reproductibilidad entre los observadores (15).

Criterios de exclusión

Estudios que no correspondan a ensayos clínicos tales como; revisiones de la literatura, informes de casos, cartas al director, estudios observacionales, opinión de expertos o capítulos de libros. También se excluirán los estudios que no utilicen AINEs como premedicación, aquellos que administren los AINEs exclusivamente de forma posterior al acto quirúrgico, uso de medicamentos no disponibles en Chile, estudios que hayan administrado AINEs como premedicación por otra vía distinta a la oral, parenteral y/o sublingual, además de estudios en animales y/o pacientes pediátricos.

Extracción y análisis de datos

Se elaborará un formulario piloto para la extracción de datos, considerando información respecto a las variables en estudio. Este será probado en una selección representativa de los artículos incluidos en la revisión. La aplicación del formulario en los estudios seleccionados, será ejecutada por los investigadores, de manera individual e independiente, a objeto de comparar luego, los datos levantados entre los revisores. En caso de encontrarse diferencias en ambas pruebas, los investigadores deberán discutir para llegar a un consenso sobre los datos extraídos o, de ser necesario, ajustar el formulario hasta llegar a la versión definitiva que permita la extracción de datos. Con toda la información extraída de los artículos se elaborará una base de datos en Excel.

Análisis descriptivo

Se elaborarán tablas de resumen agrupando los estudios por “fármaco administrado como premedicación”, con los siguientes criterios:

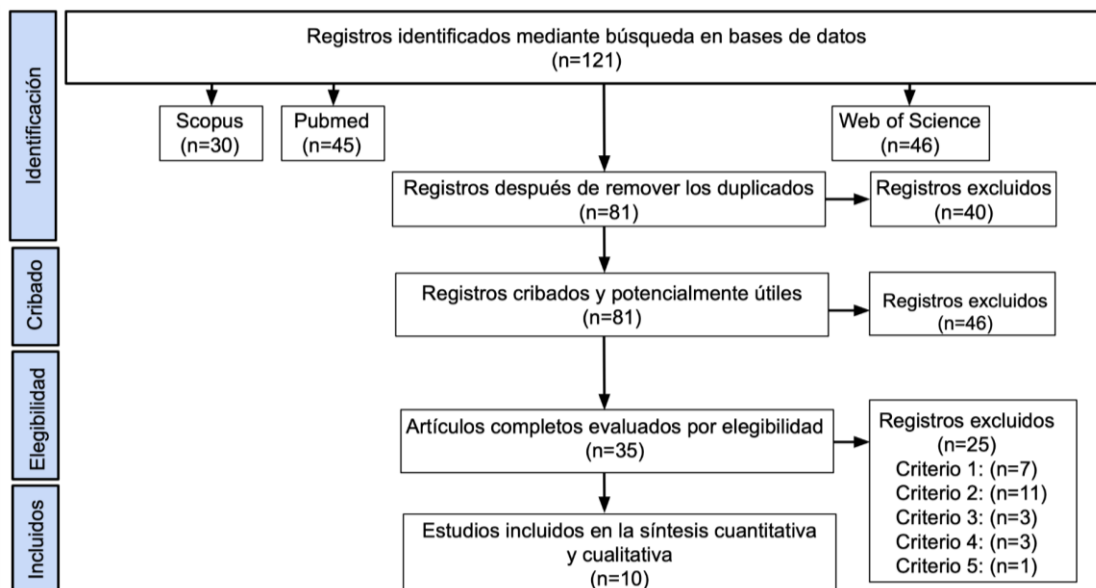
- Posología de los fármacos administrados.
- Promedio de fármacos utilizados durante el postoperatorio (identificar el fármaco utilizado).
- Número de participantes en estudio.
- Fármaco utilizado como anestesia local.
- Puntuación media de dolor, medido en EVA, durante el periodo postoperatorio.

Para desarrollar la discusión se trabajará con el apoyo de la Dra. Solange Baeza V.

RESULTADOS

En las bases de datos utilizadas (Pubmed, Scopus y Web of Science) para esta investigación se encontraron 121 registros, de los cuales 40 correspondían a duplicados. Después de remover los duplicados, 81 estudios fueron cribados por título y resumen. Posteriormente se realizó la lectura completa de 35 estudios potencialmente relevantes, la evaluación permitió excluir 25 estudios según los criterios de elegibilidad (Ver anexo 2). Finalmente se incluyeron 10 estudios en esta revisión crítica de la literatura. En la figura 2 se presenta el diagrama de flujo que resume los resultados de búsqueda y selección.

Fig 2. Diagrama de flujo de los resultados de la búsqueda.



Elaboración propia.

Criterios de elegibilidad:

Criterio 1: Rango etario.

Criterio 2: Falta de grupo control y/o placebo.

Criterio 3: Se aplica escala diferente a EVA.

Criterio 4: No uso exclusivo de aines en algún grupo experimental.

Criterio 5: Medicamento no disponible en Chile.

En la tabla 1 se presentan los títulos y autores de los artículos incluidos en esta revisión, ordenados cronológicamente según su publicación. Los diez estudios incluidos fueron publicados entre los años 2011 y 2021. El enmascaramiento se realizó mediante doble ciego en seis estudios y triple ciego en los cuatro estudios restantes. Además se presentan los principales hallazgos o conclusiones de cada estudio. En la tabla 2 se detalla la metodología utilizada por cada estudio seleccionado. En el anexo 3 se detallan los fármacos utilizados en los artículos seleccionados.

Tabla 1. Resumen de artículos incluidos en la revisión.

| Título | Autores | Año | Tipo de estudio | Hallazgos principales |
|---|---|------|--|--|
| Effect of preoperative ibuprofen on pain and swelling after lower third molar removal: a randomized controlled trial (53). | Aznar-Arasa L., Harutunian K., Figueiredo F., Valmaseda-Castellón E., Gay Escoda C. | 2011 | Ensayo clínico aleatorizado, triple ciego. | No hubo diferencias estadísticamente significativas en el dolor postoperatorio y el consumo de analgésicos postoperatorios. Por lo tanto, la administración preoperatoria de ibuprofeno no parece disminuir el dolor cuando se compara con su administración postoperatoria. |
| Assessment of preemptive analgesia efficacy in surgical extraction of third molars (54). | Liporaci J. | 2012 | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego. | Los resultados observados en este estudio no muestran diferencias estadísticamente significativas en el dolor postoperatorio con el uso de ketoprofeno, tanto de forma preoperatoria como postoperatoria. |
| Assessment of preemptive analgesia with ibuprofen coadministered or not with dexamethasone in third molar surgery: a randomized double-blind controlled clinical trial (55). | Camargo H., Lopes F., Ratto A., Tempestini A., Peixoto I., Guillin F., Simone J., Jorg W. | 2012 | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego. | No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en los que se administró ibuprofeno y placebo. Por lo tanto, se dedujo que la administración preoperatoria de ibuprofeno fue insuficiente para inhibir la sensibilización central. |
| Perioperative bromelain reduces pain and swelling and improves quality of life measures after mandibular third molar surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial (56). | Waleed Majid O., Adil Al-Mashhadani B. | 2013 | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego. | El diclofenaco sódico mostró una reducción significativa del dolor en comparación con el uso de placebo. Además, mostró una diferencia estadísticamente significativa en los resultados de los efectos en la calidad de vida de los pacientes. |
| A split-mouth, randomized, triple-blind, placebo-controlled study to analyze the pre-emptive effect of etoricoxib 120 mg on inflammatory events following removal of unerupted mandibular third molars (57). | Costa F, Soares E, Esses D, Silva P, Bezerra P, Scarparo H, Ribeiro T, Fonteles C. | 2015 | Ensayo clínico aleatorizado, triple ciego. | El etoricoxib preventivo redujo significativamente la intensidad de dolor postoperatorio en comparación con el placebo. Además, aquellos pacientes que usaron etoricoxib disminuyeron la necesidad de medicación analgésica postoperatoria. |
| Effect of pre-emptive analgesia on clinical parameters and tissue levels of TNF- α and IL-1 β in third molar surgery: a triple-blind, randomized, placebo-controlled study (58). | Albuquerque A., Fonteles C, do Val D., Chaves H., Bezerra M., Pereira K., Silva P., de Lima B., Soares E., Ribeiro T., Costa F. | 2017 | Ensayo clínico aleatorizado, triple ciego. | Etoricoxib e ibuprofeno redujeron significativamente las puntuaciones de dolor en comparación con el placebo. Los pacientes que recibieron analgesia preventiva mostraron reducciones significativas en el dolor postoperatorio en comparación con el grupo de placebo. |
| Does Single-Dose Preemptive Intravenous Ibuprofen Reduce Postoperative Pain After Third Molar Surgery? A Prospective, Randomized, Double-Blind Clinical Study (59). | Demirbas A., Karakaya M, Bilge S., Canpolat D., Nukhet K., Alkan A. | 2019 | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego. | La eficacia del ibuprofeno es significativa al ser utilizado de forma preoperatoria en comparación con su uso postoperatorio y el uso de placebo. Además, el grupo placebo necesitó más analgésicos postoperatorios en comparación con el grupo de ibuprofeno, tanto de forma preoperatoria como postoperatoria. |
| Preemptive Oral Etoricoxib on Health-Related Quality of Life after Mandibular Third Molar Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial (60). | Xie L., Li Z., Shang Z. | 2021 | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego. | La administración de etoricoxib preoperatorio redujo significativamente el consumo de medicación postoperatoria. Este estudio indicó que el etoricoxib preventivo provocó una mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes. |
| Postoperative pain and edema control following different protocols of preemptive analgesia in the surgical removal of impacted third molars: A triple-blind parallel randomized placebo-controlled clinical trial (61). | Esposito B., Oliveira F., Campos A., Alves A., Magalhães R., Otavio L. | 2021 | Ensayo clínico aleatorizado, triple ciego. | Se observó un efecto preventivo general superior y similar de ibuprofeno y nimesulida en el control del dolor postoperatorio. Además, el número de medicación postoperatoria fue menor cuando se utilizaron ibuprofeno y nimesulida como agentes preventivos. |
| Does low dose of etoricoxib play pre-emptive analgesic effect in third molar surgery? A randomized clinical trial (62). | Xie L., Sang L., Li Z. | 2021 | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego. | Las puntuaciones para el dolor postoperatorio en el grupo de etoricoxib fueron significativamente más bajas que las del grupo de placebo. La cantidad promedio de medicación postoperatoria en el grupo de etoricoxib fue menor que la del grupo de placebo. |

En la tabla 1 (elaboración propia) se resumen los artículos seleccionados en esta revisión: el título de la investigación, sus autores, año de publicación, tipo de estudio y principales hallazgos.

Tabla 2. Metodología de los artículos seleccionados

| Nº | Autor(es)-Año | Característica de la muestra | Procedimiento | Fármaco del estudio administrado/vía/dosis | Fármaco de comparación y vía | Duración del seguimiento (por intervalo de tiempo) | Medición dolor post-operatorio | Medicación de rescate |
|----|---------------------------------|---|---|--|------------------------------|--|--------------------------------|-------------------------|
| 1 | Aznar Arasa et al., 2011 (53) | 109 pacientes con presencia de un tercer molar inferior impactado que requirió extracción quirúrgica. | Todas las cirugías fueron realizadas por residentes de segundo año del programa de Maestría en Cirugía Oral e Implantología | Ibuprofeno 600 mg vía oral, administrado 1 hora antes | Placebo, vía oral | 2, 6, 10, 14, 24, 32, 40, 48, 56 y 64 h. | EVA | Metamizol 575 mg |
| 2 | Liporaci J., 2012 (54) | 13 pacientes se sometieron a la extracción quirúrgica del tercer molar bilateral en dos procedimientos separados (1 mes) | El mismo cirujano y asistente realizaron la cirugía | Ketoprofeno 150 mg vía oral, administrado cada 12 horas 2 días antes del procedimiento | Placebo, vía oral | 3h, 8h, 12h, 24h, 48h y 72h. | EVA | Paracetamol 750 mg |
| 3 | Camargo H. et al., 2012 (55) | 47 pacientes seleccionados para la extracción selectiva de terceros molares mandibulares bilaterales, semi impactados simétricamente. | Todos los procedimientos, medicamentos y técnicas quirúrgicas fueron idénticos en ambos lados. | Ibuprofeno 600 mg vía oral, administrado 1 hora antes | Placebo, vía oral | 0, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 24, 48 y 72h. | EVA | Codeína más paracetamol |
| 4 | Waleed Majid et al., 2013 (56) | 45 pacientes que requirieron la extracción quirúrgica de un solo tercer molar mandibular impactado. | La fase quirúrgica fue realizada por el mismo cirujano en todos los casos. | Diclofenaco sódico 25 mg vía oral, administrado 24h antes del procedimiento | Placebo, vía oral | 1, 3 y 7 días. | EVA | Paracetamol 500 mg |
| 5 | Costa F. et al., 2015 (57) | 18 pacientes con indicación para la extracción de dos terceros molares inferiores. | Un cirujano realizó todos los procedimientos en dos sesiones clínicas separadas (3 semanas). | Etoricoxib 120 mg vía oral, administrado 1 hora antes del procedimiento. | Placebo, vía oral | 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72 h, 5 y 7 días. | EVA | Ibuprofeno 300 mg |
| 6 | Albuquerque A et al., 2017 (58) | 36 pacientes requiriendo la remoción de ambos terceros molares mandibulares. | Un cirujano con experiencia realizó todos los procedimientos quirúrgicos. | Etoricoxib 120 mg / Ibuprofeno 400 mg vía oral, administrado 1 hora antes de la cirugía. | Placebo, vía oral | 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72 h, 5 y 7 días. | EVA | Ibuprofeno 300 mg |
| 7 | Demirbas A. et al., 2019 (59) | 75 pacientes derivados para la extracción quirúrgica de un tercer molar mandibular impactado óseo completo. | El mismo cirujano y asistente realizaron la cirugía. | Ibuprofeno 800 mg intravenoso, administrado 1 hora antes de la cirugía | Placebo, intravenoso | 1, 2, 4, 8, 12, y 24h. | EVA | Paracetamol 500 mg |
| 8 | Xie L. et al., 2021 (60) | 60 pacientes con indicaciones completas para la extracción del tercer molar impactado. | Todas las operaciones fueron realizadas por el mismo cirujano oral. | Etoricoxib 60 mg vía oral, administrado 30 min antes del procedimiento. | Placebo, vía oral | 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 días. | EVA | Ibuprofeno 300 mg |
| 9 | Esposito B. et al., 2021 (61) | 100 pacientes sometidos a la extracción quirúrgica bilateral de los terceros molares mandibulares impactados. | Todos los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por 2 cirujanos orales y maxilofaciales capacitados. | Paracetamol 1000 mg / ibuprofeno 600 mg / ketoprofeno 100 mg / nimesulida 100 mg / dexametasona 4 mg vía oral, administrado 1 hora antes de la cirugía | Placebo, vía oral | 1, 2, 3 y 7 días. | EVA | Paracetamol 750 mg |
| 10 | Xie L. et al., 2021 (62) | 56 pacientes sometidos a la extracción quirúrgica de un tercer molar mandibular horizontal impactado. | Todos los procedimientos fueron realizados por el mismo cirujano. | Etoricoxib 60 mg vía oral, administrado 30 min antes del procedimiento. | Placebo, vía oral | 2, 4, 6, 8, 12 y 24h. | EVA | Ibuprofeno 300 mg |

En la tabla 2 (elaboración propia) se expone en detalle el apartado de materiales y método de cada artículo seleccionado en esta revisión, con el objetivo de facilitar la comparación de los diseños experimentales de cada estudio.

DISCUSIÓN

El control del dolor es fundamental en la planificación de toda intervención quirúrgica, ya que es una consecuencia inherente del procedimiento quirúrgico, afectando directamente la calidad de vida del paciente y la construcción de experiencias que puedan condicionar la atención odontológica futura. Existen múltiples investigaciones respecto a este tópico, dentro de las cuales se menciona la premedicación analgésica como una estrategia para el manejo del dolor postoperatorio en la cirugía de terceros molares.

1. Dolor Postoperatorio

1.1. Etoricoxib versus placebo

Según Xie et al. (62) la evaluación del dolor en los pacientes medicados con etoricoxib de 60 mg administrado por vía oral 30 minutos antes de la cirugía fue significativamente menor que en el grupo placebo en las primeras 12 horas del período de seguimiento después de la cirugía. Para el grupo de premedicación, el control del dolor fue estadísticamente significativo durante el seguimiento: a las 2 horas $1,1 \pm 1,4$ ($p = 0,004$); a las 4 horas $2,1 \pm 1,6$ ($p < 0,001$); a las 6 horas $1,8 \pm 1,4$ ($p < 0,001$); a las 8 horas $1,5 \pm 1,5$ ($p = 0,006$) y a las 12 horas $1,1 \pm 1,5$ ($p = 0,027$). Sin embargo, a las 24 horas, el resultado no fue estadísticamente significativo $0,9 \pm 1,3$ ($p = 0,112$). Esto se condice con los resultados obtenidos en el estudio de Costa et al. (57), en el que al administrar etoricoxib de 120 mg 1 hora antes del procedimiento, se obtuvo una disminución del dolor postoperatorio estadísticamente significativa, en comparación con el uso de placebo, inmediatamente después de la cirugía, es decir, a las 0 horas $0,0 \pm 0,0$ ($p = 0,011$), así como también a las 2 horas $0,2 \pm 0,4$ ($p = 0,011$), 4 horas $0,5 \pm 0,7$ ($p < 0,001$), 6 horas $0,8 \pm 1,5$ ($p < 0,001$), 8 horas $0,2 \pm 0,1$ ($p < 0,001$), 10 horas $0,4 \pm 1,3$ ($p = 0,013$), 12 horas $0,4 \pm 1,3$ ($p = 0,037$), 24 horas $0,4 \pm 0,6$ ($p = 0,010$) y 48 horas $0,3 \pm 1,0$ ($p = 0,048$). Sin embargo, a las 72 horas postoperatorias no hubo diferencias significativas según este estudio. El estudio de Albuquerque et al. (58), presentó resultados similares, al administrar

etoricoxib de 120 mg 1 hora antes del procedimiento quirúrgico, el cual redujo significativamente el dolor a las 2, 4, 6, 8 y 10 horas postoperatorias ($p < 0,001$). Además presentó el peak de dolor a las 4 horas con una puntuación EVA de $3,0 \pm 2,3$, en comparación con el grupo placebo el cual presentó el peak de dolor a las 2 horas, con un resultado de puntuación EVA de $6,3 \pm 2,9$ ($p < 0,001$). También, en los resultados obtenidos por Xie et al. (60), el etoricoxib de 60 mg administrado 30 minutos antes del procedimiento, obtuvo una disminución del dolor postoperatorio estadísticamente significativa en todos los intervalos de seguimiento postoperatorio; día 1 ($2,9 \pm 2,2$), día 2 ($1,9 \pm 1,9$), día 3 ($1,5 \pm 1,7$), día 4 ($0,8 \pm 1,1$), día 5 ($0,5 \pm 0,8$), día 6 ($0,4 \pm 0,6$) y día 7 ($0,4 \pm 0,7$).

1.2. Etoricoxib versus ibuprofeno

En el estudio de Albuquerque et al. (58) en el grupo de etoricoxib 120 mg administrado 1 hora antes del procedimiento, el dolor se redujo significativamente a las 2, 4, 6, 8 y 10 horas postoperatorias. En cambio, en el grupo de ibuprofeno 400 mg administrado 1 hora antes del procedimiento, el dolor se redujo significativamente sólo a las 2 y 4 horas postoperatorias. Por lo tanto, el grupo tratado con etoricoxib mostró un menor promedio de dolor durante las primeras 12 horas postoperatorias, al compararlo con el ibuprofeno ($p < 0,001$).

1.3. Ibuprofeno versus placebo

En los resultados obtenidos del estudio de Espósito et al. (61) el ibuprofeno de 600 mg administrado 1 hora antes del procedimiento, obtuvo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en la reducción del dolor durante la primera hora postoperatoria ($0,20 \pm 0,89$), así como también a las 6 horas ($1,65 \pm 2,21$), 12 horas ($2,45 \pm 2,46$), 24 horas ($3,05 \pm 2,14$) y 72 horas ($0,80 \pm 1,32$). Sin embargo, a las 48 horas ($2,35 \pm 1,9$) no se mostraron resultados significativos. Por otra parte, en el estudio de Demirbas et al. (59) el ibuprofeno de 800 mg administrado 1 hora antes del procedimiento, vía intravenosa, obtuvo

puntuaciones medias de dolor significativamente más bajas en comparación con el grupo placebo.

1.4. Ibuprofeno preoperatorio versus postoperatorio

Según Demirbas et al. (59) las puntuaciones medias de dolor para el grupo de ibuprofeno de 800 mg administrado 1 hora antes mediante vía intravenosa, fueron significativamente más bajas que en el grupo al que sólo se administró el fármaco 1 hora después de la cirugía ($p < 0.001$). Estos resultados contrastan con el estudio de Aznar-Arasa et al. (53), en el cual se registró una diferencia significativa sólo al término de la cirugía, donde el grupo de ibuprofeno de 600 mg, administrado 1 hora previa al procedimiento quirúrgico registró una puntuación media de dolor de 1.4 ± 4.7 , en comparación con el grupo que sólo recibió ibuprofeno postoperatorio 1 hora después, con una puntuación media de dolor de 5.5 ± 14.2 ($p = 0,04$). Esto se explicaría debido a la alta concentración plasmática del fármaco presente en el grupo de administración preoperatoria, inmediatamente después de la cirugía, en comparación con el grupo de administración postoperatoria. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la intensidad de dolor en el resto de los intervalos de tiempo.

1.5. Ibuprofeno versus nimesulida, paracetamol, ketoprofeno y dexametasona

Según Espósito et al. (61), el ibuprofeno de 600 mg y la dexametasona de 4 mg administrados 1 hora antes del procedimiento, mostraron resultados más altos y similares en el control del dolor en el tiempo postoperatorio inmediato (1 hora) en comparación con los demás fármacos administrados. Además, a las 6 y 12 horas los grupos de ibuprofeno, ketoprofeno de 100 mg, nimesulida de 100 mg y dexametasona administrados 1 hora antes de la cirugía, mostraron efectos similares en el control del dolor. Por otra parte, el ibuprofeno y la dexametasona mostraron efectos más altos y similares a las 72 horas. El ibuprofeno mostró efectos generales similares en comparación con la nimesulida ($p = 0,557$), pero efectos generales más altos en comparación con la dexametasona ($p = 0,009$).

1.6. Nimesulida versus placebo

Según Espósito et al. (61) la disminución del dolor fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$) para el grupo tratado con nimesulida de 100 mg administrada 1 hora antes del procedimiento, evaluado a las 6 horas ($0,45 \pm 1,15$), 12 horas ($1,3 \pm 1,72$) y 24 horas ($2,75 \pm 2,38$) postoperatorias, en comparación con el grupo placebo.

1.7. Paracetamol versus placebo

Según Espósito et al. (61) el paracetamol sólo fue estadísticamente significativo ($p < 0,05$) para la disminución del dolor, en la primera hora postoperatoria ($3,60 \pm 2,19$).

1.8. Ketoprofeno versus placebo

Liporaci (54) no encontró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la intensidad del dolor en su estudio de boca dividida entre el grupo placebo y el grupo de ketoprofeno de 150 mg administrado desde las 48 horas previas al procedimiento, 1 comprimido cada 24 horas ($p = 0,3870$). Así como tampoco hubo diferencias significativas entre ambas cirugías realizadas en cada paciente ($p = 0,2897$). Sin embargo, Espósito et al. (61), encontró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en la puntuación del dolor en el grupo premedicado con ketoprofeno 100 mg administrado 1 hora antes de la cirugía, en los intervalos de tiempo de 1 hora ($2,55 \pm 2,78$), 6 horas ($2,4 \pm 1,23$), 12 horas ($2,45 \pm 1,36$) y 72 horas ($0,30 \pm 0,73$), en comparación con el grupo placebo.

1.9. Diclofenaco versus placebo

Según Majid et al. (56), el diclofenaco sódico de 25 mg administrado 24 horas antes de la cirugía (1 cápsula cada 6 horas, en total 4 cápsulas) obtuvo una disminución del dolor postoperatorio estadísticamente significativo ($p = 0,016$)

en todos los intervalos de tiempo durante el seguimiento. Esta medición se realizó a las 24, 72 y 168 horas del postoperatorio.

2. Medicación postoperatoria

2.1. Etoricoxib versus placebo

En el estudio de Xie et al. (62), los pacientes que recibieron etoricoxib necesitaron menos analgésicos para el control de dolor postoperatorio ($0,4 \pm 0,9$), en comparación con los del grupo placebo ($1,1 \pm 0,9$) ($p = 0,004$), durante las primeras 24 horas. Por otra parte, el intervalo hasta la primera toma de medicación postoperatoria (ibuprofeno) en el grupo de etoricoxib fue significativamente mayor que en el grupo placebo ($p < 0,001$). Así mismo, Costa et al. (57), encontró que el etoricoxib, administrado 1 hora antes del procedimiento, redujo significativamente el consumo medio de medicación postoperatoria en comparación con el grupo placebo a las 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72 horas, 5 días y 7 días ($p < 0,05$). Además, según Xie et al. (60) la administración de etoricoxib antes de la cirugía redujo significativamente el consumo de medicación prescrita ($p = 0,002$). En este grupo, el 53,3% de los pacientes no tomó ningún analgésico postoperatorio, en comparación con sólo el 10% del grupo control ($p < 0,001$). El número total de días que se tomaron analgésicos postoperatorio también mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre el grupo de etoricoxib ($0,8 \pm 1,1$) y el grupo de control ($2,4 \pm 2,0$). Además, el número total de analgésicos consumidos en los 7 días postoperatorios fue significativamente menor ($p < 0,001$) en el grupo de etoricoxib ($0,8 \pm 1,1$), que en el grupo placebo ($2,4 \pm 2,0$).

2.2. Ibuprofeno versus placebo

En el estudio de Espósito et al. (61) la mediana de tiempo hasta la primera toma de medicación postoperatoria (16,5 horas) del grupo premedicado con ibuprofeno fue significativamente mayor ($p < 0,001$), en comparación con el grupo placebo.

2.3. Ibuprofeno preoperatorio versus postoperatorio y placebo

Demirbas et al. (59) determinó que la ingesta total de paracetamol, como medicación postoperatoria, en el grupo de control fue significativamente mayor (1840 mg) que en los grupos experimentales de ibuprofeno; tanto en el grupo preoperatorio (640 mg) como en el postoperatorio (1240 mg). Además, la ingesta total de paracetamol en el grupo de ibuprofeno preoperatorio fue significativamente menor ($p < 0,05$) dentro de las primeras 24 horas después de la cirugía. También se encontraron diferencias significativas en la dosis media de la medicación postoperatoria entre grupos postoperatorio y placebo ($p = 0,007$). En contraste, en el estudio de Aznar-Arasa et al. (53), sólo hubo diferencias significativas a las 48 horas post intervención, donde el grupo de ibuprofeno preoperatorio tuvo un consumo mayor de medicación para el control de dolor postoperatorio ($1,2 \pm 1,5$) en comparación con el grupo de ibuprofeno postoperatorio ($0,7 \pm 1,2$) ($p=0,04$).

2.4. Nimesulida versus placebo

En el estudio de Espósito et al. (61), la mediana de tiempo hasta la primera toma de medicación postoperatoria del grupo premedicado con nimesulida (28,5 horas) fue significativamente mayor ($p < 0,001$), en comparación con el grupo placebo.

2.5. Paracetamol versus placebo

En el estudio de Espósito et al. (61), la mediana de tiempo hasta la primera toma de medicación postoperatoria del grupo premedicado con paracetamol (5,5 horas) fue significativamente mayor ($p = 0,03$), en comparación con el grupo placebo.

2.6. Ketoprofeno versus placebo

En el estudio de Espósito et al. (61), la mediana de tiempo hasta la primera toma de medicación postoperatoria del grupo premedicado con ketoprofeno (8,0

horas) fue significativamente mayor ($p = 0,04$), en comparación con el grupo placebo.

2.7. Diclofenaco versus placebo

Según Majid et al. (56), el diclofenaco sódico, en comparación con el grupo placebo, obtuvo una reducción en el consumo de analgésicos postoperatorios, sin embargo, los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

3. Calidad de vida

Según Xie et al. (60), el grupo de etoricoxib mostró diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida, evaluada mediante Oral Health-Related Quality of Life (QoL), durante el postoperatorio inmediato. Este grupo también mostró una diferencia significativa en el efecto de la calidad de vida en términos de los aspectos físicos y psicológicos ($p < 0,05$) en los siete días postoperatorios, y en el aspecto social entre el segundo y sexto día postoperatorio, en comparación con el grupo control. Por otra parte, según Majid et al. (56), el grupo de diclofenaco sódico obtuvo resultados estadísticamente significativos en el efecto de calidad de vida en la mayoría de las categorías evaluadas, en particular, se observó una mejora significativa en la categoría de “apariencia” y en la puntuación total para el grupo premedicado con diclofenaco sódico en comparación con el grupo placebo ($p = 0,007$).

4. Recomendaciones

Según la evidencia actualmente disponible, las decisiones terapéuticas al indicar un AINE deben basarse en una adecuada evaluación del riesgo individual del paciente, con las menores dosis efectivas, por el menor tiempo posible y la selección del fármaco más seguro para cada caso (48). De esta manera, la seguridad de cada AINE difiere ampliamente en cuanto a gastrolesividad, cardiotoxicidad y nefrotoxicidad. Sin embargo, es posible afirmar que el AINE más seguro en pacientes con riesgo cardiovascular

corresponde a naproxeno (49, 50). Asimismo, en el caso de pacientes con antecedentes de patologías gastrointestinales, la alternativa a utilizar corresponde a celecoxib. Además, en situaciones donde se presenten ambas patologías mencionadas anteriormente, se recomienda el uso de ibuprofeno, asociado o no, con fármacos inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol. Por otro lado, se tiene como alternativa el uso de etoricoxib en aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad renal y sin comorbilidad cardíaca (49).

En este sentido, el uso de altas dosis de ibuprofeno (2.400 mg por día) y en tratamientos a largo plazo (mayor a un año), los efectos cardiovasculares y cerebrovasculares se asocian a retención de líquidos, hipertensión y edema, aumentando el riesgo de eventos trombóticos arteriales, como infarto agudo al miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular (ACV). En cambio, dosis bajas (1.200 mg por día) no se asocian a un mayor riesgo de IAM (48).

Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran los trastornos gastrointestinales. Su riesgo se incrementa al aumentar la dosis y/o el tiempo de uso en pacientes de edad avanzada y/o con antecedentes de enfermedades gastrointestinales y la interacción con otros fármacos como corticoides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, agentes antiplaquetarios (38).

En relación al naproxeno, según Prozzi G. et al. (48) 1000 mg al día aparentemente no aumenta el riesgo de eventos vasculares. Se considera que el naproxeno tiene el perfil de seguridad trombótica cardiovascular más favorable de todos los AINEs. Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia son trastornos digestivos, como dolor epigástrico y vómitos, y trastornos renales, como retención de líquidos e hiperpotasemia (63). Sin embargo, en esta revisión de la literatura no se encontró evidencia respecto a su uso como premedicación analgésica en la cirugía de terceros molares.

Según Saéz et al. (64), se han encontrado resultados contradictorios respecto de los inhibidores de la COX-2, aunque varios estudios encuentran mayor riesgo de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, accidente cerebrovascular o mortalidad cardiaca con este grupo de fármacos. Se ha demostrado que, tanto el celecoxib como el etoricoxib, reducen significativamente la toxicidad gastrointestinal y no poseen efectos sobre la agregación plaquetaria.

Dentro de los efectos secundarios del ketoprofeno, se ha observado dispepsia y otros efectos adversos en las vías gastrointestinales. En cuanto a la función renal, este fármaco puede ocasionar retención de líquido y mayores concentraciones plasmáticas de creatinina; estos efectos suelen ser transitorios y asintomáticos, pero más frecuentes en pacientes mayores de 60 años o en tratamiento con diuréticos (65).

La nimesulida tiene una incidencia relativamente baja de efectos secundarios gastrointestinales (66). No obstante, su uso está asociado con un riesgo mayor de hepatotoxicidad en comparación con otros AINEs (67). Este fármaco no muestra toxicidad cardiovascular significativa. En 2012, una investigación confirmó que los beneficios superan los riesgos siempre que su uso se limite a 15 días y la dosis diaria no supere los 200 mg (68).

Con el uso de paracetamol no se informaron efectos adversos en varios metaanálisis que consideraron la administración de dosis múltiples con medicamentos orales o intravenosos hasta 24 horas de postoperatorio. Además, según la evidencia, existe un mayor riesgo de efectos adversos gastrointestinales y hepáticos con el uso de altas dosis de paracetamol cuando se administran durante un tiempo prolongado o cuando se administran junto con los AINE tradicionales (69).

El efecto adverso más relevante del diclofenaco es su riesgo cardiovascular, comparable al de los coxibs. Este riesgo está presente aún en dosis bajas y

aumenta en relación a la dosis administrada. Por lo tanto, no se recomienda para pacientes con enfermedades cardíacas graves (70). En relación a su riesgo en trastornos gastrointestinales, el síntoma más común fue dolor abdominal. Sin embargo, el más perjudicial fue la úlcera péptica con o sin perforaciones. Estas complicaciones se concentran en el tracto digestivo superior y se pueden agravar lesiones e inducir complicaciones gastrointestinales en pacientes con enfermedades preexistentes, tales como enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulosis y angiodisplasia (71).

No obstante, cabe mencionar que, en los artículos incluidos en esta revisión, no se presentaron efectos adversos en los sujetos de estudio. Esto se podría explicar por el uso de los fármacos en dosis terapéuticas adecuadas y por un tiempo acotado de tratamiento. Asimismo, los pacientes incluidos en los estudios se clasificaron como ASA I o II, excluyendo aquellos que presentaban enfermedades crónicas sistémicas, hipersensibilidad al medicamento de estudio, tabaquismo, entre otros factores que aumentan el riesgo de padecer efectos adversos.

5. Limitaciones

Se encontraron múltiples diferencias en la metodología de los estudios revisados, tales como; el tiempo en el que se administra la medicación de forma preoperatoria, la posología prescrita y la vía de administración. Por ejemplo, en los estudios de Xie et al. (60, 62) se administró etoricoxib de 60 mg 30 minutos antes de la cirugía, sin embargo, en el estudio de Costa et al. (57), se indicó como premedicación etoricoxib de 120 mg 1 hora antes del procedimiento quirúrgico. También se encontraron diferencias en cuanto a la aplicación de anestesia local, si bien en cada estudio estaba definido el tipo de anestésico, la cantidad y la técnica que utilizaron, entre los estudios no hubo homogeneidad, lo que pudo haber enmascarado el análisis de los resultados.

Así mismo, se incluyeron estudios donde el procedimiento quirúrgico correspondía a una exodoncia unilateral, en contraste con estudios de

exodoncia bilateral (boca dividida), en los que los resultados de la evaluación del dolor pudieron verse afectados por la subjetividad del paciente posterior a la primera experiencia quirúrgica y el nivel de ansiedad de los sujetos de estudio, sin embargo el nivel de ansiedad no fue evaluado en ninguno de los estudios incluidos en esta revisión.

Por otro lado, no existió un consenso o única definición para el término “medicación de rescate”; ya que dentro de los estudios seleccionados se encontraron múltiples definiciones prácticas sobre dicho término. Esto dificultó la comparación entre estudios sobre el impacto que tiene la premedicación analgésica en el postoperatorio de la cirugía de terceros molares. Sumado a esto, la medicación postoperatoria fue administrada de forma heterogénea, de acuerdo al protocolo de cada investigación. Es el caso de Liporaci (54), donde se indicó mantener el uso del medicamento preoperatorio durante el postoperatorio; a diferencia de los estudios de Xie et al. (60, 62), donde se indicaba el uso de analgésicos postoperatorios sólo en caso de presentar dolor ≥ 3 puntos de la Escala Visual Análoga.

Otra limitación a considerar, es el tiempo de seguimiento postoperatorio de los estudios, dentro del cual también presentaban diferentes intervalos de tiempo en los que se evaluaba el dolor mediante EVA. Además, se encontró gran heterogeneidad en la presentación de resultados entre los diferentes estudios. Finalmente, se debe considerar la selección de los artículos, ya que estos se limitaban a diseños de estudio de tipo ensayo clínico aleatorizado; excluyendo estudios con otros diseños metodológicos que potencialmente poseen información valiosa que pueda responder a los objetivos de estudio de esta revisión. Lo mencionado anteriormente se condice con las limitaciones encontradas en otras revisiones que investigaron este tópico.

CONCLUSIONES

La premedicación analgésica con AINEs parece ser una estrategia eficaz en el control del dolor postoperatorio de la cirugía de terceros molares. Los principales resultados obtenidos en esta revisión de la literatura muestran un efecto positivo de la premedicación en la disminución del dolor postoperatorio.

Adicionalmente, se observó un menor consumo de fármacos analgésicos y un aumento en el periodo en que se ingiere la primera medicación para el control del dolor postoperatorio.

Dentro de los hallazgos obtenidos en este estudio, los medicamentos que presentan mayor evidencia respecto a la eficacia de la premedicación analgésica corresponden a etoricoxib, seguido de ibuprofeno.

Implicaciones prácticas y para la investigación

La heterogeneidad de las metodologías utilizadas y la presentación de resultados entre los estudios dificultan un adecuado análisis comparativo de los efectos de los fármacos estudiados. Debido a lo anterior, este tópico requiere ser estudiado exhaustivamente para la obtención de resultados estandarizados que potencialmente permitan la implementación de esta estrategia, a través de un protocolo de aplicación clínica.

Finalmente, podemos concluir que la premedicación con AINEs se mantiene como un tópico controversial al mostrar resultados estadísticamente significativos en la reducción del dolor postoperatorio, en la mayoría de los estudios, pero insuficientes para recomendar su uso de forma rutinaria. Una alternativa segura a esta estrategia, que fue planteada en algunos estudios (53, 58, 61), es la de utilizar el mismo fármaco postoperatorio en una administración preoperatoria. Esta opción busca beneficiarse del mismo mecanismo, sin adicionar un fármaco adicional al tratamiento, de esta forma se reduce el riesgo de generar reacciones adversas, además de reducir los costos económicos para el paciente o servicio de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Almeida RAC, Lemos CAA, de Moraes SLD, Pellizzer EP, Vasconcelos BC. Efficacy of corticosteroids versus placebo in impacted third molar surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet] 2019 [consultado 2021 Dic 15];48(1):118-31. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29941229/> doi: 10.1016/j.ijom.2018.05.023.
2. Herrera-Briones FJ, Prados E, Reyes C, Vallecillo M. Update on the use of corticosteroids in third molar surgery: systematic review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet] 2013 [consultado 2021 Dic 15];116(5):342-51. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22902498/> doi: 10.1016/j.oooo.2012.02.027.
3. Costa FW, Esses DF, de Barros PG, Carvalho FS, Lopes CD, Albuquerque AF, Bezerra TP, Ribeiro TR, Roriz Fonteles C, Soares EC. Does the Preemptive Use of Oral Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Reduce Postoperative Pain in Surgical Removal of Third Molars? A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Anesth Prog.* [Internet] 2015 [consultado 2021 Dic 15];62(2):57-63. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26061574/> doi: 10.2344/0003-3006-62.2.57.
4. Vallejos B, Marino A. Frecuencia de complicaciones post exodoncia simple. *Rev Oral.* 2012;42:906-12.
5. Base de datos de procedimientos pabellón quirúrgico Universidad de Valparaíso, Valparaíso, 2019.
6. Soler Company E, Faus Soler MT, Montaner MC. El dolor postoperatorio en la actualidad: un problema de calidad asistencial. *Farmacia Hospitalaria.* 2000;24(3):123-35.
7. Tirupathi S, Rajasekhar S, Maloth S, Arya A, Tummalakomma P, Lanke RB. Pre-emptive analgesic efficacy of injected ketorolac in comparison to other agents for third molar surgical removal: a systematic review. *J Dent Anesth Dolor Med.* [Internet] 2021 [consultado 2021 Dic 15];21(1):1–14. Disponible en:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33585680/> doi: 10.17245/jdapm.2021.21.1.1.
8. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976–82.
 9. Williams AC, Craig KD. Updating the definition of pain, *Pain*. 2016;157(11):2420-2423. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000613.
 10. Pedrajas JM, Molino AM. Bases neuromédicas del dolor. *Clínica y Salud [Internet]*. 2008 Dic [citado 2022 Jul 16];19(3): 277-293. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S11305274200800030002&lng=es. doi: 10.1097/j.dolor.0000000000000613.
 11. Rodríguez O, García L, Bosch A, Inclán A. Fisiopatología del dolor bucodental: una visión actualizada del tema. *MEDISAN [Internet]*. 2013 Sep [citado 2022 Jul 15];17(9): 5079-5085. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192013000900015&lng=es.
 12. Barbosa-Cobos R, Ramos-Cervantes M, Montesinos-Sampedro A, Rodríguez-Ballesteros D, García-Moreno-Mutio S, Jaimes-Santoyo J, et al. Sustancia P en la inflamación articular. *Rev Hosp Jua Mex [Internet]*. 2015;82(1):49–54. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2015/ju151h.pdf>
 13. Okeson J, Bell E. *Bell's orofacial pains: The clinical management of orofacial pain*. 6.^a ed. Chicago: Quintessence Pub. Co.; 2005.
 14. Pérez-Guerrero AC, Aragón M del C, Torres LM. Dolor postoperatorio: ¿hacia dónde vamos?. *Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet]*. 2017; Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v24n1/editorial.pdf>
 15. Vicente Herrero MT, Delgado Bueno S, Bandrés Moyá F, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Capdevila García L. Valoración del dolor. Revisión Comparativa de Escalas y Cuestionarios. *Rev. la Soc. Esp. del Dolor*. 2018;25(4):228–36. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113480462018000400228&lng=es. <https://dx.doi.org/10.20986/resed.2018.3632/2017>

16. Barbosa A, Tami M. Valoración del dolor de los pacientes, a través de la implementación de la escala del dolor como quinto signo vital [Licenciado]. Universidad de la sabana; 2011.
17. Mardones C, Hampel A. Eficacia analgésica de ketoprofeno más paracetamol, meloxicam más paracetamol de uso pre y postoperatorio en cirugía de desinclusión de terceros molares inferiores que requerían osteotomía. Universidad Andrés Bello; 2015.
18. Cetira Filho EL, Carvalho FSR, de Barros Silva PG, Barbosa DAF, Alves Pereira KM, Ribeiro TR, et al. Preemptive use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the relief of inflammatory events after surgical removal of lower third molars: A systematic review with meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2020;48(3):293–307.
19. Echevarría AT. Preemptive analgesia versus analgesia preventiva. *Rev. cuba anestesiol. reanim.* [Internet]. 2012 Abr [citado 2022 Jul 15];11(1):37-47. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182012000100006&lng=es.
20. Prieto I, Martínez BA. Prieto I, Prieto-Fenech A, Bascones Martínez A Corticoesteroides y Cirugía del tercer molar inferior. Revisión de la literatura Corticoesteroides y cirugía del tercer molar inferior. Revisión de la literatura. 2005;21:251–8. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v21n5/original3.pdf>
21. Collazos-Peña C, Fonseca-Escobar D, Parada-Fernández F, Montero-Riffo S. Estudio Comparativo de la Efectividad Antiinflamatoria Postoperatoria al usar Dexametasona Endovenoso Versus Ketoprofeno Endovenoso previo a la exodoncia de terceros Molares Mandibulares Incluidos. *Int. J. Odontostomat.* [Internet]. 2021 Dic;15(4):1060-1070. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718381X2021000401060&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2021000401060>.
22. Klongnoi B, Kaewpradub P, Boonsiriseth K, Wongsirichat N. Effect of single dose preoperative intramuscular dexamethasone injection on lower impacted

- third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2012;41(3):376–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2011.12.014>
23. Lim D, Ngeow WC. A Comparative Study on the Efficacy of Submucosal Injection of Dexamethasone Versus Methylprednisolone in Reducing Postoperative Sequelae After Third Molar Surgery. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* [Internet]. 2017;75(11):2278–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2017.05.033>
24. Argueta R., Argueta R., Berlín A. Consideraciones básicas para el manejo del dolor en odontopediatría en la práctica diaria del cirujano dentista general y su relación de interconsulta con el anestesiólogo. *Rev. Soc. Esp. Dolor* [Internet]. 2015 Ago ; 22(4):175-179. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113480462015000400006&lng=es. <https://dx.doi.org/10.4321/S1134-80462015000400006>.
25. Ong KS, Seymour RA, Chen FG, Ho VCL. Preoperative ketorolac has a preemptive effect for postoperative third molar surgical pain. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* [Internet]. 2004 [2021 Nov 10];33(8):771–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2004.01.020>
26. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* [Internet]. 2013 [2022 Ene 12];9(1):30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23947590/> DOI [10.1186/1710-1492-9-30](https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-30)
27. Rivera-Ordóñez A. AINES: Su mecanismo de acción en el sistema nervioso central. *Rev. Mex. de Anestesiología*. [Internet] 2006 [consultado 2021 Dic 20]; 29(1):36-40. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2006/cma061h.pdf>
28. Díez García-MA, Arteagoitia-Calvo I. Dolor odontológico. *Farm. prof.* [Internet]. 2004 [consultado 2021 Dic 03]; 18(9):38–43. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-dolor-odontologico-13068668>

29. Rivera-Herrera RS, Esparza-Villalpando V, Bermeo-Escalona JR, Martínez-Rider R, Pozos-Guillén A. Análisis de concordancia de tres clasificaciones de terceros molares mandibulares retenidos. *Gac. Méd. Méx.* [Internet]. 2020 [consultado 2022 Ene 15]; 156(1):22-26. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132020000100022&lng=es DOI <https://doi.org/10.24875/gmm.19005113>.
30. Gay-Escoda C, Piñera-Penalva M, Valmaseda-Castellón E. Cordales incluidos. Exodoncia quirúrgica. Complicaciones. En: *Tratado de Cirugía Bucal*. Tomo I. Gay-Escoda C, Berini- Aytés L. eds. Madrid: Ergon; 2004. p. 249-80
31. Castañeda Peláez DA, Briceño Avellaneda CR, Sánchez Pavón ÁE, Rodríguez-Ciódaro A, Castro-Haiek D, Barrientos-Sánchez S. Prevalencia de dientes incluidos, retenidos e impactados en radiografías panorámicas de población de Bogotá, Colombia / Prevalence of Included, Retained and Impacted Teeth, in Panoramic Radiographs of Population from Bogotá, Colombia. *Univ Odontol* [Internet]. 2015 [consultado 2021 Dic 09]; 34(73). Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2312/231247071017.pdf>
32. Fuentes Fernández R, Oporto Venegas G. Tercer Molar Ectópico Impactado en Zona Retromolar: Reporte de Caso. *Int J Morphol* [Internet]. 2009 [consultado 2022 Ene 23]; 27(1):35–8. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022009000100006
33. Soler-Company E, Faus-Soler MT, Montaner-Abasolo MC. El dolor postoperatorio en la actualidad: un problema de calidad asistencial. *Farm. Hosp.* [Internet] 2000 [Internet]; 24(3):123–35. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-el-dolor-postoperatorio-actualidad-un-10000316>
34. García-Meijide JA, Gómez-Reino CJJ. Fisiopatología de la ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2. *Rev. Esp. Reumatol* 2000; 27(1):33–5.
35. Tejón M, Pérez M, Gil M. Fundamentos para una prescripción segura de AINES: riesgo cardiovascular, riesgo gastrointestinal y complicaciones renales. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha*. 2016 ;XVII(4):1.

36. Fraile I. Uso de AINE y Recomendaciones de la AEMPS [Grado en farmacia]. Universidad de Sevilla; 2016.
37. Diaz Mena FI, Flores Castro AJ. Dolor agudo en el servicio de urgencias . Rev.méd.sinerg. [Internet]. 1 de noviembre de 2021 ;6(11):e733. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/733>
38. Poveda Andrés JL, García Robles AA y Pérez Huertas P. Farmacología del ibuprofeno intravenoso. Rev. Soc. Esp.Dolor 2016;23(Supl. I):3-12
39. Matías JJ, Fernando DR, Morales G, Ene M, Delia Namihira G, Xalapa V, et al. Cdigital.uv.mx. Disponible en: <https://cdigital.uv.mx/bitstream/handle/123456789/34134/MatiasZarateJJuan.pdf?sequence=5&isAllowed=y>
40. Soto González José E. Estudio comparativo de los perfiles farmacocinéticos de ketorolaco y tramadol administrados por vía oral, en forma conjunta e individual. Universidad autónoma de Nuevo León. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/2845/1/1080224655.pdf>
41. Tornero Crespo MM, Montero Matamala A. Revisión del tratamiento farmacológico del dolor secundario a artrosis con paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos clásicos (AINE) y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2 (COXIB). Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet]. 2021 ; 28 (suplemento 1): 43-48. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113480462021000100043&lng=es. <https://dx.doi.org/10.20986/resed.2021.3864/2020>.
42. Chacón-Carrión Roberto Iván, Asmat-Abanto Angel Steven, Espejo-Carrera Rosita Elena. Efectividad Analgésica de Naproxeno Sódico y Etoricoxib Post Extracción Dental Simple: Ensayo Clínico Aleatorizado Paralelo. Int. J. Odontostomat. [Internet]. 2019 Jun ; 13(2): 241-246. Disponible en http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718381X2019000200241&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2019000200241>.
43. Ifaro RA, Davis DD. Diclofenac. En: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021.

44. Soto J. Estudio comparativo de los perfiles farmacocinéticos de ketorolaco y tramadol administrados por vía oral, en forma conjunta e individual [Licenciado]. Universidad autónoma de nuevo león; 2011.
45. Juárez-Rojop, Isela E. , De la O-de la O, María Elena , Bermúdez-Ocaña, Deysi Y. , Morales-Hernández, Paulina E. , Tovilla-Zarata, Carlos A. , Celecoxib: más allá de su actividad antiinflamatoria, antipirética y analgésica. Salud en Tabasco [Internet]. 2016;22(1-2):46-50. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=48749482008>
46. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. Etoricoxib. Castilla-La Mancha: SESCAM; 2007. pp. 1–2.
47. Kress HG, Baltov A, Basiński A, Berghea F, Castellsague J, Codreanu C, et al. Acute pain: A multifaceted challenge - The role of nimesulide. Curr Med Res Opin. 2016;32(1):23–36.
48. Prozzi Guillermo R, Cañas Martín, Urtasun Martín A, Buschiazzi Héctor O, Dorati Cristian M, Mordujovich-Buschiazzi Perla. Riesgo cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2018 Oct ; 78(5): 349-355. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002576802018000700006&lng=es.
49. Oscanoa-Espinoza Teodoro, Lizaraso-Soto Frank. Antiinflamatorios no esteroides: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. Rev. gastroenterol. Perú [Internet]. 2015 Ene ; 35(1): 63-71. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S10225129201500100007&lng=es.
50. Madrideo Mora R. NSAIDS and cardiovascular risk. Aten Primaria [Internet]. 2012 [Consultado 2021 Dic 15];44(1):3–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2011.11.004>
51. Barrueco Nélica, Martínez Fernández-Llamazares Cecilia, Durán Esther, Martínez Marín María Teresa, Relaño García Cristina. Administración de medicamentos por vía oral: Interacciones medicamento - alimento. Index Enferm [Internet]. 2008 [Consultado 2021 Dic 15]; 17(1): 53-57. Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113212962008000100012&lng=es.

52. Hospital Juan Ramón Jiménez. Guía de administración segura de medicamentos vía parenteral. Huelva: Hospital Juan Ramón Jiménez; 2011. pp. 22–32.
53. Aznar-Arasa L, Harutunian K, Figueiredo R, Valmaseda-Castellón E, Gay-Escoda C. Effect of preoperative ibuprofen on pain and swelling after lower third molar removal: A randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012 [Consultado 2021 Dic 15];41(8):1005–9.
54. Jacob Liporaci Junior JL. Assessment of Preemptive Analgesia Efficacy in Surgical Extraction of Third Molars. *Rev Bras Anesthesiol* [Internet]. 2012 [Consultado 2021 Dic 15];62(4):502–10. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0034-7094\(12\)70148-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0034-7094(12)70148-4)
55. Bauer HC, Duarte FL, Horliana ACRT, Tortamano IP, Perez FEG, Simone JL, et al. Assessment of preemptive analgesia with ibuprofen coadministered or not with dexamethasone in third molar surgery: A randomized double-blind controlled clinical trial. *Oral Maxillofac Surg*. 2013 [Consultado 2021 Dic 15];17(3):165–71.
56. Majid OW, Al-Mashhadani BA. Perioperative bromelain reduces pain and swelling and improves quality of life measures after mandibular third molar surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2014 [Consultado 2021 Dic 15];72(6):1043–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2013.12.035>
57. Costa FWG, Soares ECS, Esses DFS, Silva PGDB, Bezerra TP, Scarparo HC, et al. A split-mouth, randomized, triple-blind, placebo-controlled study to analyze the pre-emptive effect of etoricoxib 120 mg on inflammatory events following removal of unerupted mandibular third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2015 [Consultado 2021 Dic 15];44(9):1166–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2015.06.012>
58. Albuquerque AFM, Fonteles CSR, do Val DR, Chaves H V., Bezerra MM, Pereira KMA, et al. Effect of pre-emptive analgesia on clinical parameters and

- tissue levels of TNF- α and IL-1 β in third molar surgery: a triple-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017 [Consultado 2021 Dic 15];46(12):1615–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2017.05.007>
59. Demirbas AE, Karakaya M, Bilge S, Canpolat DG, Kütük N, Alkan A. Does Single-Dose Preemptive Intravenous Ibuprofen Reduce Postoperative Pain After Third Molar Surgery? A Prospective, Randomized, Double-Blind Clinical Study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019 [Consultado 2021 Dic 15];77(10):1990–7.
60. Xie L, Li Z, Shang ZJ. Preemptive Oral Etoricoxib on Health-Related Quality of Life after Mandibular Third Molar Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Biomed Res Int*. 2021 [Consultado 2021 Dic 15].
61. Espósito B, Costa FO, Pinto Júnior AAC, Araújo AVA, Cyrino RM, Cota LOM. Postoperative pain and edema control following different protocols of preemptive analgesia in the surgical removal of impacted third molars: A triple-blind parallel randomized placebo-controlled clinical trial. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2021 [Consultado 2021 Dic 15];49(8):694–704.
62. Xie L, Sang L, Li Z. Does low dose of etoricoxib play pre-emptive analgesic effect in third molar surgery? A randomized clinical trial. *BMC Oral Health* [Internet]. 2021 [Consultado 2021 Dic 15];21(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01837-0>.
63. Lelièvre B, Drouillard I, Thill C, Le Roux G, Bruneau C, Mahé J, et al. Severe poisoning with naproxen causing coagulopathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;126(5):458–63.
64. Sáez López M del P, Sánchez Hernández N, Jiménez Mola S, Jiménez Mola S, Alonso García N, Balverde García JA. Tratamiento del dolor en el anciano: analgésicos no opioides. *Rev Soc Esp Dolor* [Internet]. 2016 [Consultado 2021 Dic 15];23(1):39–44. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S11348046201600010007.

65. Esquivel G. Efectividad del diclofenaco y ketoprofeno como profilaxis analgésica en cirugía de terceras molares retenidas [Licenciado]. Universidad mayor de San Marcos; 2009 [Consultado 2021 Dic 15].
66. Rainsford KD. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2006 [Consultado 2021 Dic 15];14(3–4):120–37.
67. Kwon J, Kim S, Yoo H, Id EL. Nimesulide-induced hepatotoxicity : A systematic review and meta-analysis. 2019 [Consultado 2021 Dic 15];1–18.
68. Caiazzo E, Ialenti A, Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: What's going on? *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2019 [Consultado 2021 Dic 15];848:105–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.044>
69. Mathiesen O, Wetterslev J, Kontinen VK, Pommergaard HC, Nikolajsen L, Rosenberg J, et al. Adverse effects of perioperative paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: A topical review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014 [Consultado 2021 Dic 15];58(10):1182–98.
70. Fernández-Liz E, Romero Suau MR. Antiinflamatorios no esteroideos y riesgo cardiovascular: implicaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria* [Internet]. 2014 [Consultado 2021 Dic 15];46(7):323–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2014.04.006>
71. Andrade L. Reacciones sistémicas causadas por la toxicidad del diclofenaco . *Revista Científica de la Escuela Universitaria de las Ciencias de la Salud* [Internet]. 2018 [Consultado 2021 Dic 15];5(1):41–49. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RCEUCS/pdf/RCEUCS5-1-2018-8.pdf>
72. Tuzuner Oncul AM, Yazicioglu D, Alanoglu Z, Demiralp S, Ozturk A, Ucok C. Postoperative analgesia in impacted third molar surgery: the role of preoperative diclofenac sodium, paracetamol and lornoxicam. *Med Princ Pract* [Internet]. 2011 [Consultado 2021 Dic 15];20(5):470–6. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/327658>
73. Isiordia-Espinoza MA, Sánchez-Prieto M, Tobías-Azúa F, Reyes-García JG. Pre-emptive analgesic effectiveness of meloxicam versus tramadol after

- mandibular third molar surgery: a pilot study. J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2012 [Consultado 2021 Dic 15];70(1):31–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21783298/>
74. da Costa Araújo FA, de Santana Santos T, de Moraes HHA, Laureano Filho JR, de Oliveira E Silva ED, Vasconcellos RJH. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of tramadol chlorhydrate and nimesulide following third molar surgery. J Craniomaxillofac Surg [Internet]. 2012 [Consultado 2021 Dic 15];40(8):346-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22421470/>
75. Al-Sukhun J, Al-Sukhun S, Penttilä H, Ashammakhi N, Al-Sukhun R. Preemptive analgesic effect of low doses of celecoxib is superior to low doses of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Craniofac Surg [Internet]. 2012 ;23(2):526–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22421863/>
76. Isiordia-Espinoza MA, Sánchez-Prieto M, Tobías-Azúa F, Reyes-García JG, Granados-Soto V. Pre-emptive analgesia with the combination of tramadol plus meloxicam for third molar surgery: a pilot study. Br J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2012 ;50(7):673–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22222224/>
77. de Sousa Santos JAS, da Silva LCF, de Santana Santos T, Menezes Júnior LR, de Assunção Oliveira AC, Brandão JRMCB. Comparative study of tramadol combined with dexamethasone and diclofenac sodium in third-molar surgery. J Craniomaxillofac Surg [Internet]. 2012;40(8):694–700. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1010518212000029>
78. Simone JL, Jorge WA, Horliana ACRT, Canaval TG, Tortamano IP. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of dexamethasone and diclofenac following third molar surgery. Braz Oral Res [Internet]. 2013 ;27(3):266–71. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/bor/a/8NFjZQfydNMKKVkdQvbxh4b/?lang=en>
79. Gutta R, Koehn CR, James LE. Does ketorolac have a preemptive analgesic effect? A randomized, double-blind, control study. J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2013 ;71(12):2029–34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23993224/>

80. İlhan O, Ağacayak KS, Gulsun B, Koparal M, Gunes N. A comparison of the effects of methylprednisolone and tenoxicam on pain, edema, and trismus after impacted lower third molar extraction. *Med Sci Monit* [Internet]. 2014 ;20:147–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12659/MSM.890239>
81. Çağırın E, Eyigör C, Sezer B, Uyar M. Preemptive analgesic efficacy of dexketoprofen trometamol on impacted third molar surgery. *Agri* [Internet]. 2014;26(1):29–33. Disponible en: https://jag.journalagent.com/agri/pdfs/AGRI_26_1_29_33.pdf
82. Velásquez GCE, Santa Cruz LAG, Espinoza MAI. Ketoprofen is more effective than diclofenac after oral surgery when used as a preemptive analgesic: a pilot study. *J Oral Facial Pain Headache* [Internet]. primavera de 2014 ;28(2):153–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24822238/>
83. Gopalraju P, Lalitha RM, Prasad K, Ranganath K. Comparative study of intravenous Tramadol versus Ketorolac for preventing postoperative pain after third molar surgery--a prospective randomized study. *J Craniomaxillofac Surg* [Internet]. 2014;42(5):629–33. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1010518213002606>
84. Orozco-Solís M, García-Ávalos Y, Pichardo-Ramírez C, Tobías-Azúa F, Zapata-Morales J-R, Aragon-Martínez O-H, et al. Single dose of diclofenac or meloxicam for control of pain, facial swelling, and trismus in oral surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2016 ;21(1):e127-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26615509/>
85. Esparza-Villalpando V, Chavarria-Bolaños D, Gordillo-Moscoso A, Masuoka-Ito D, Martínez-Rider R, Isiordia-Espinoza M, et al. Comparison of the analgesic efficacy of preoperative/postoperative oral dexketoprofen trometamol in third molar surgery: A randomized clinical trial. *J Craniomaxillofac Surg* [Internet]. 2016;44(9):1350–5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1010518216300889>
86. Mony D, Kulkarni D, Shetty L. Comparative evaluation of preemptive analgesic effect of injected intramuscular diclofenac and ketorolac after third molar surgery- A randomized controlled trial. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2016

;10(6):ZC102-6.

Disponibile

en:

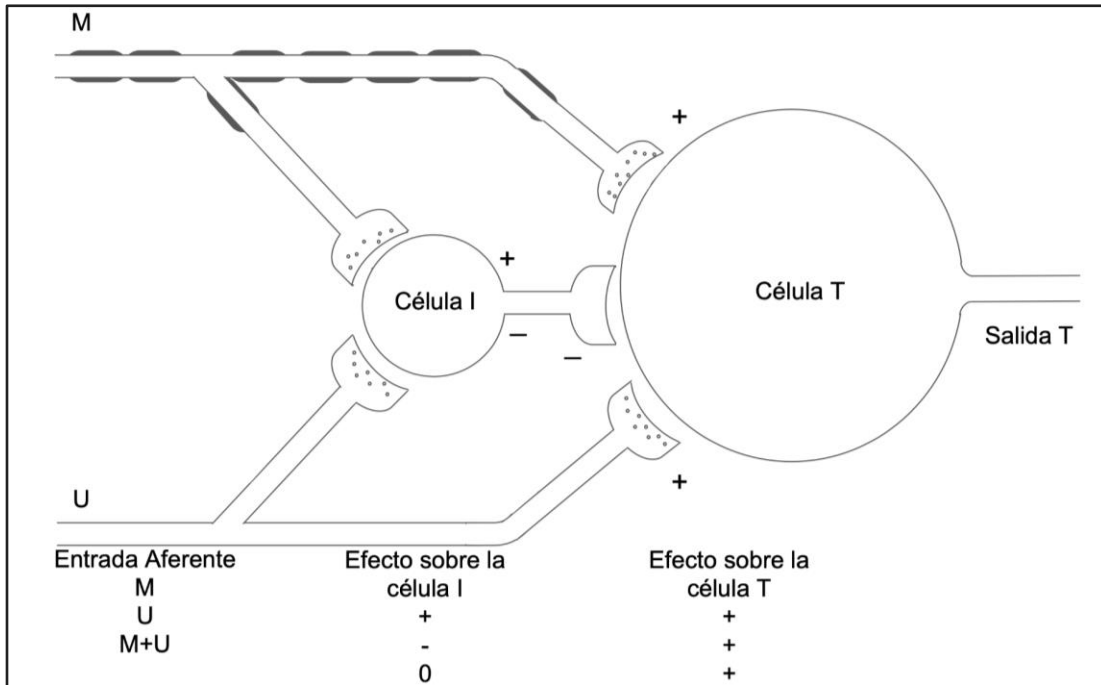
<http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2016/17696.8045>

87. Isiordia-Espinoza MA, Pozos-Guillen A, Martinez-Rider R, Perez-Urizar J. Comparison of the analgesic efficacy of oral ketorolac versus intramuscular tramadol after third molar surgery: A parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2016 ;21(5):0–0. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4317/medoral.21077>.
88. Neychev D, Chenchev I, Simitchiev K. Analysis of Postoperative Pain After Extraction of Impacted Mandibular Third Molars and Administration of Preemptive Analgesia. *J IMAB - Annu Proceeding Scientific Pap.* 2017;23(3):1697–701.
89. Favarini VT, Lima CAA, da Silva RA, Sato FRL. Is dipyron effective as a preemptive analgesic in third molar surgery? A pilot study. *Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2018 ;22(1):71–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29353426/>
90. Degirmenci A, Yalcin E. The effect of pregabalin and ibuprofen combination for pain after third molar surgery. *Niger J Clin Pract* [Internet]. 2019 ;22(4):503–10. Disponible en: <https://www.njcponline.com/article.asp?issn=1119-3077;year=2019;volume=22;issue=4;spage=503;epage=510;aulast=Degirmenci>
91. Viswanath A, Oreadi D, Finkelman M, Klein G, Papageorge M. Does preemptive administration of intravenous ibuprofen (Caldolor) or intravenous acetaminophen (Ofirmev) reduce postoperative pain and subsequent narcotic consumption after third molar surgery? *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2019 [citado el 16 de julio de 2022];77(2):262–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30321520/>
92. Xie L, Yang R-T, Lv K, Zhou H-H, Li Z. Comparison of low pre-emptive oral doses of celecoxib versus acetaminophen for postoperative pain management after third molar surgery: A randomized controlled study. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2020 [citado el 16 de julio de 2022];78(1):75.e1-75.e6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31654645/>

93. Kano K, Kawamura K, Miyake T. Effects of preemptive analgesia with intravenous acetaminophen on postoperative pain relief in patients undergoing third molar surgery: a prospective, single-blind, randomized controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2021 [citado el 16 de julio de 2022];26(1):e64–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4317/medoral.23983>
94. Martins-de-Barros A-V, Barros A-M, Siqueira A-K, Lucena E-E, Sette de Souza P-H, Araújo F-A. Is Dexamethasone superior to Ketorolac in reducing pain, swelling and trismus following mandibular third molar removal? A split mouth triple-blind randomized clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2021 [citado el 16 de julio de 2022];26(2):e141–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4317/medoral.24088>
95. Çebi AT, Kasapoğlu MB. Effects of preemptive single dose sustained release non-steroidal anti-inflammatory drugs on postoperative complications following third molar surgery. *Konuralp tıp derg* [Internet]. 2020; Disponible en: <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/1211987>
96. Mazhar H, Samudrawar R, Tamgadge P, Wasekar R, Tiwari RVC, Tiwari H. Preemptive Oral Ketorolac with Local Tramadol Versus Oral Ketorolac in Third Molar Surgery: A Comparative Clinical Trial. *J Maxillofac Oral Surg* [Internet]. 2022;21[Consultado 2021 Dic 15](1):227–34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12663-020-01400-4>

ANEXOS

Anexo 1. Esquema hipótesis de control de la puerta (13).



Anexo 2. Artículos excluidos según el criterio incumplido para su selección.

| Nº | Artículos excluidos | Razones para su exclusión |
|----|---------------------------------|--|
| 1 | Tuzuner et al. (72) | Rango etario fuera de los rangos definidos. |
| 2 | Isiordia-Espinoza et al. (73) | Falta de grupo control y/o placebo |
| 3 | da Costa et al. (74) | Rango etario fuera de los rangos definidos. |
| 4 | Al-Sukhun et al. (75) | No utiliza EVA. |
| 5 | Isiordia-Espinoza et al. (76) | Falta de grupo control y/o placebo |
| 6 | Santana et al. (77) | Rango etario fuera de los rangos definidos. |
| 7 | Santana et al. (78) | Rango etario fuera de los rangos definidos. |
| 8 | Gutta et al. (79) | No uso exclusivo de aines en algún grupo experimental. |
| 9 | Ilhan et al. (80) | Medicamento no disponible en Chile. |
| 10 | ÇAĞIRAN et al. (81) | No utiliza EVA. |
| 11 | Velasquez et al.(82) | Falta de grupo control y/o placebo |
| 12 | Gopalraju et al.(83) | Falta de grupo control y/o placebo |
| 13 | Orozco-Solís et al. (84) | Falta de grupo control y/o placebo |
| 14 | Esparza-Villalpando et al. (85) | No utiliza EVA. |
| 15 | Mony et al. (86) | Falta de grupo control y/o placebo |
| 16 | Isiordia-Espinoza et al. (87) | Falta de grupo control y/o placebo |
| 17 | Neychev et al. (88) | Rango etario fuera de los rangos definidos. |
| 18 | Tatsumoto et al. (89) | No uso exclusivo de aines en algún grupo experimental. |
| 19 | Degirmenci et al. (90) | No uso exclusivo de aines en algún grupo experimental. |
| 20 | Viswanath et al. (91) | Falta de grupo control y/o placebo |
| 21 | Xie et al. (92) | Rango etario fuera de los rangos definidos. |
| 22 | Kano et al. (93) | Rango etario fuera de los rangos definidos. |
| 23 | Martins-de-Barros et al. (94) | Falta de grupo control y/o placebo |
| 24 | Taylan et al. (95) | Falta de grupo control y/o placebo |
| 25 | Mazhar et al. (96) | No uso exclusivo de aines en algún grupo experimental |

Anexo 3. Fármacos utilizados en los estudios incluidos en la revisión, agrupados por fármaco y vía de administración.

| Grupo farmacológico | Fármaco | Vía de administración |
|------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| Derivados anilínicos | Paracetamol (61) | Oral |
| Derivados del Ácido Arilpropiónico | Ibuprofeno (53, 55, 58, 59, 61) | Oral/Intravenoso |
| | Ketoprofeno (54, 61) | Oral |
| Derivados del Ácido arilacético | Diclofenaco (56) | Oral |
| Coxib | Etoricoxib (57) | Oral |
| Sulfonanilida | Nimesulida (61) | Oral |