

693  
19031100  
Universidad de Valparaíso  
Facultad de Odontología  
Catedra de Cirugía Oral y  
Maxilofacial.

**ESTUDIO COMPARATIVO DE NIMESULIDE E IBUPROFENO  
EN LA REDUCCION DE EDEMA, DOLOR Y TRISMUS  
POST QUIRURGICO A LA EXTRACCION  
DE TERCEROS MOLARES**



**Alumnos:**

Leonel Córdova D.  
Gonzalo Sandoval S.  
Carol Yañez A.

Trabajo de Investigación  
Requisito para optar al Título de  
Cirujano - Dentista

**Profesor guía:**  
Dr. Luis Carrasco Q.

Valparaíso - Chile  
1996

Quiero agradecer a Dios por hacer posible todas las cosas, a mis padres, Irma y Roque por su amor, a Maureen por alentar mis sueños.

A mi familia, por su apoyo y esfuerzo en el logro de mi realización.

A quien me brindó su amor alentándome a la superación.

Agradesco al Padre Celestial por haber iluminado mi camino y bendecirme para lograr el éxito. A mi familia por ayudarme a cumplir uno de mis más caros anhelos. Dedico este logro a la memoria de mi papi Hugo y a todos mis amigos que siempre estuvieron a mi lado, los hago partícipes de mi alegría.

Nuestros sinceros agradecimientos a:

Dr. Luis Carrasco Q.  
Profesor guía de este seminario,  
por su colaboración y cooperación.

Sr. Patricio Carmona L.  
Por su desinteresada colaboración.

Srta. Tatiana Quintana M.  
Por su ayuda prestada.

Auxiliares Dentales:  
Gloria, Estela y July,  
por su gentileza y ayuda.



## INDICE

<b>Introducción</b>	1
<b>Historia de la región del tercer molar</b>	2
<b>La región del tercer molar inferior</b>	7
<b>Traducción radiográfica de las imágenes</b>	10
<b>Patología de la inclusión</b>	15
<b>Indicación de la extracción terapéutica de terceros molares inferiores</b>	17
<b>Contraindicación de la extracción de terceros molares</b>	21
<b>Extracción profiláctica de terceros molares inferiores retenidos</b>	22
<b>Complicaciones operatorias</b>	23
<b>Inflamación</b>	29
<b>Mediadores tisurales de la inflamación</b>	30
<b>Mediadores plasmáticos</b>	34
<b>Eventos principales de la inflamación</b>	36
<b>Fármacos</b>	40
<b>Clonazepide</b>	41
<b>Ibuprofeno</b>	48
<b>Estudio experimental</b>	51
<b>Hipótesis y objetivos</b>	51
<b>Materiales y métodos</b>	52
<b>Resultados</b>	61
<b>Discusión</b>	80
<b>Conclusiones</b>	82
<b>Referencias</b>	83
<b>Resumen</b>	84
<b>Bibliografía</b>	85
<b>ANEXOS</b>	



## INTRODUCCION

El trauma producido por procedimientos quirúrgicos odontológicos origina, en distintos grados, una reacción inflamatoria post-operatoria (Schultze-Mosgau y col. 1995) desencadenando una sintomatología que habitualmente debe ser tratada con el uso de algún medicamento con propiedades analgésicas y anti-inflamatorias, además de medidas de tipo local ( Carters y col.1987 ).

En la remoción quirúrgica de terceros molares inferiores impactados, es muy frecuente la aparición del dolor, trismus y edema, de una forma característica y mayor a la apreciada en otro tipo de intervenciones como gingivectomías, cirugía periodontal a colgajo o apicectomía ( Oikarinen, 1991 ).

En atención a esto último, el tercer molar inferior impactado y retenido, constituye un modelo apropiado para la evaluación de la actividad analgésica anti-inflamatoria de los medicamentos introducidos en la clínica. ( Castern, 1987; Forbes, 1991; Amin, 1983; Schultze-Mosgau, 1995; Kyosti, 1991).

Diversos estudios comparativos han demostrado la utilidad que prestan al clínico el uso de algunos fármacos antiinflamatorios no Esteroidales (AINES). Estos medicamentos producen su efecto en las dosis terapéuticas y deben su acción al bloqueo que ejercen en la síntesis de prostaglandinas. Sin embargo, el Nimesulide, un AINE de reciente aparición, ejerce su acción por mecanismos distintos a los tradicionales.

Pocos estudios clínicos odontológicos han sido realizados con Nimesulide destinados a evaluar si esta diferencia en el mecanismo de acción tiene alguna incidencia en la efectividad del fármaco.

El propósito de nuestra tesis es estudiar la actividad analgésica y antiinflamatoria del Nimesulide comparado con un AINE tradicional como es el Ibuprofeno y con un placebo, en una muestra de pacientes sometidos a remoción quirúrgica de sus terceros molares inferiores incluidos o semi-incluidos, ambos impactados, para lo cual utilizamos métodos subjetivos para la medición del dolor y métodos objetivos para la medición de trismus y edema, destacando para este último el uso de un método fotográfico computacional.

## ANATOMIA DE LA REGION DEL TERCER MOLAR

La boca es la primera porción del tubo digestivo está situada en la parte inferior de la cara, entre las fosas nasales y la región suprahioidea. Oval, con su eje mayor en sentido anteroposterior, está dividida por los arcos alveolodentales en 2 porciones: el vestíbulo bucal y la boca propiamente dicha, que se comunican por los espacios interdentes y retrodentales. Es en esta cavidad irregular donde se realizan funciones tan importantes como la masticación, insalivación, gusto y modificaciones especiales del sonido faríngeo.

La boca presenta 6 paredes a conocer:

- 1.- Anterior: **Labios.**
- 2.- Lateral : **Mejillas.**
- 3.- Superior: **Bóveda palatina.**
- 4.- Posterior: **Velo del paladar, amígdalas.**
- 5.- Inferior: **Suelo de la boca.**

De las paredes anteriormente nombradas se revisarán someramente dos, por su importancia y relación anatómica con el tercer molar inferior.

### 1.- Paredes laterales: **mejillas.**

Limitadas arriba por la órbita, abajo por el maxilar delante por los surcos nasogeniano y labiogeniano, las mejillas ocupan la mayor parte de la cara.

Su espesor varía según el estado de gordura de los individuos.

Están constituidas por:

a) Piel: fina , rica en glándulas sebáceas y vasos; sus pelos constituyen la barba.

b) Tejido celular subcutáneo: rico en grasa (Bola adiposa de Bichat ) y que presenta manojos musculares pertenecientes a los músculos cutáneos de la cara.

d) Mucosa bucal: lisa y provista de algunas glándulas alojadas en el espesor o bien en la cara externa del músculo buccinador, las glándulas molares. Hay que notar, además , en la mejilla la presencia del conducto de Stenon, que la recorre transversalmente, antes de abrirse a nivel del segundo molar superior.

e) Vasos y nervios: Las arterias de las mejillas proceden de la facial, de la temporal superficial, de la lagrimal y de las ramas de la maxilar interna.

Las venas se dirigen a las venas facial y temporal superficial y al plexo pterigoideo.

Los linfáticos van a los ganglios submaxilares y a los ganglios cervicales superficiales.

Los nervios se dividen en: motores, que vienen del facial y del maxilar inferior; sensitivos, que nacen del trigémino.

## 2.- Pared inferior: **suelo de la boca.**

La pared inferior de la boca está formada por la lengua y la región sublingual, cuyo suelo está constituido por el músculo milohioideo. Esta zona puede ser dividida tomando como relación diferentes elementos anatómicos.

a) Región sublingual: Es el espacio comprendido entre las encías y la base de la lengua. Triangular, con el vértice correspondiente a los incisivos inferiores, esta región presenta:

1.- el frenillo de la lengua.

2.- a cada lado de sus extremidades posteriores, un tubérculo, correspondiente al orificio del conducto de Wharton; los conductos excretorios de la glándula sublingual.

3.- dos eminencias simétricas, las carúnculas sublinguales, debidas al levantamiento de la mucosa por las glándulas sublinguales. Nótese que, entre la mucosa y el plano muscular profundo de los genioglosos, existe el espacio sublingual, recorrido por el conducto de Wharton y lleno de tejido conjuntivo, en el cual se ha descrito la bolsa serosa de Fleischmann.

## ANATOMIA Y DIFUSION DE EDEMA EN LA ZONA DEL TERCER MOLAR INFERIOR

1.- **Ubicación y constitución ósea de la zona de terceros molares inferiores:** el tercer molar inferior está ubicado en el hueso alveolar de la parte distal del hueso mandibular, entre el segundo molar y el borde anterior de la rama ascendente de la mandíbula. La zona presenta una estructura ósea similar a la de todos los huesos planos, constituida por una masa central esponjosa que rodea al conducto dentario inferior, circunscrita en toda su extensión por una capa gruesa y resistente de tejido compacto.

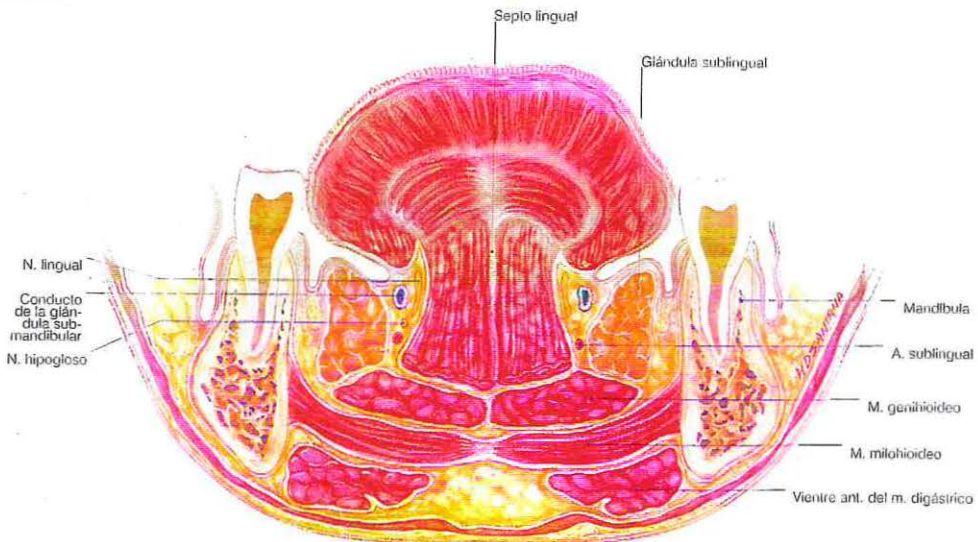
2.- **Inserciones musculares en relación a terceros molares inferiores:**

a) **Músculo milohioideo :** Se relaciona con el tercer molar inferior, tomando su origen por arriba de la línea oblicua interna, desde allí sus fascículos se dirigen abajo y adentro hacia la línea media, en dirección al hueso hioides. (fotografía 1)

b) **Músculo buccinador:** Tanto el tercer molar superior como el inferior se relacionan por su cara vestibular con este músculo, que toma su origen por detrás en el borde alveolar del arco superior, en la parte que corresponde a los tres últimos molares y en el borde alveolar del maxilar inferior a nivel de los últimos molares. También se origina en el gancho del ala interna de la apófisis terigoides, en la aponeurosis buccinatófaringea, que se extiende desde el gancho antes citado a la extremidad posterior del borde alveolar del maxilar inferior. Por delante termina a nivel de las comisuras, en la cara profunda de la mucosa nasal.

### Fotografía 1.

Corte frontal de las regiones sublinguales derecha e izquierda.



Corte frontal de las regiones sublinguales derecha e izquierda.

c) Músculo pterigoideo interno: Se relaciona por dentro con el tercer molar inferior, toma origen por arriba en toda la extensión de la fosa terigoídea, algunos fascículos se insertan también en la cara externa de la tuberosidad del maxilar superior; las fibras se dirigen oblicuamente abajo, atrás y afuera, hacia el gonion, insertándose en su parte interna y en la cara interna de la rama mandibular. La zona de inserción inferior se extiende comúnmente desde el borde inferior de la rama hasta el orificio de entrada del conducto dentario.

3.- **Inervación** : El tercer molar inferior es inervado por el nervio dentario inferior rama terminal del nervio Maxilar Inferior, rama del Trigémino y también por el plexo cervical superficial, cuyas ramas emergen por el borde posterior del músculo esternocleidomastoídeo , a dos traveses de dedo por debajo del gonion. La rama mastoídea es la que frecuentemente inerva al tercer molar inferior.

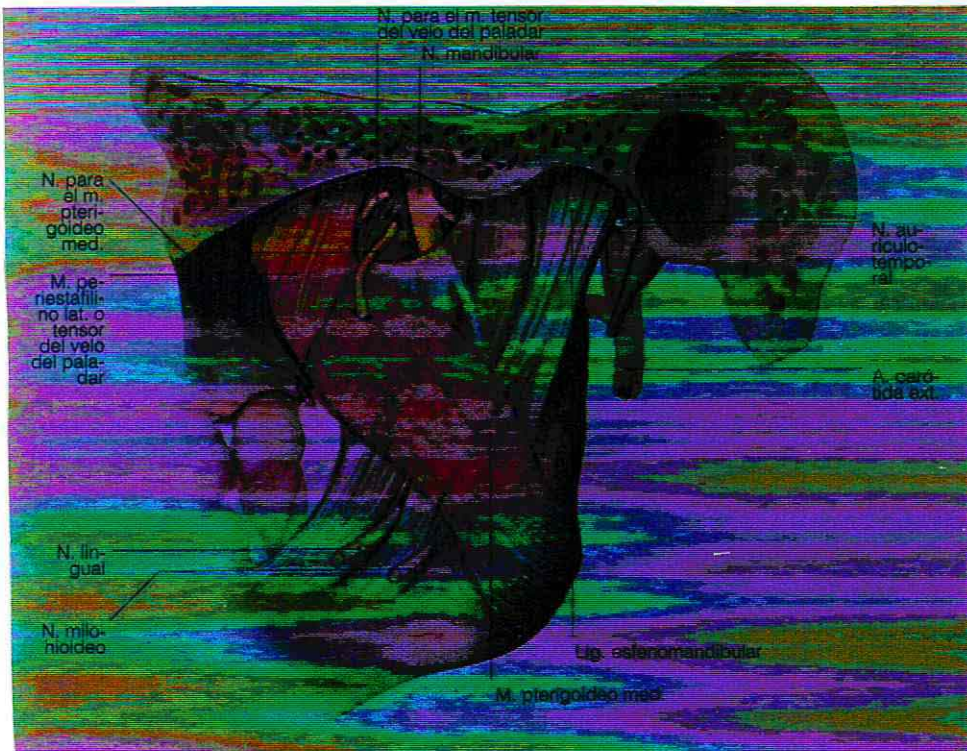
4.- **Irrigación y drenaje linfático** : El tercer molar inferior recibe irrigación de arteriolas provenientes de la arteria dentaria inferior, rama de la arteria maxilar interna.

Los linfáticos desembocan en el ganglio yugulodigástrico.

5.- **Difusión de edema** : En la mandíbula , en los primeros días, el edema se distribuye en la zona del reborde basilar y ángulo mandibular; luego va disminuyendo hacia el cuello. En general se produce mayor edema bajo la inserción inferior del buccinador. El edema en la zona del tercer molar inferior drena hacia los vasos linfáticos submandibulares ya que éstos reciben la linfa de las siguientes regiones: parte lateral del mentón, labio superior, gran parte del labio inferior, mejillas, nariz, parte anterior de la mucosa de fosas nasales, lengua por delante de la V lingual, glándula submaxilar y parte de la sublingual, linfáticos provenientes de la mayor parte de las encías y piso de la boca. ( Anatomía Aprile, 1971 ). ( Ver anexo 4 ).

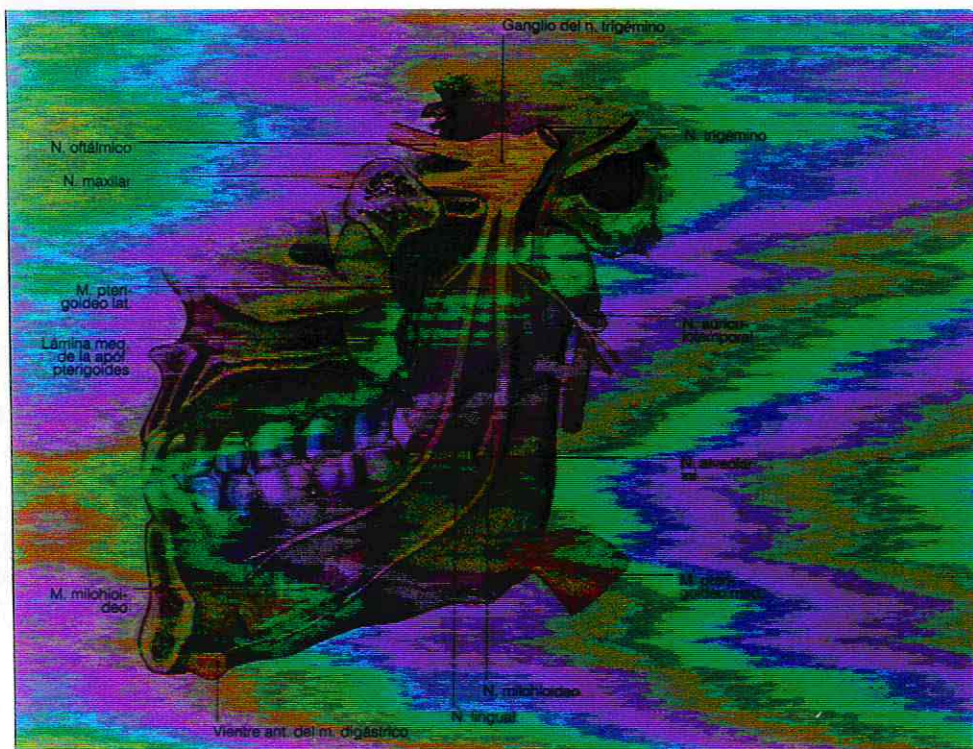
## Fotografía 2

Visión medial de la aponeurosis interpterigoidea y sus relaciones con ramas del nervio dentario inferior.



## Fotografía 3

Visión global de las ramas del nervio mandibular.



## LA REGION DEL TERCER MOLAR INFERIOR

La región del tercer molar se constituye por el hueso maxilar, el molar retenido y las partes blandas que lo cubren y revisten, presenta una forma cúbica, con seis caras.

- 1.- anterior: cara distal del segundo molar inferior.
- 2.- posterior: plano vertical a 1 cm. por detrás del punto más distal del tercer molar inferior.
- 3.- superior: prolongación del plano oclusal del primero y segundo molares.
- 4.- externa o bucal: cara externa del maxilar.
- 5.- interna: cara interna del maxilar.
- 6.- inferior: debajo del punto más inferior del tercer molar inferior.

Señalaremos además, la importancia desde el punto de vista quirúrgico del conocimiento del hueso perialveolar o pericoronario:

- \* **Hueso mesial**: dispuesto de tal modo que cubre parcial o totalmente la cara mesial del tercer molar haciéndola accesible o inaccesible al instrumento de la exodoncia.
- \* **Hueso bucal**: sumamente sólido y resistente, de distinto espesor según el tipo de retención.
- \* **Hueso distal**: es un hueso sólido, pero pocas veces está íntegro. Es principalmente a sus expensas que se realiza la exodoncia.
- \* **Hueso lingual**: en general es de escaso espesor y poca resistencia, este adelgazamiento o fragilidad del hueso lingual explica las posibles "huídas" de raíces o del tercer molar inferior al suelo de la boca, por debajo de la inserción del milohioideo.
- \* **Hueso oclusal**: en varios tipos de retención este hueso cubre la mitad distal o mitad lingual de la corona del tercer molar. Entre el hueso mesial y la cara triturante del tercer molar inferior se encuentra el saco pericoronario, que rodea la corona del tercer molar.
- \* **Hueso basal**: surcado de distal a mesial a altura variable, por el conducto dentario inferior, que aloja a dicho paquete vasculo-nervioso, que se inicia en la cara interna de la mandíbula a nivel de la espina de Spix. El conducto es inferior y externo con respecto a las raíces, en la gran mayoría de los casos, en molares en posición bucoangular puede estar situado lingualmente. Pueden existir casos en que las raíces del molar

están en íntimo contacto con el conducto.

\* **El septum y el interseptum:** el **septum** es la porción ósea situada entre las raíces del tercer molar inferior retenido.

Constituída por el hueso esponjoso con características similares a las del hueso mesial, su forma es sumamente variable y está en relación directa con la posición del molar y la disposición de sus raíces.

El **interseptum** es el espacio, de forma variable, situado entre el tercero y segundo molar, en otras palabras, es el hueso mesial, ya visto.

En la región del tercer molar existen elementos anatómicos, que nos pueden llevar a cambiar de actitud frente a la intervención del tercer molar, y por lo tanto debemos conocerlos:

\* **Saco pericoronario**, que rodea la corona del tercer molar retenido, puede comunicar en algunas ocasiones con el medio bucal e infectarse, si esto ocurre debe considerársele como elemento de infección focal.

\* **Conducto dentario inferior**, este importantísimo elemento anatómico, que aloja al paquete vásculo nervioso, se inicia en la cara interna de la mandíbula a nivel de la espina de Spix y recorre el hueso hasta la altura de los premolares inferiores o sea, hasta el agujero mentoniano. El conducto está protegido por una cortical perfectamente identificable en el estudio radiográfico.

Sicher ha señalado 3 tipos de relación del conducto con las raíces de los molares:

- Primer tipo: el conducto está en contacto con el fondo del alvéolo del molar.
- Segundo tipo: existe una franca distancia entre ambos.
- Tercer tipo: todos los molares se relacionan con el conducto.

Por otra parte, puede existir numerosos casos en que las raíces del molar retenido están en íntimo contacto con el conducto y no es raro que ellas, presenten un surco en la cara vestibular. Ya en forma excepcional se han descrito raíces atravesadas por un túnel para el paso del conducto con su contenido anatómico.

\* El **tercer molar inferior**, órgano terminal de la serie dentaria, tiene características morfológicas propias y diferenciales, presentando la mayor variedad de formas, tamaño, disposición y anomalías.

### La Corona:

Puede ser normal, pequeña o grande, con el número normal de cúspides o mayor número y poseer lóbulos, tubérculos o cúspides adicionales.

### Las Raíces:

Ningún molar tiene características parecidas a las que tiene el tercer molar, en lo que respecta a número, forma, disposición y anomalías de las raíces.

En su conjunto las raíces del tercer molar pueden semejarse a un cono de base superior, que coincide con el cuello dentario. Dentro de este cono, se dibujan todas las representaciones posibles de las raíces del tercer molar, excepción hecha de las dirigidas en el sentido de sus nombres y las raíces divergentes.

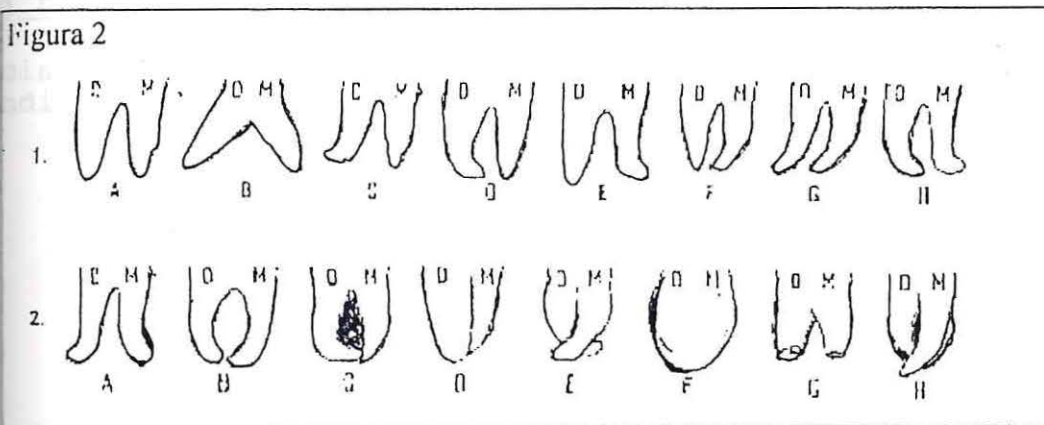
Por lo general el molar es birradicular. La raíz mesial que puede ser bífida, es aplastada en sentido mesiodistal y algo más ancha en su porción bucal que en la lingual. La raíz distal tiene características parecidas, aunque por lo general su dimensión mesiodistal es menor que la raíz mesial.

Son frecuentes los molares con 3, 4 y 5 raíces, correlativamente resulta una disposición radicular caprichosa, pues escapa a toda norma particular.

La disposición de las raíces del tercer molar, pueden sistematizarse según los detalles que se estudian en la figura.

Figura 1.

Figura 2



## CONSIDERACIONES SOBRE LA TRADUCCION RADIOGRAFICA DE LAS IMAGENES.

### Posición del Tercer Molar.

a) Posición vertical.

El eje mayor del Tercer Molar es paralelo al eje mayor del segundo molar.

b) Posición mesioangular.

El eje mayor del tercero forma con el eje mayor del segundo un ángulo agudo abierto hacia abajo.

c) Posición horizontal.

El eje mayor del tercer molar es perpendicular al eje mayor del segundo.

d) Posición distoangular.

La corona del tercer molar apunta en grado variable hacia la rama ascendente y el eje mayor forma con el eje mayor del segundo, un ángulo abierto hacia arriba y atrás.

e) Posición linguoangular.

La corona del tercer molar se dirige hacia la lengua y sus ápices hacia la tabla externa.

f) Posición bucoangular.

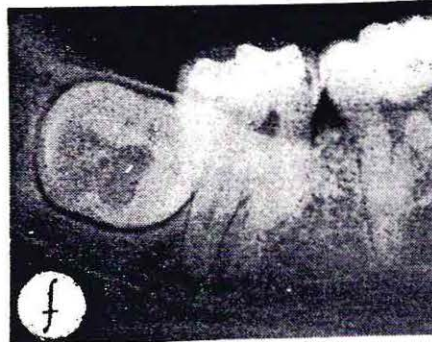
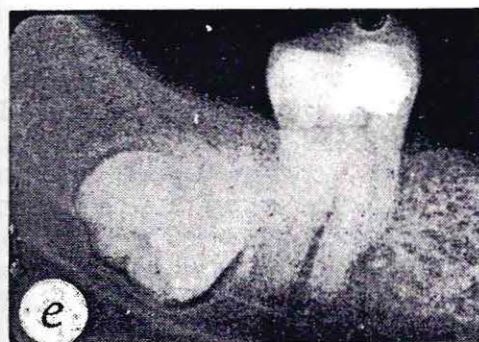
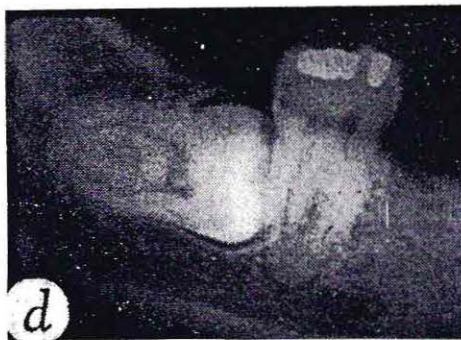
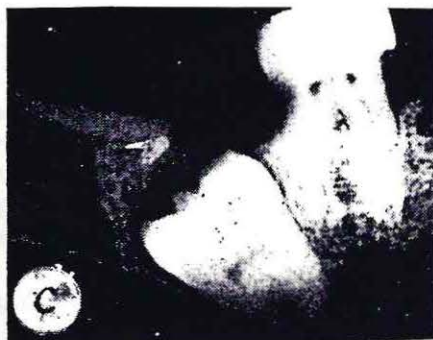
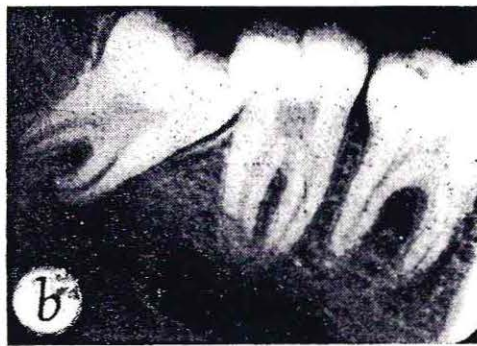
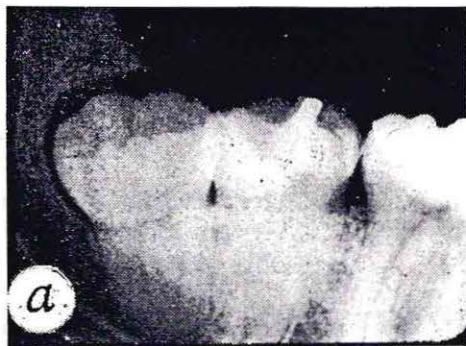
La corona del tercer molar se dirige hacia la tabla externa y sus raíces hacia la interna. Se trata de una presentación rara.

g) Posición invertida.

La corona del tercer molar se dirige por regla general hacia el borde inferior del maxilar y sus raíces hacia el cóndilo.

## Fotografía 4

Terceros molares inferiores retenidos. a) vertical; b) mesioangular; c) distoangular; d) horizontal; e) invertido; f) transversa.



### **Desviación del tercer molar.**

Imaginemos dos líneas: una trazada por la cara bucal y otra por la lingual del primer y segundo molar inferior. Sobre ellas asentarán de este modo un plano bucal y un plano lingual.

Esquemáticamente diremos que el tercer molar se presenta:

- a) **Sin desviación;**  
las caras bucal y lingual no sobrepasan los planos respectivos.
- b) **Con desviación bucal:**  
toda la corona o parte de ella sobrepasa el plano bucal y se dirige hacia afuera.
- c) **Con desviación lingual:**  
el desplazamiento coronario parcial o total se cumple hacia el lado lingual del maxilar.

Sin embargo, la realidad anatomoclínica no siempre es tan simple y esquemática, porque las distintas posiciones y desviaciones, pueden combinarse y originar en consecuencia nuevos tipos de retención del tercer molar inferior. Por ejemplo, la desviación bucolingual, una de las formas más frecuentes de retención de los terceros molares.

- Además de la mala alineación del diente, es importante considerar el nivel del diente en relación con el plano oclusal del segundo molar. Por lo general los dientes que han llegado a un nivel alto han erupcionado en parte y tienen una cobertura ósea mínima, en tanto que los que están en un nivel más bajo no han erupcionado y a veces se hallan encasillados en el hueso por completo o casi por completo.

- La relación entre el diente retenido, la rama y el segundo molar es otra consideración esencial. La situación más favorable se presenta cuando existe suficiente espacio entre la rama y la cara distal del segundo molar, como para dar cavidad al diámetro mesiodistal del tercer molar, y la menos favorable es cuando casi toda la corona se encuentra dentro de la rama.

- La cantidad de raíces también puede influir sobre la complejidad del procedimiento quirúrgico. Los dientes se pueden clasificar según tengan raíces fusionadas, dos raíces o raíces múltiples. Otra consideración importante es la curvatura de las raíces y se debe reconocer la siguiente sub-clasificación:

- 1.- raíces rectas separadas o fusionadas.
- 2.- raíces curvas en dirección distal.
- 3.- raíces curvas en dirección mesial.

A veces las raíces de los terceros molares mandibulares rodean en parte o en todo al nervio dentario inferior. Puede ser que exista una amplia bifurcación de las raíces a través de la cual pasa el conducto dentario o el paquete vásculo-nervioso puede estar rodeado por completo por raíces cuyos ápices se hallan fusionados.

#### **ACCESO A LA CARA MESIAL DEL 3 MOLAR.**

Para la extracción del tercer molar, interesa que la cara mesial pueda ser alcanzada por el instrumento destinado a tal fin. Esta disposición de la cara mesial (accesible o inaccesible) debe estudiarse desde el punto de vista anatómico, radiográfico y quirúrgico.

##### **a) Cara mesial accesible**

Es aquella que no está cubierta por hueso; por su parte, en los molares de esta naturaleza, el límite mesial del hueso bucal no es un escollo para la introducción del instrumento destinado a practicar la extracción del diente.

##### **b) Cara mesial inaccesible:**

La inaccesibilidad está dada por la cubierta ósea parcial o total de la cara mesial, o por el hueso bucal. Para lograr el acceso del elevador, debe ser eliminado el hueso, mesial o bucal, que lo impide.

## CLASIFICACION DE LAS POSICIONES DEL TERCER MOLAR INFERIOR RETENIDO.

Según lo expresado, el tercer molar retenido presenta distintas posiciones y desviaciones, con su cara mesial libre o cubierta, lo que nos permite dar una clasificación esquemática de él.

### ESQUEMA 1

Posición vertical	s/ desviación		
	c/ desviación bucal	cara	accesible
	c/ desviación lingual	mesial	inaccesible
	c/ desviación bucolingual		

Posición mesioangular	s/ desviación		
	c/ desviación bucal	cara	accesible
	c/ desviación lingual	mesial	inaccesible
	c/ desviación bucolingual		

Posición horizontal	s/ desviación		
	c/ desviación bucal	cara	accesible
	c/ desviación lingual	mesial	inaccesible
	c/ desviación bucolingual		

Posición distoangular	s/ desviación		
	c/ desviación bucal	cara	accesible
	c/ desviación lingual	mesial	inaccesible

Posición linguoangular		cara	accesible
		mesial	inaccesible

Posición bucoangular		cara	accesible
		mesial	inaccesible

Posición paranormal ( invertida, ectópica, heterotópica )			
---	--	--	--



## ETIOLOGIA DE LA INCLUSION

Los factores causales que intervienen en la retención de un diente son múltiples, sin embargo, numerosos autores sugieren que la causa principal es de tipo mecánico, y secundariamente por alteraciones durante la evolución de los dientes y maxilares.

Podemos considerar:

### 1.- Factores generales.

- a) causas prenatales ( herencia ).
- b) causas post-natales ( raquitismo, anemia , sífilis congénita, tuberculosis, hipotiroidismo, desnutrición ).
- c) síndromes óseos de cara y cuello ( síndrome de Gardner, disostosis cleidocraneal hereditaria, progeria, acondroplasia, paladar fisurado ).
- d) enfermedades genéticas ( Albert Shomberg ).

### 2.- Factores locales.

Existen factores embriológicos para explicar la retención dentaria, avalados por estudios realizados por Capdepon qui concluyó: " En los primeros estados del desarrollo, el epitelio gingival se invagina en la dermis, a modo de un muro colgante, luego la lamina dentaria se engruesa, y forma un órgano que cubre el tejido conjuntivo diferenciado. En la parte anterior del maxilar, existe superposición de los fascículos temporales y permanentes, se encuentran escalonados de arriba hacia abajo y de adelante hacia atrás, ya que se originan de la misma lámina dentaria. Los ejes de los folículos de estos dientes, son oblicuos y el tercer molar se comporta como diente de reemplazo del segundo molar. Después el tercer molar tiende a verticalizarse, como lo testimonia la incurvación pósterosuperior de las raíces. Pero si el eje es muy oblicuo, el tercer molar choca contra el segundo, impactándose bajo su cuello, haciendo imposible su normal erupción."

En las últimas etapas de la fase prefuncional de la erupción del tercer molar, debe realizar una serie de complejos movimientos para ubicarse en su posición. Ellos se cumplen por medio de una comunicación precisa, entre el crecimiento del diente, el crecimiento del hueso alveolar y el de los maxilares. De modo que cualquier trastorno de esta correlación, puede afectar, la dirección de los movimientos con relación al segundo molar.

También la inclusión, puede tener su razón de ser, en una membrana mucosa densa, irregularidad en la posición y presión del diente vecino, densidad ósea, tumores de origen dentario, quistes odontogénicos o bien en malformaciones coronodentarias o radiculares.

### 3.- Regresión filogenética de la especie.-

A lo largo de la evolución, el hombre ha experimentado una reducción gradual, de la porción del esqueleto facial, donde se ubican los dientes, así como también una disminución del tejido dentario, en cuanto a tamaño y número. Tenemos que a pesar de que ambos han ocurrido en el mismo tiempo del proceso evolutivo, el ritmo ha sido sensiblemente diferente, siendo más rápida la disminución del tejido óseo.

Como consecuencia de ello, hay un exceso de tejido dentario sobre hueso de soporte disminuído. Pareciera además, que el mecanismo genético de la herencia del tamaño dentario y de los maxilares, fuera independiente.

La razón se ha buscado en los cambios alimenticios del hombre. Así de una dieta fibrosa y dura, ha llegado a consumir alimentos refinados y blandos, que le exigen un menor esfuerzo masticatorio. De modo que los maxilares han ido variando su ritmo de crecimiento, al recibir un menor estímulo, observándose una disminución del espacio necesario, para la correcta erupción de los terceros molares.

## **INDICACION DE LA EXTRACCION TERAPEUTICA DE TERCEROS MOLARES MANDIBULARES RETENIDOS.**

Aunque en ocasiones los terceros molares retenidos pueden permanecer asintomáticos toda la vida, lo más frecuente es que estos dientes participen en uno de varios procesos patológicos. Estos problemas varían desde algo tan sencillo como una caries dental hasta estados mas graves como formación de un quiste o instalación de una lesión neoplásica en los tejidos foliculares circundantes. Cuando se presenta un problema grave, se suele coincidir acerca de las indicaciones y contraindicaciones de la extracción del diente retenido; pero la manera de proceder en los dientes asintomáticos o que causan estados patológicos más leves requiere cuidadosa consideración. Para decidir si está indicada la extracción preventiva de todos los terceros molares o si en algunos casos se debe intentar el tratamiento de ciertos estados patológicos para retener un molar impactado, no sólo es necesario conocer los problemas que puedan afectar a estos dientes, sino también las secuelas que pueden acarrear estos tales problemas (Laskin, 1969, 1971).

### **PERICORONARITIS.**

Es el estado más común que afecta al tercer molar inferior retenido. La infección se produce en los restos del folículo comprendidos entre la corona del diente retenido y el hueso circundante y el tejido gingival. Cuando la infección sólo toma el colgajo gingival que lo cubre, se denomina operculitis.

Los microorganismos causales comunes son estreptococos, estafilococos y espiroquetas de Vincent, habitantes normales de la cavidad bucal. Dada la importancia práctica de que se sindicase a las infecciones estreptocócicas en la etiología de la fiebre reumática y de la glomerulonefritis, no cabe duda del peligro que entrañan los episodios a repetición de pericoronaritis.

### **PERIODONTITIS.**

La impactación constante de alimentos entre un tercer molar erupcionado en parte y el segundo molar adyacente puede ocasionar inflamación y considerable pérdida ósea. Esta bolsa periodontal debilita el sostén del segundo molar, el cual puede aflojarse mucho, hasta la desvitalización del segundo molar mediante extensión apical de la infección. Cuando ha ocurrido una periodontitis severa, la bolsa no se elimina aunque se extraiga el diente retenido. En consecuencia, la extracción de los dientes impactados está indicada al primer signo de periodontitis.

**CARIES.**

Cuando un tercer molar retenido queda expuesto en parte al ambiente bucal, su susceptibilidad a la caries es mayor porque se acumulan restos de comida y porque es difícil mantener limpia esta área. En la mayoría de los casos la restauración de estas caries no sólo no es práctica, sino que a menudo hasta técnicamente imposible. Es frecuente que la caries recidive. Por estos motivos suele estar indicada la extracción del diente cariado aunque la lesión no haya llegado a tomar la pulpa.

**RESORCION PATOLOGICA.**

La presión de la corona de un tercer molar que está erupcionando contra la superficie radicular del segundo molar, a veces puede ocasionar la resorción patológica de la raíz. (Nitzan, Keren y Marmary, 1981). Tómese la precaución de no confundir estas áreas resorbidas con las sombras que producen en la radiografía la superposición de los molares por angulación horizontal incorrecta del cono de rayos X o por la vestibuloversión o linguoversión del diente retenido. Si el proceso de resorción no ha tomado la pulpa del segundo molar, está indicada la extracción del diente retenido, pero si el segundo molar se ha desvitalizado y hay que extraerlo, convendría dejar el tercer molar en los pacientes jóvenes si no está demasiado inclinado. En estos casos el diente todavía podría poseer suficiente fuerza eruptiva como para adoptar una posición funcional en la cavidad bucal.

**FORMACION DE QUISTES.**

El tercer molar inferior es el diente que participa con mayor frecuencia en la formación de quistes dentígeros. Muchas veces estas lesiones permanecen asintomáticas largo tiempo y mientras tanto experimentan un agrandamiento considerable. A veces los quistes se descubren en un examen radiográfico de rutina, pero en otros casos pueden causar tumefacción intrabucal o facial o suscitar dolor al comprimir el nervio dentario inferior o por infección secundaria. Nunca está indicado el intento de extirpar un quiste dentígero que afecta al tercer molar inferior sin extraer también el diente. Siempre que se pueda, hágase una enucleación y no una marsupialización porque se describieron ameloblastomas y carcinomas originados en las paredes de quistes dentígeros.

**NEOPLASIAS.**

En la región del tercer molar pueden formarse neoplasias benignas y malignas de partes blandas y óseas, pero también pueden dar metástasis en ella los tumores que tienen predilección por el hueso. Jamás se debe dejar un tercer molar si al hacerlo se comprometiera la extirpación correcta de una lesión neoplásica. Además, nunca se debe dejar un diente

retenido en una zona que habrá de ser irradiada con posterioridad. Aunque después no haga falta extraerlo, la pericoronitis sería suficiente como para conducir a una osteorradionecrosis.

#### **DOLOR.**

Puede ocurrir dolor en la región de un tercer molar inferior retenido o un dolor referido a otras partes de la cabeza y cuello como consecuencia de varios estados que ya hemos mencionado, como pericoronitis, caries, resorción radicular, enfermedad periodontal y patología periapical. También se ha descrito la posibilidad de que un molar retenido sin comunicación aparente con la cavidad bucal, origine y refiera dolor a alguna zona, esto podría deberse a una compresión del nervio dentario inferior. Una vez descartada cualquier otra patología, la exodoncia debe ser realizada.

#### **RETENCION EN UNA CRESTA DESDENTADA.**

En casos ocasionales se descubre un tercer molar retenido al hacer un examen radiográfico de rutina en una mandíbula que clínicamente es desdentada, pero a menos que estén cubiertos de hueso por completo y que su extracción acarree una destrucción considerable de la cresta, no se debe permitir que estos dientes queden en el área que habrá de sostener a prótesis dental porque la compresión de la mucosa entre la corona y la dentadura ocasionaría dolor. Además, la necrosis compresiva de la cobertura gingival también podría servir de puerta de entrada para una infección.

#### **APIÑAMIENTO DE LOS DIENTES.**

Muchas veces se recomienda la extracción de los terceros molares retenidos en pacientes que están o han estado en tratamiento ortodóncico porque se dijo que a veces estos dientes pueden generar una fuerza anterior que produce la separación de los puntos de contacto y un apiñamiento ulterior de los incisivos inferiores.

En muchos casos puede hallarse otra explicación del apiñamiento anterior en la mayor labilidad del hueso alveolar y de los ligamentos periodontales que acompañan a los cambios hormonales de la adolescencia, que tienen lugar más o menos al mismo tiempo. Aunque existen muchas razones para justificar la extracción profiláctica de los dientes retenidos, la prevención del apiñamiento de los incisivos mandibulares no sería una de ellas.

Otros factores que contribuyen a veces al apiñamiento incisal son la restricción del crecimiento hacia adelante del arco inferior por una sobremordida en el arco superior y por la



tendencia natural de los incisivos inferiores a pasar a la verticalidad a medida que avanza la edad. Por último, en algunos pacientes tratados con ortodoncia, el apiñamiento puede representar una recaída a partir de una posición fisiológicamente insostenible del diente.

#### **COMPROMISO DE UNA FRACTURA.**

Los terceros molares retenidos que están en la línea de una fractura mandibular muchas veces son la excepción al aserto de que es mejor extraer estos dientes apenas participan en cualquier proceso patológico. Salvo que también se haya fracturado el diente, que éste dificulte la reducción de la fractura o que los fragmentos se hayan desplazado tanto como para facilitar su extracción, en general se debe permitir que este diente quede hasta que se ha producido la curación. El intento de extraerlo de entrada puede significar un traumatismo innecesario y desplazar mucho las partes óseas, lo cual sólo complicará la reducción y fijación ulterior de la fractura.

## CONTRAINDICACION DE LA EXTRACCION DE TERCEROS MOLARES INFERIORES.

Teniendo en cuenta la complejidad del procedimiento quirúrgico en el adulto, lo mejor suele ser dejar profusamente enclavados los terceros molares que no producen síntomas ni se comunican con la cavidad bucal si el paciente es mayor, aunque siempre existe la posibilidad de que después sobrevenga un estado patológico. En cambio, las indicaciones para dejar un tercer molar que ya tiene un estado patológico son muy pocas. El motivo más frecuente es el **mal estado general del paciente**. A menos que haya que tratar una neoplasia maligna, siempre se puede contemporizar con el paciente que plantea un riesgo quirúrgico malo. Las infecciones pericoronales o periodontales pueden tratarse con irrigaciones y antibióticos, las caries se pueden excavar, la pulpa se puede desvitalizar, un quiste se puede marsupializar y, en caso necesario, se puede extraer un segundo molar. Sin embargo, debemos señalar que estos procedimientos son transigencias y no representan los tratamientos usuales de elección. Un segundo motivo para tratar de mantener un tercer molar inferior retenido es **cuando existe cierta duda con respecto del futuro estado del segundo molar**. En estos casos se presume que si con posterioridad habrá que extraer el segundo molar, el tercero pasará a una posición más funcional o por lo menos servirá de sostén para un puente. Es obvio que la edad del paciente y la posición del diente retenido son consideraciones importantes para hacer esta presunción.

## EXTRACCION PROFILACTICA DE TERCEROS MOLARES INFERIORES RETENIDOS

En vista de los múltiples problemas que acarrea los terceros molares, la cuestión de su exodoncia profiláctica merece atención. La experiencia clínica enseña que la mayoría de los dientes retenidos acarrearán alguna dificultad tarde o temprano. Como las complicaciones operatorias y postoperatorias son mucho menores cuando no hay compromiso patológico en el tercer molar retenido, y puesto que la morbilidad quirúrgica aumenta en función de la edad, se recomienda extraer tales dientes apenas se evidencia que no hay suficiente espacio o no están en una posición que les permita hacer una erupción normal. En vista de que el crecimiento de la mandíbula y la respectiva resorción del borde anterior de la rama prácticamente se completa entre los 16 y 17 años, la decisión se debe tomar por lo general en este momento. A esta edad las raíces se han formado más o menos en la mitad a las dos terceras partes y esto facilita la extracción del diente.

La extracción profiláctica de los terceros molares en vías de desarrollo mediante enucleación antes de que se inicie la mineralización o antes de que las cúspides calcificadas se hayan unido, o mediante reginación cuando sólo se ha formado la corona, es un procedimiento que algunos autores recomiendan. Aunque esta conducta tiene la ventaja de que reduce la morbilidad y preserva mejor el hueso alveolar que los métodos convencionales, la falta de precisión para prever la posibilidad de retención y en no poder saber cual habrá de ser el futuro estado dental del paciente, hacen que no sea aconsejable en la mayoría de los casos.

## COMPLICACIONES OPERATORIAS

Durante la odontectomía pueden ocurrir varios accidentes, como hemorragia excesiva, división o compresión del nervio dentario inferior, lesión del nervio lingual inferior, fractura de una raíz, lesión de un diente adyacente, rotura de un instrumento, desplazamiento del tercer molar dentro de los espacio texturales adyacentes y fractura de la apófisis alveolar o la mandíbula.

### 1) Hemorragia.

La lesión accidental de la arteria dentaria inferior es la causa más común de hemorragia masiva. Esto puede suceder si el diente penetra en el conducto dentario o si éste pasa entre las raíces dentarias. Si ya se ha extraído el diente, taponando la cavidad con material absorbible ( esponja de gelatina, celulosa oxidada ) y suturando el colgajo sobre ella, por lo general se cohíe el sangrado, pero si la hemorragia se produce al extraer una punta radicular, por lo general se obtiene la hemostasia rellenando con una gasa la cavidad alveolar y presionando con firmeza unos 5 a 10 minutos para continuar después la operación. En caso que la hemorragia se reanude, puede ser que haya que taponar la cavidad y suturar la herida de la misma manera que se haría si se hubiese extraído el diente, después se puede tratar de extraer la punta de la raíz al cabo de 1 a 2 semanas.

### 2) Lesión del nervio dentario inferior.

En la mayoría de los casos el nervio alveolar inferior se lesiona por instrumentación o elevación intempestiva, aunque a veces no se puede evitar este accidente a causa de la posición del diente. Los elevadores no se deben introducir debajo del diente si éste se halla cerca del conducto mandibular. Haciendo una buena radiografía se identifica el sitio más seguro para realizar la elevación. Toda fuerza capaz de aplastar las paredes óseas del conducto mandibular habrá de comprimir el nervio. Esto acarrea anestesia o parestesia de la región inervada por él y se nota principalmente en el labio inferior y en el mentón; se sabe también que han existido pacientes que se quejaron de que se les modificó la sensibilidad de los dientes inervados por dicho nervio. Si esta lesión accidental se nota en el momento de la operación, se debe examinar el fondo del alvéolo y eliminar con cuidado las espículas óseas que podría producir una compresión del nervio. El nervio dentario inferior, también se puede desgarrar en parte o en su totalidad al hacer la exodoncia porque se halla rodeado por completo por las raíces del tercer molar. En estos

casos , cuando el problema se ha identificado en el preoperatorio, se debe liberar al nervio eliminando una raíz, antes de intentar la elevación del diente.

Si el nervio se desgarrase o hubiese que seccionarlo, debe hacerse todo lo posible por volver a colocarlo en el conducto para poder hacer la aproximación de sus cabos. Mientras el nervio esté en el conducto y no haya obstrucción, las expectativas de que regenere y se repare son buenas . En los casos favorables la función del nervio se recupera por completo en 5 semanas a 6 meses. A medida que el nervio se recupera, el paciente experimenta primero una sensación de pinchazo (parestesia) y, una vez que la anestesia ha desaparecido por completo, la parte respectiva puede ser hipersensible por un tiempo (hiperestesia). Después de los 6 meses es poco probable que el estado mejore si no se ha producido el retorno parcial de la sensibilidad perdida. Si se llegara a sospechar que esta falta de recuperación del nervio se debe a una compresión del nervio, se podría intentar una descompresión para corregir el problema. Merrill señala que la descompresión del nervio debe comprender la escisión de tejido ya cicatrizado, fragmentos óseos y toda obstrucción de la trayectoria del nervio en vías de regeneración. Se intentó en el pasado, en épocas más recientes, la reanastomosis o injerto microquirúrgico para tratar los casos de anestesia del nervio dentario inferior (Donolf y Guralnick, 1982; Mozsary, Middleton y Szabo, 1982).

### 3) Lesión del nervio lingual.

El nervio lingual puede ser lesionado cuando se fractura la tabla interna de la mandíbula o cuando el nervio es seccionado accidentalmente con una fresa o elevador durante la exodoncia. Si la situación se reconoce en el momento de la operación se pueden aproximar y suturar los cabos del nervio (Donoff y Guralnick, 1982; Yamazaki y Noma, 1983).

### 4) Fractura de una raíz.

Si la punta de una raíz se halla en íntimo contacto con el conducto dentario, se plantea la cuestión de si vale la pena arriesgar que se lesione el nervio o la arteria dentaria inferior, al intentar hacer la extracción. Se debe tratar de eliminar todas la raíces, en particular si hay infección. Siempre que se decida dejar una raíz, es necesario informar al paciente.

#### 5) Lesión del segundo molar.

El segundo molar se puede lesionar cuando un tercer molar está en íntimo contacto con él. La división de la pieza dentaria elimina la peor de las lesiones, la luxación del segundo molar cuando se hace palanca para hacer pasar al tercer molar más allá de la cara distal del segundo molar. Si se produce la luxación parcial del segundo molar, su irrigación puede interrumpirse, con la consiguiente necrosis, lo cual hará necesaria la endodoncia.

La instrumentación inadecuada también puede traumatizar la cresta alveolar y el ligamento periodontal del segundo molar. Si se usa un elevador entre los molares, éste se debe aplicar con mucho cuidado. También pueden dañarse las restauraciones del molar segundo por lo tanto debe advertírsele al paciente de esta posibilidad.

#### 6) Rotura de instrumentos.

A veces los instrumentos se rompen por una falla en el metal, pero con mayor frecuencia porque se ejerce demasiada fuerza al manipularlos al realizar la exodoncia. En ocasiones las fresas se rompen al dividir un diente o cortar hueso. El fragmento se puede extraer perforando un surco a su alrededor para poder tomarlo mejor con una pequeña pinza hemostática.

#### 7) Desplazamiento de un tercer molar.

El desplazamiento de terceros molares inferiores retenidos muchas veces ocurre por una fuerza mal orientada al emplear un elevador para seccionar el diente fracturándose la tabla lingual. El diente se desalojará hacia el espacio terigomandibular o submandibular. La extracción se hace de manera similar que una raíz desplazada.

#### 8) Fractura de la apófisis alveolar.

La fractura de la lámina lingual de la mandíbula puede producirse al forzar el diente con el elevador en esa dirección o al dar un golpe mal orientado. Si el trozo de hueso se desprende de la encía completamente, se puede eliminar o se le puede inmovilizar suturando los bordes de la herida y posteriormente se unirá.

### 9) Fractura de la mandíbula.

Ocurre raras veces. Puede deberse al mal uso del elevador, pero la mayoría de las veces ocurre por la excesiva fragilidad del maxilar inferior, pacientes de edad avanzada y anquilosis del diente en el hueso. Si se produce la fractura se procede a inmovilizar la mandíbula con una fijación máxilo-mandibular con asas Ivy o con arcos. Pudiese requerirse una reducción abierta intraoral para estabilizar los fragmentos que tienden a desplazarse fácilmente.



## COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS.

Después de la exodoncia cabe suponer que se producirá cierto grado de tumefacción y dolor, pero esto no requiere otro tratamiento sino el que se estudia en este seminario. Las complicaciones más graves, en cambio, son hemorragia secundaria, infección de la herida y de los espacios aponeuróticos circundantes y osteitis alveolar. También puede ocurrir granulomas piógenos posextracción y trismus.

### 1) Hemorragia secundaria.

En pacientes normales la hemorragia que ocurre de los 3 a 5 días de la operación suele deberse a una infección, aunque también puede obedecer a una disrupción mecánica del coágulo.

### 2) Infección.

Si la tumefacción no da señas de remitir, aumenta o aparece después de tres a cinco días se debe pensar que la causa es infecciosa. La infección pudo haberse originado antes de la intervención, deberse a estados pre existentes en los tejidos periapicales o en el periodontal o ser consecuencia de un estado séptico generalizado de la boca. El alvéolo también puede infectarse por realizar una técnica quirúrgica séptica y por bacterias que se introducen en el post operatorio si no se realiza una adecuada higiene.

### 3) Osteitis alveolar.

Es una de las complicaciones más comunes y desagradables de la cirugía de los terceros molares retenidos.

### 4) Granuloma piógeno post-extracción.

Si no se realiza un correcto debridaje o si no se retira el hueso comprimido durante la luxación del diente, puede formarse un secuestro que finalmente se infectará y ocasionará supuración y/o la formación excesiva de tejido de granulación. En estos casos se deben separar los bordes de la herida permitiendo su drenaje, y retirar el secuestro realizando un curetaje suave e irrigando la cavidad. No se debe retirar todo el tejido de granulación por que se retardaría la cicatrización. Generalmente no se indica la antibioterapia ni el taponamiento de la cavidad.

### 5) Trismo.

La incapacidad de abrir la boca hasta límites normales es frecuente en el post operatorio. La causa más común es un espasmo muscular debido a la inflamación causada por el traumatismo operatorio. El dolor post operatorio también puede acentuar el espasmo y la limitación del movimiento mandibular por vía refleja. Otras causas de trismo son:

- \* Infección, en particular en los espacios pterigomandibular, submaseterino, pretemporal o infratemporal.
- \* Técnica anestésica incorrecta.
- \* Lesión de la ATM durante la operación.

El tratamiento cuando se debe a traumatismo quirúrgico consiste en la aplicación de calor para reducir la inflamación y el espasmo y la adecuada administración analgésica en caso de dolor. Se debe evitar el ejercicio ya que es perjudicial para la musculatura espástica. Se administra antibiótico sólo en caso de infección.

## INFLAMACION.

La respuesta a la afección de un tejido es una serie de complejos eventos humorales y celulares que se conocen como inflamación.

Características de la inflamación: tumor ( hinchazón), rubor ( enrojecimiento ), calor ( sensación calórica) y dolor; tanto el tumor como el dolor pueden producir impotencia funcional.

La inflamación es un proceso biológico especial, en condiciones normales la lesión tisular da lugar a una serie de reacciones humorales, que permiten la localización de la lesión, eliminación del agente nocivo, reparación del daño físico y la restitución de la función del tejido lesionado. La inflamación es un fenómeno esencial para el bienestar y sobrevivencia del huésped. Sin embargo, la respuesta inflamatoria no siempre es benéfica para el huésped, si la inflamación se hace crónica puede dar origen a una destrucción progresiva más que a una reparación tisular. La inflamación crónica también se produce por una disminución en el control hemostático del proceso inflamatorio .

El proceso inflamatorio se inicia y se integra por mediadores químicos generados localmente.

### A) MEDIADORES DE LA INFLAMACION.

La inflamación es una sucesión progresiva y ordenada de etapas que se inicia y están controladas por mediadores químicos endógenos. Los mediadores son generados en el sitio de la lesión y normalmente existen como precursores inactivos en el plasma o están ubicados intracelularmente. El estímulo que origina una inflamación, activa mediadores extracelulares o el estímulo causa la liberación de los mediadores intracelulares.

Liberación: - por mecanismos autotóxicos, destrucción de las células.

- por mecanismos citotóxicos ( mediadores secretados activamente).

Otros mediadores se producen después de iniciada la respuesta inflamatoria y que contribuyen en los eventos posteriores.

Los dos sucesos más fundamentales de la inflamación son: el aumento de la permeabilidad de los microvasos y la acumulación y activación de los leucocitos.

## MEDIADORES TISULARES.

### 1. Aminas vasoactivas.

1.1 Histamina. Formada por la descarboxilación de la histidina y se encuentra ampliamente distribuída en el organismo. La mayor parte de ella se encuentra almacenada en una forma inactiva en gránulos dentro de las células cebadas.

Estímulos físicos o antigénicos causan la expulsión de los gránulos y la liberación de la histamina activa a los líquidos extracelulares. La acción de la histamina es provocar la dilatación de la microcirculación y un aumento transitorio de la permeabilidad capilar y de vénulas poscapilares. El papel que juega la histamina es inicial, transitorio y no esencial para las etapas subsecuentes.

1.2 5-hidroxitriptamina ( serotonina ). Amina biógena que es sintetizada por la hidroxilación del triptofano que origina 5-hidroxitriptofano, este compuesto es descarboxilado para originar la serotonina. Después de liberada la 5HT es oxidada por la MAO que forma el ácido 5-hidroxiindoacético que más tarde es eliminado por la orina.

En el hombre alrededor del 90% de la 5HT es sintetizada y almacenada en las células enterocromafines de la mucosa gástrica; el 10% restante se encuentra en el sistema nervioso central y en las plaquetas principalmente. Las células cebadas del hombre no contienen casi nada. El papel de esta amina vasoactiva en humanos no está del todo claro.

En el hombre los efectos de la 5HT sobre la permeabilidad vascular son mínimos y parece tener poca importancia debido a que los cambios vasculares de la respuesta inflamatoria no son afectados por los inhibidores de la 5HT.

### 2. Lípidos Acídicos.

2.1 Sustancias de acción lenta. Las SRL pueden ser idénticas a las prostaglandinas (PGs), pero la SRL-A parece ser única. La SRL-A es un lípido ácido que contiene S, Pm=400. La SRL-A puede encontrarse en la mayoría de los tejidos especialmente en los pulmones, después de una exposición prolongada al Ag. Es liberada conjuntamente con la histamina y otros productos activos de las células cebadas. Tiene efecto sobre el músculo liso, produce una contracción lenta y prolongada; sus efectos vasculares en el hombre no han sido establecidos, se relaciona con la contracción bronquial en el asma o en la anafilaxia. No se conocen sus funciones, en la respuesta inflamatoria local en otros tejidos.

**2.2 Prostaglandinas.** Son ácidos lipídicos presentes en todos los tejidos. Son consideradas análogas de un compuesto hipotético llamado ácido prostanoico que es un ácido graso insaturado de 20 carbonos con un anillo ciclopentano entre el C8 y el C12.

Las diferentes PGs se clasifican en varias clases: E, F, A, B, C y D, según la estructura específica del anillo de ciclopentano. Estos compuestos además se identifican por un sub-índice ( 1, 2 ó 3 ) que indica el número de enlaces en la cadena lateral. Las PGs de la serie E y F son muy abundantes en tejidos de mamíferos. Las PGs A, B y C pueden derivar químicamente de la PG E, pero sólo la PG A se encuentra en cierta magnitud de manera natural en los humanos. PGs de la serie 2 y 1 son sintetizados a partir de un ácido graso poliinsaturado como el ácido araquidónico y dihomo- $\gamma$ -linoleico respectivamente.

Acido graso que sirve como sustrato se oxida primero a un endoperóxido intermediario que luego se isomeriza dando PGE o se reduce y da PGf.

La enzima que actúa es la prostaglandin-sintetaza. Todos los tejidos del mamífero contienen prostaglandin-sintetaza y por lo tanto tienen capacidad para generar PGs. La PGs no se almacenan, su composición representa síntesis "de novo". La PGs se metabolizan con rapidez en hígado, pulmones y en otros tejidos, luego de ser sintetizados y liberados a la circulación.

Las PGs tienen múltiples efectos sobre casi todos los sistemas biológicos. El ácido araquidónico y otros ácidos grasos precursores de PGs, están presentes en los fosfolípidos de la membrana celular y pueden ser liberados por acción de la fosfolipasa. La activación de la fosfolipasa se origina por daño tisular directo, estímulos químicos, hormonales o neurohormonales.

En reacciones inflamatorias agudas, las PGs aparecen 6 a 12 horas después de la lesión. Luego empiezan a formarse en el momento en que el tejido es dañado y la desintegración es más importante.

Posiblemente algo de las PGs que se encuentra en el sitio de la inflamación deriva de la infiltración de neutrófilos y macrófagos que pueden sintetizarla.

### **Papel de las PGs**

- PGs se encuentran en los líquidos en procesos inflamatorios producidos experimental o naturalmente.
- PGs están mezcladas en la agregación plaquetaria.
- Las plaquetas, neutrofilos y macrófagos producen PGs.
- PGs inyectadas intradérmicamente son potentes inductores de vasodilatación y aumentan la permeabilidad vascular.

- Inyección intradérmica de pequeñas cantidades de PGs aumentan marcadamente la sensibilidad al dolor a otros mediadores como histamina y bradicinina.
- Las PGs tienen acción pirógena.

Se sugiere que las PGs pueden intervenir en un mecanismo de autorregulación por feed-back negativo, para controlar la producción de mediadores como histamina y SRL-A.

Las PGs pueden inhibir la liberación de linfocinas activas.

Las PGs serían mediadoras o moduladoras del proceso inflamatorio o ambos. La interpretación del papel de las PGs se ha complicado debido a la identificación de compuestos con acción biológica, pero de vida media muy corta, que son producidos durante la síntesis de PGs, son el tromboxano A<sub>2</sub> y las prostaciclinas (PGI) formados a partir de los ácidos grasos por la ciclooxigenasa. El TxA<sub>2</sub> induce la agregación plaquetaria y es vasoconstrictor. La PGI inhibe la agregación plaquetaria y es vasodilatador.

### 3. Productos Lisosomales.

Los neutrófilos en sus lisosomas contienen gran cantidad de enzimas y factores no enzimáticos que juegan un papel en la manifestación y secuencia de la reacción inflamatoria. Estos compuestos son liberados en la fagocitosis o por lisis de la célula. Las proteínas catiónicas de los lisosomas estimulan la degranulación de las células cebadas las cuales producen un aumento de la permeabilidad vascular. Las proteasas de los lisosomas producen sustancias similares a las cininas y generan factores quimiotácticos para neutrófilos. Por otro lado, los neutrófilos juegan un papel clave en la defensa del huésped, en la ingesta y destrucción de agentes infecciosos. Estas células son atrapadas hacia los sitios de infección por factores quimiotácticos, primariamente Formimethionilpéptidos de origen bacteriano la anafilotoxina C<sub>5a</sub>, el factor de activación plaquetario, Leucotrieno B<sub>4</sub> e interleuquina 8 (Baggialini y col. 1989). Cuando el neutrófilo alcanza su blanco, una serie de eventos de reconocimiento receptor-dependiente, toman lugar involucrando los receptores Fc de neutrófilos que reconoce la porción Fc de la IgG. Y Receptores c3BI que reconoce la opsonina (derivada del complemento) C<sub>3bi</sub> (Lew 1989). Después de la ingestión, un complejo oxidasa-NADPH es ensamblado en la región de la membrana involucrada en el fagosoma en formación. Luego la enzima activada transforma oxígeno en anión superóxido, el cual es precursor de compuestos oxidativos altamente reactivos (Weiss 1988). Además un pool de enzimas, proteínas y peptidos guardados en gránulos lisosomales neutrófilos es liberado en el compartimiento fagosomal, donde matan y digieren microorganismos fagocitados. Además puede

ocurrir liberación extracelular de oxidantes y constituyentes granulares, causando daño tisular, bajo las siguientes circunstancias:

- Durante la formación del fagosoma, particularmente cuando los neutrófilos se enfrentan a un alto número de blancos a ser ingestados (Henson y col. 1987).
- Cuando las células encuentran complejos inmunes o superficies cubiertas con anticuerpos muy grandes para ser envueltas.

La liberación extracelular no deseada de mediadores tóxicos es la principal causa de daño tisular en los sitios de infección.

Los macrófagos contienen sustancias similares a las de los neutrófilos.

#### 4. Productos Linfocíticos

Los procesos inflamatorios crónicos, donde el estímulo antigénico es persistente son mediados por factores denominados linfocinas, que son producidos por linfocitos T.

Linfoquinas: función en los procesos inflamatorios.

- Factor que inhibe la migración de los macrófagos, el cual favorece la acumulación de macrófagos en el área lesionada.
- Estimulador de funciones en los fagocitos y otras células.
- La linfotoxina, es tóxica de manera no específica para otras células.
- Factor quimiotáctico para neutrófilos, basófilos, macrófagos y eosinófilos.
- Factor mitógeno que causa proliferación de linfocitos no sensibilizados.
- Factor cutáneo no reactivo que aumenta la permeabilidad vascular y la migración de células mononucleares.



## MEDIADORES PLASMATICOS

1. Cininas: son tres pequeños péptidos muy similares estructuralmente y en acción:

- bradiginina.
- lisil-bradiginina.
- metionillisil-bradiginina.

Bradiginina se considera como prototipo. Es un nonapéptido lineal,  $P_m=1060$ , cualquier lesión tisular provoca su producción (igual que la histamina).

Existe en el plasma como un precursor inactivo, el cininógeno y es liberado en una serie de reacciones en cascada, que son iniciadas por el factor Hageman.

El factor XII es activado por sustancias producto de la lesión tisular, incluyendo cartílago, colágena, base de las membranas, cristales de urato sódico, enzimas proteolíticas, etc.

El factor XII activa una enzima, la precalicreína que produce calicreína, la calicreína degrada la bradiginina del cininógeno a un precursor de alfa 2 globulina. Además el factor XII activado impulsa la cascada de la coagulación.

La bradiginina es metabolizada con rapidez por las enzimas del plasma o de los tejidos. La bradiginina en humanos es un potente vasodilatador transitorio en venas y arterias por su acción directa sobre músculo liso.

La inyección intradérmica provoca un aumento en la permeabilidad vascular.

## 2. Sistema del complemento.

Juega un rol muy importante en la inflamación. En el humano está constituido por 11 componentes proteicos que reaccionan en una secuencia establecida. Un complejo antígeno-anticuerpo, sobre una superficie vascular activa el primer componente C1, y una cascada de sucesos forman un complejo que produce daño en la membrana y lisis celular.

El camino clásico es iniciado por la activación de complejos Ag-Ac o por la tripsina y la plasmina.

El camino alterno en donde se alterna el C3 y sustancias como complejos polisacáridos, agregados de inmunoglobulina A y endotoxinas bacterianas.

Los complejos C3A y C5A aumentan la permeabilidad vascular induciendo la liberación de histamina de las células cebadas.

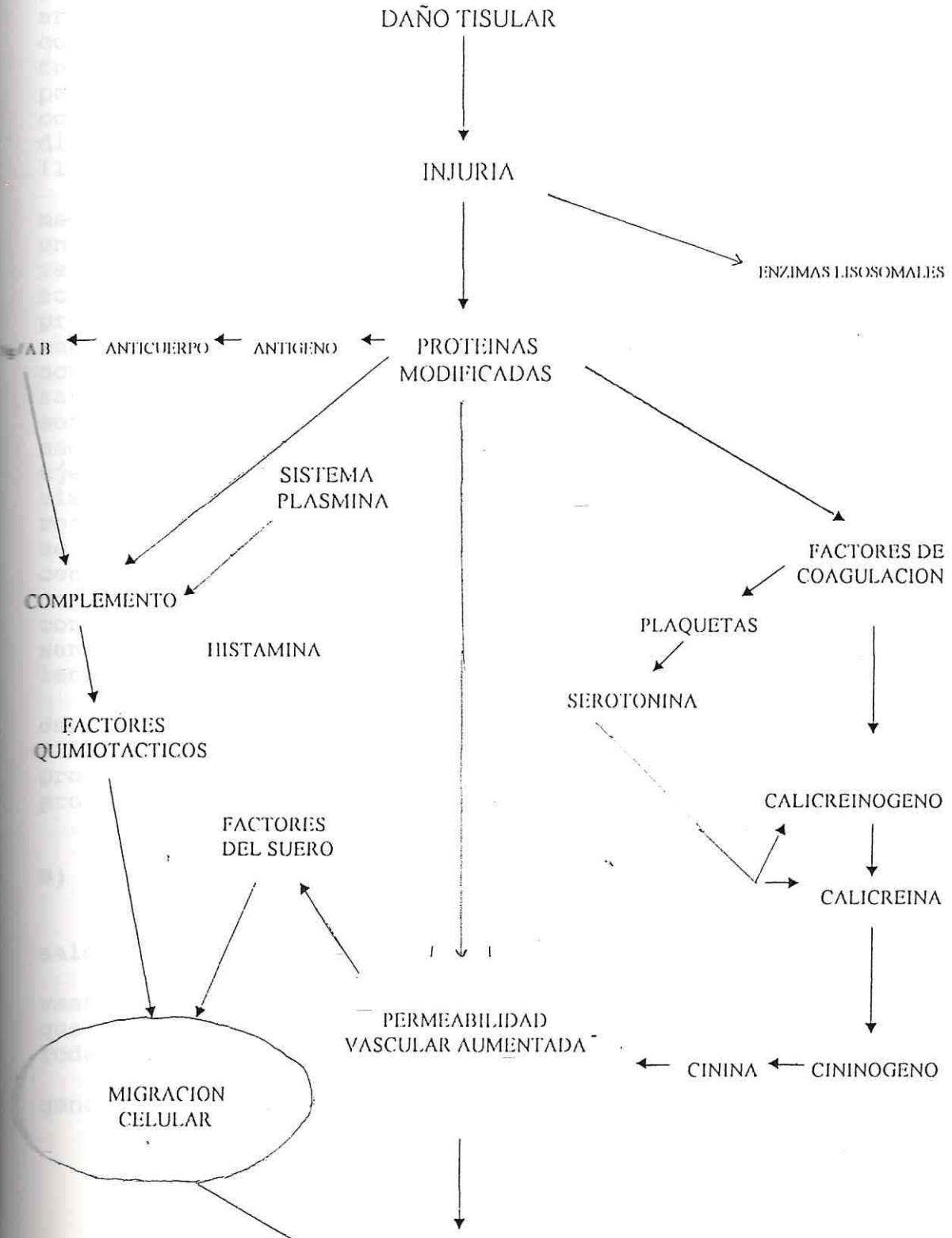
Hay tres factores quimiotácticos, C3A, C5A, y el complejo C567, los neutrófilos, monocitos, eosinófilos, responden a ellos.

El incremento de la fagocitosis y liberación de enzimas lisosomales se ha atribuido a otros compuestos del complemento.

Los fragmentos del complemento se pueden producir por mecanismos extrínsecos al sistema del complemento (por plasmina, tripsina y proteasas bacterianas). Estas acciones

sugieren que los fragmentos del complemento pueden participar en la lesión tisular y en la respuesta inflamatoria posterior sin la clásica o alternativa activación del complemento.

**ESQUEMA 2  
INFLAMACION AGUDA**



## EVENTOS PRINCIPALES DE LA INFLAMACION

### A) Alteraciones en el calibre vascular que incrementan el flujo sanguíneo.

Directamente en el sitio de la lesión hay dilatación arteriolar, posiblemente precedida por un intervalo de baja constricción. Los esfínteres precapilares de los capilares funcionales y de los inactivos se abren, aumentando el flujo; paralelamente las vénulas postcapilares se dilatan y se llenan con sangre que fluye con rapidez. Todo este proceso de dilatación de la microvasculatura en el sitio de la lesión se llama congestión.

Estos cambios son producidos en parte por la acción de mediadores químicos sobre los vasos sanguíneos y en parte por un reflejo axón que causa dilatación de arteriolas en la zona vecina del área injuriada aumentando el flujo sanguíneo de esta zona. Starling demostró que arterias y capilares tienen una presión hidrostática que tiende a sacar líquido de los vasos capilares en la porción arterial, en tanto que lo contrario ocurre en el lado venoso. En la inflamación aguda la presión sanguínea de los pequeños vasos está aumentada y los fluidos son impulsados hacia afuera a lo largo de todo el capilar, escapando grandes moléculas a través de los capilares para ejercer su efecto osmótico en los tejidos aumentando la viscosidad de la sangre, el flujo se hace lento, los glóbulos rojos tienden a agruparse, hay aglomeración (sedimentación) y se mantienen en posición axial en la corriente sanguínea. En contraste los leucocitos se mueven hacia la periferia de la corriente y se adhieren al endotelio (marginación). La pérdida continua de fluido desde los vasos aumenta la viscosidad de la sangre más y más, y la circulación de la sangre se hace más lenta hasta que haya éstasis sanguíneo.

Las relaciones cronológicas de estos cambios vasculares dependen de la gravedad de la lesión; según estudios, la dilatación arteriolar se hace evidente a los pocos minutos de producida la lesión, y la lentitud y estancamiento, se producirán en 10 a 30 minutos.

### B) Cambios estructurales en la microvasculatura.

Que permiten que las proteínas plasmáticas y los linfocitos salgan de la circulación.

En esta etapa ocurre un aumento de la permeabilidad vascular con salida de proteínas plasmáticas y leucocitos, lo que se denomina exudación y es una característica importante de todas las reacciones inflamatorias agudas.

El exudado es un líquido extravascular inflamatorio que generalmente contiene 2 a 4% de proteínas, así como leucocitos

que hayan migrado. Se acumula como resultado del aumento de permeabilidad vascular (que permite que salgan moléculas grandes de proteínas plasmáticas), y elevación de la presión hidrostática intravascular desencadenada por el aumento del flujo sanguíneo local, y por la migración de leucocitos.

Existen tres patrones de permeabilidad vascular incrementada y son:

1.- Reacción de permeabilidad inmediata transitoria. Comienza de inmediato al actuar el agente injuriente concomitante a la lesión térmica benigna, su inicio es entre 1 y 10 minutos de producido el daño y termina al cabo de 15 a 30 minutos. Se ha demostrado que es mediada por sustancias de tipo histamina; los vasos principales participantes son las vénulas de hasta 100 micrones de diámetro (sin músculo), los capilares no son afectados. Se comprobó ensanchamiento de las células endoteliales por contracción de estas en la vénulas. Clínicamente se observa enrojecimiento y algo de edema.

2.- Reacción de permeabilidad tardía prolongada. Existe primero una reacción inmediata que dura poco, después de unas horas aparece nuevamente una filtración patológica muy prolongada.

El escape de líquido de las vénulas, mediado por sustancias químicas en los bordes menos atacados del foco, corresponde al origen de la respuesta inmediata. La respuesta tardía está relacionada con la zona de daño directo (capilares y vénulas). Si aumentamos la intensidad del agente injuriente se acorta el tiempo entre la respuesta inmediata y tardía, hasta llegar a la reacción inmediata prolongada.

3.- Reacción de permeabilidad inmediata prolongada. Es la respuesta típica de un daño directo a los vasos sanguíneos, suele acompañarse de muerte celular y en los bordes de ésta, necrosis. Se produce aumento inmediato y persistente de la permeabilidad; están afectadas vénulas, capilares y arteriolas, la filtración patológica dura hasta que los vasos se reparen u obstruyan.

El aumento de la permeabilidad es casi seguro debido a la exposición de la membrana basal de los vasos, lo que ocurre cuando las membranas basales se separan.

La declinación del aumento de la permeabilidad al término de una fase aparece como resultado de una redistribución de flujo sanguíneo hacia vasos no afectados.

En lesiones clínicamente importantes, la reacción de permeabilidad que más se da, es la inmediata prolongada, en la cual el incremento de la permeabilidad aumenta hasta un máximo temprano, permaneciendo en una meseta alta, que dura por lo menos 24 a 48 horas.

C) Agregación de los leucocitos en el fondo de la lesión.

Ocurre una aglomeración de leucocitos, especialmente

neutrófilos y monocitos en el sitio de la lesión, envolviendo partículas extrañas, bacterias, restos necróticos y enzimas lisosómicas que contribuyen de distinta forma a la respuesta defensiva.

Secuencia de acción y agregación en el sitio de la lesión de los leucocitos:

1. **Marginación y pavimentación:** en el lugar de la inflamación los eritrocitos constituyen agregados de mayor tamaño que los leucocitos, localizándose al centro del torrente sanguíneo, desplazando los leucocitos hacia la periferia, logrando su marginación y adhesión al endotelio (pavimentación).

2. **Emigración:** los leucocitos móviles salen de los vasos sanguíneos vía uniones interendoteliales, ya sea por sí mismos o por la ayuda de aminas vasoactivas que dan mayor amplitud a las uniones intercelulares.

Las primeras células en aparecer en el sitio inflamatorio son los PMNN a causa de su mayor movilidad y número en la circulación, no sobreviviendo más de 24 a 48 horas una vez extravasado. Las células que le sigue son los monocitos (fuera del compartimiento vascular son llamados macrófagos o histiocitos) los que reemplazan a los primeros a las 48 horas.

3. **Quimiotáxis:** existe migración direccional de los leucocitos mediado por quimiotácticos. Influyen en distinto grado en todos los tipos de leucocitos.

Los más reactivos al estímulo quimiotáctico son los neutrófilos y monocitos, y los menos son los linfocitos.

Los factores quimiotácticos más importantes son: C5A, componente del sistema del complemento, LTB<sub>4</sub>, producto del metabolismo del ácido araquidónico, productos bacterianos, dentro de los más destacados están los péptidos con aminoácidos terminales.

4. **Fagocitosis** se desglosa en tres etapas:

\* **Unión y reconocimiento** de la partícula a la superficie del fagocito: se ve facilitada la fagocitosis por la presencia de opsoninas (IgG, C3) en la superficie del microorganismo. Neutrófilos y Macrófagos presentan en su superficie receptores para la porción FC de las opsoninas.

\* **Englobamiento**, los fagocitos se presentan alrededor de la partícula, constituyendo una vesícula rodeada por una membrana llamada fagosoma; los gránulos citoplasmáticos de los neutrófilos se fusionan con este, descargando su contenido dentro de él, proceso denominado degranulación.

En este proceso se liberan enzimas y metabolitos al ambiente celular, algunos gránulos liberan su contenido antes que el fagosoma se cierre, afectando células normales de la periferia.

En esta etapa del englobamiento se precisa de energía, calcio y magnesio. Participan microfilamentos y microtúbulos aumentando el consumo de oxígeno y glucosa, presentándose

condiciones hipóxicas al centro del proceso inflamatorio, por lo que los neutrófilos respiran por medio de glucólisis anaerobia.

\* Muerte y degradación del microorganismo y de la partícula ingerida: casi todos los microorganismos son destruidos por los fagocitos.

## FARMACOS

Aunque las drogas no esteroideas son menos potentes que las esteroideas en el tratamiento de la inflamación, ellas son mejor toleradas, y por ello, mucho más usadas (Ferrari y cols. 1993).

Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la biosíntesis y liberación de prostaglandinas a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa y este efecto no está limitado a ninguna especie ni tejido en particular. Su acción depende de que la droga llegue a la enzima prostaglandina-sintetasa (ciclooxigenasa). El Ibuprofeno es un ejemplo de este tipo de fármacos, el que es ampliamente conocido por sus excelentes propiedades analgésicas y antiinflamatorias (Forbes y cols. 1995).

Actualmente, el desarrollo de nuevas drogas AINEs, se ha enfocado en descubrir potentes compuestos antiinflamatorios que muestran modos alternativos de acción que no sólo actúen a nivel de PGs.

El Nimesulide es una de estas nuevas drogas AINEs, de la clase de las sulfonamidas, cuyo mecanismo de acción difiere de los AINEs tradicionales ya que inhibe sólo débilmente la síntesis de PGs (Bevilacqua y Magni 1993). Otros mecanismos son por lo tanto, los que explicarían la actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética de este fármaco, que ha sido demostrada en modelos animales y confirmada en estudios clínicos, reclutando pacientes con varias condiciones inflamatorias/dolorosas (Ferrari y cols. 1993). Resulta por tanto, interesante presentar la información respecto de las propiedades y mecanismo de acción del Nimesulide.



## NIMESULIDE

### I.- Descripción del fármaco.

Nimesulide es una droga anti-inflamatoria no esteroidea de la clase de las sulfonamidas, corresponde al 4'-nitro-2'-fenoximetasulfonamida. El compuesto es un ácido débil ( $pK=6,5$ ), pero no contiene ácido carboxílico, y sus principales metabolitos son: el 4'-hidroxinimesulide y la 2-(4'-hidroxifenoxi)-4-N-acetilamino-metasulfonanilida (Maffei Facino y col. 1989, 1993). Su actividad analgésica, antiinflamatoria, y antipirética, ha sido demostrada en muchos modelos experimentales en animales y en numerosos ensayos experimentales clínicos. Su grupo funcional sulfonanilídico, establece una diferencia con la mayor parte de los antiinflamatorios actualmente disponibles, que poseen grupos carboxílicos o enólicos.

En general el mecanismo de acción de las drogas AINES, está dado por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PGs), incluso el grado en que este efecto se logre, es considerado sinónimo de la eficacia terapéutica de estas drogas. Sin embargo, este efecto es responsable de la inhibición de las PGs gastroprotectoras, llevando a intolerancia gastrointestinal: Nimesulide inhibe sólo débilmente la síntesis de prostaglandinas, lo que le da el beneficio de ser bien tolerado por la mucosa gástrica (Swingle y col. 1976, Tofanetti y col. 1989).

En común con otras drogas AINES, el Nimesulide inhibe el ciclo de la ciclooxigenasa (Rufer y col. 1982), pero además parece ejercer su efecto a través de varios mecanismos. Inhibe la liberación de oxidantes desde neutrófilos activados; tiene un efecto limpiante sobre el líquido hipocloroso sin afectar la función neutrófila; inhibe la histamina liberada desde mastocitos hísticos; inhibe la producción de factor plaquetario activante de basófilos humanos (Bevilacqua y Magni 1993); inhibe la vía de la mieloperoxidasa en los neutrófilos, este efecto tendría la potencialidad de histoprotección durante procesos inflamatorios y de limitar la respuesta inflamatoria en sí (Ottonello y col. 1993).

### II.-Mecanismos de acción.

#### II.1 Acción analgésica y antiinflamatoria.

##### II.1.1 Efectos sobre metabolitos tóxicos oxigenados.

Los leucocitos PMNNs reclutados a los sitios tisulares de inflamación, responden a materiales de bacterias o virus, de manera que se generan una variedad de oxidantes y enzimas (Ottonello y col. 1993). Estos metabolitos tóxicos que se escapan a los fagolisosomas, pueden dañar tejidos o generar inflamación aguda (Bevilacqua y Magni 1993).

a) El nimesulide usado en concentraciones terapéuticas inhibe la producción de aniones superóxidos ( Bevilacqua y col. 1988 ).

b) Nimesulide inhibe la producción de radicales oxigenados inducidos por la activación de Diester forbol sobre proteinkinasa C. y esto lo logra no afectando directamente la proteinkinasa C. sino inhibiendo la traslocación de ésta a la membrana plasmática, impide su unión con ATP.

c) Inhibición de la vía de Mieloperoxidasa (MPO) en los neutrófilos ( potencial histoprotector de la droga durante procesos inflamatorios ).

Los neutrófilos reclutados a los sitios tisulares de inflamación liberan una variedad de oxidantes y enzimas que son responsables del daño tisular en los sitios de inflamación y en varias enfermedades no infecciosas que van desde la vasculitis, síndrome de distress respiratorio y enfermedad de obstrucción pulmonar crónica, hasta artritis reumatoídea, gota y glomerulonefritis.

La extensión del daño tisular tiende a estar relacionada con el equilibrio entre oxidantes y componentes lisosomales liberados extracelularmente por neutrófilos y la viabilidad local y eficiencia de antioxidantes y sistemas antiproteasa.

Entre los oxidantes liberados por neutrófilos hay compuestos clorinados tales como ácido hipocloroso y cloraminas, las cuales inducen el daño de las células tisulares e inactivan los inhibidores de proteasa, particularmente la alfa 1- antitripsina, el inhibidor específico de elastasa neutrofilica, así, en los sitios de tejido inflamado la inactivación oxidativa de alfa 1 - antitripsina, lleva a la prevalencia de actividad proteolítica de elastasa neutrofilica, sobre el sistema natural de antiproteasa ( alfa 1- antitripsina ). Como el ácido hipocloroso causa inactivación de alfa 1- antitripsina, el desequilibrio de elastasa/antielastasa parece estar estrechamente ligado al desequilibrio oxidante/antioxidante, este último se produce porque durante la activación, los neutrófilos liberan Mieloperoxidasa extracelularmente. Esta enzima tiene una gran afinidad por peróxido de hidrogeno y así compete con otras enzimas protectoras por este sustrato. Consecuentemente la MPO favorece la transformación de peróxido de hidrogeno a ácido hipocloroso (Ottonello y col.1993).

Se han echo intentos infructuosos de restaurar el desequilibrio elastasa/antielastasa usando drogas AINEs ( Wasil y col. 1987 ). En contraste se ha encontrado a Nimesulide altamente eficiente en proteger a la alfa 1- antitripsina del ataque oxidante neutrofilico. Nimesulide actúa como un potente inhibidor de la vía de la MPO a través de dos puntos del metabolismo oxidativo de neutrófilos: 1. inhibición del anión superóxido y de la producción de peróxido de hidrogeno por los neutrófilos, por tanto reduciendo la viabilidad de estas moléculas para la transformación de MPO. 2.inactivación directa de ácido hipocloroso generado por MPO neutrófilo, guiando a

deteriorar la formación de cloraminas ( Ottonello y col. 1993 ). Se puede esperar que la capacidad de la droga de promover la inhibición de la actividad de elastasa por medio de la alfa 1-antitripsina, promueve también la actividad antiinflamatoria además de la protección tisular ante el ataque elastolítico, ya que la elastasa ha mostrado actividad proinflamatoria a través de la activación del sistema de complemento y de calicreína, y probablemente la generación de factores quimiotácticos ( como interleukina-8 ) por células epiteliales con la consiguiente amplificación del reclutamiento local de neutrófilos.

d) Inhibición del mecanismo de fosforilación del NADPPH-Oxidasa.

Nimesulide actúa como secuestrador de radicales libres formados fuera de la célula.

e) Reducción en la liberación de mediadores inflamatorios.

Una reducción en la liberación de mediadores inflamatorios puede ser lograda por la administración de agentes que incrementen el AMPc ( Nielson y col. 1990 ), B-Adrenoceptores y metilxantinas.

El incremento de AMPc leucocitario, puede ser conseguido por la inhibición de la principal enzima responsable de su degradación en estas células: la fosfodiesterasa (PDE) tipo IV. Sin embargo, no es ésta la única enzima responsable del vaciamiento de los leucocitos.

El Nimesulide usado en concentraciones terapéuticas inhibe la producción de aniones superóxidos y manifiesta un efecto inhibitorio de PDE tipo IV, sin afectar la acción fagocítica de los leucocitos.

## II.1.2.- Inhibición de la liberación de histamina.

En contraste con otras drogas AINEs, Nimesulide inhibe la liberación de histamina desde los Basófilos humanos ( Verhoeven y col. 1992 ). Este efecto puede ser atribuible a la inhibición de PDE tipo IV. Agentes que inhiben esta enzima y aquellos que activan CAMP, inhiben la liberación de Histamina de los basófilos y son así efectivos en el tratamiento del asma crónico ( Butler y col.1983 ). Además, los inhibidores de PDE tipo IV, reducen la excesiva síntesis de Ig.E ( Hanifin, 1990 ).

La histamina liberada de los mastocitos, sin embargo, estimula los receptores H2-Histamina sobre leucocitos y se piensa que esta acción previene la migración leucocitaria hacia el foco inflamatorio. Esto podría explicar por qué, en presencia de Nimesulide, el número de leucocitos, en el sitio inflamatorio es mayor que en presencia de otras drogas AINE .

### II.1.3.-Efectos sobre el factor de activación plaquetario.

El Factor de Activación Plaquetario ( FAP ) es un potente mediador implicado en la amplificación de la respuesta inflamatoria que involucra leucocitos, Nimesulide ejerce una potente inhibición de la producción de FAP en basófilos humanos, este efecto puede también explicarse por la inhibición de PDE tipo IV ya que éste y también el leve incremento en AMPc en células inflamatorias están asociados con la disminución en la producción de FAP y eicosanoides ( PGD<sub>2</sub>, leucotrienos C<sub>4</sub> y B<sub>4</sub> ) a través de inhibición de fosfolipasa A<sub>2</sub> ( Bevilacqua y Magni, 1993 ).

### III Actividad antiagregante plaquetaria y antipirética de Nimesulide.

Nimesulide posee actividad antiagregante plaquetaria y esta actividad antiagregante es mayor que aquella mostrada por ticlopidina o ASA y su actividad mejora cuando es administrado en dosis únicas diarias por cinco días ( Ceserani y col. 1993 ). Las dosis que inhiben la agregación después de dosis repetidas son menores que las dosis que inhiben inflamación y dolor ( Velo, 1991 ) y están más cerca de las dosis que inhiben fiebre.

El mecanismo antiagregante de Nimesulide es probablemente por inhibición de ciclo-oxigenasa ( Ceserani y col., 1993 ).

La actividad antipirética de Nimesulide ha sido demostrada (Ceserani y col., 1993; Cunietti y col.1993; Barberi y col. 1993 )

Nimesulide posee un efecto antipirético que es mucho mayor que el paracetamol, tanto en administración oral como rectal. Su efecto antipirético es de más larga duración que el del paracetamol. La actividad antipirética oral de Nimesulide ocurre a más bajas dosis que aquellas encontradas para sus propiedades antiinflamatorias y analgésicas ( Velo, 1991 ).

### IV. Absorción.

Por vía oral Nimesulide es bien absorbido, alcanzando el nivel plasmático máximo dentro de una a dos horas con una duración de su acción de seis a ocho horas.

### V. Eliminación.

El Nimesulide se elimina completamente por vía urinaria, y no da origen a fenómenos de acumulación aún con administraciones repetidas, demostrando en el tiempo una buena tolerabilidad sistémica y gastrointestinal.

## VI. Indicaciones.

Se indica en tratamientos de estados dolorosos aún acompañados de fiebre, en particular para patologías osteoarticulares.

## VII. Contraindicaciones.

En hipersensibilidad individual conocida al fármaco, al ácido acetilsalisílico o a otro fármaco AINEs. Tampoco se debe administrar a sujetos con hemorragia gastrointestinal en fase activa.

## VIII. Precauciones.

Nimesulide debe ser administrado con cautela en pacientes con antecedentes de actividad hemorrágica, en pacientes con afecciones del tracto gastrointestinal superior y en sujetos en tratamiento con anticoagulantes o fármacos que inhiban la agregación plaquetaria. Pacientes que ingieran sustancias de limitada tolerancia gástrica deben ser observados y controlados. El Nimesulide no debe ser administrado en pacientes con alteraciones severas de la función hepática. Estudios en los efectos de reproducción no han mostrado ningún peligro, pero estudios controlados en embarazadas no están disponibles aún, por lo que no se recomienda en el primer trimestre del embarazo; lo mismo ocurre con respecto a si el fármaco afecta la leche materna, por lo que tampoco se recomienda en periodo de lactancia. Debido a que el fármaco se elimina principalmente por vía renal, en los pacientes con insuficiencia renal es necesario reducir la dosificación y controlarlos; si la insuficiencia es severa se contraindica.

En ancianos el producto debe ser administrado con especial cuidado, y la administración a cualquier edad no debe prolongarse por más de una semana sin previo control médico.

## IX. Efectos secundarios.

Las dosis aconsejadas normalmente, son bien toleradas, ocasionalmente puede producir efectos colaterales como pirosis, náuseas y gastritis habitualmente leves y transitorias ( 0.5 a 1% de los pacientes ). Es raro que sea necesario suspender el tratamiento. Casos muy raros ( menores del 0.1% ) de erupciones cutáneas del tipo alérgico. A semejanza de otros fármacos AINEs, puede dar lugar a vértigo y somnolencia, una ulceración péptica y/o sangramiento gastrointestinal similar al síndrome de Stevens-Johnson.

## X. Interacciones.

Ya que el Nimesulide puede ser prescrito a pacientes que están recibiendo medicación concomitante, la propensión para interacción entre drogas existe. Investigaciones han sido conducidas para determinar el potencial para la interacción farmacocinética y farmacodinámica. Con respecto a la absorción, hay alguna evidencia que Nimesulide puede disminuir la viabilidad oral de furosemida. Nimesulide se une extensamente con proteínas plasmáticas y puede ser desplazado de los sitios de unión por administración concurrente de drogas como: fenobritate, salicílicos y tolbutamida. Además Nimesulide puede desplazar el ácido salicílico y furosemida ( pero no warfarina ) de las proteínas del plasma. Mayores interferencias con metabolismo de drogas, no han sido descritas. Un descenso marginal de niveles de teofilina plasmática ( sin cambios en los test de función respiratoria ) ha sido descrito luego de adicionar Nimesulide a la terapia crónica de teofilina. A pesar de sugerencias tempranas de que el Nimesulide puede incrementar el efecto hipoglucémico de glibenclamida, un estudio formal excluyó cualquier influencia de la droga en reducir el azúcar de la sangre o la tolerancia a glucosa en pacientes diabéticos tratados con varias sulfonilureas. Aunque el Nimesulide normalmente no afecta la respuesta a la Warfarina, unos pocos pacientes pueden mostrar un incremento en el efecto anticoagulante. Por lo tanto sería prudente monitorear el nivel de coagulación cuando ambas drogas son administradas juntas. Finalmente Nimesulide puede reducir la respuesta natreurética a la furosemida y potenciar la inducción de furosemida en la reducción de la razón de filtración glomerular y del flujo renal de sangre, a través de una interacción farmacodinámica la cual tiende a implicar la inhibición de la cicloxigenasa renal. Estos resultados sugieren que se debe tener precaución cuando el Nimesulide es usado en combinación con drogas de conocidos efectos adversos renales hemodinámicos (Perucca, 1993 ).

Con respecto a la interferencia con alimentos, los estudios muestran que el Nimesulide se absorbería mejor con el estómago lleno ( Ambrosoni, 1986 ).

## XI. Sobredosis.

No ha sido reportado ningún caso, pero si ocurriese debiera iniciarse un tratamiento sintomático ( lavado gástrico, evaluación y manejo de desórdenes hidroeléctricos ).

**XII. Dosis, Presentación y Administración.**

**Presentación:** AINEX, envase de 10 y 20 comprimidos, con 100 mg. de Nimesulide cada uno.

ALDORON, envase de 10 comprimidos con 100 mg. de Nimesulide cada uno.

**Administración:** Vía oral

**Dosificación:** Se usa casi exclusivamente en pacientes adultos. 50-100 mg. dos veces al día, pudiendo aumentarse hasta 200 mg. dos veces al día.

Administración después de las comidas y en ancianos debe evaluarse médicamente en forma previa.



## IBUPROFENO

### I. Descripción.

Esta droga es un derivado del ácido propiónico y ofrece ventajas significativas para muchos pacientes ya que estos derivados suelen ser mejor tolerados que los salicilatos, especialmente en comparación con la aspirina, ya que con ésta muestra intolerancia cruzada (Schultze-Mosgau y cols.).

El Ibuprofeno fue el primer miembro de esta familia que se destinó al uso general, de modo que la experiencia con este medicamento es mayor.

Varios investigadores, quienes usaron AINES para la prevención del dolor después de procedimientos quirúrgicos, demostraron la superioridad de 400 mgrs. de Ibuprofeno sobre 100 mgrs. de paracetamol, 650 mgrs. de ác. acetilsalicílico, 200 mgrs. de Fendosal y 30 mgrs. de fosfato codeína. En un estudio reciente medicaron preoperatoriamente con 400 mgrs. de Ibuprofeno produciendo una reducción del dolor del 64% (Forbes y cols. 1995).

### II. Estructura química y propiedades físico-químicas.

Corresponde a la fórmula química de: ácido 2-(4-isobutifenil)-propiónico. Es un derivado del ácido fenilpropiónico; peso molecular de 206,27; es un polvo blanco poco soluble en agua (1 mgr/ml), pero soluble en etanol y cetonas (Goodman y Gilman 1980).

### III. Acciones farmacológicas.

Posee acción analgésica, antipirética y antiinflamatoria. Su mecanismo de acción está relacionado con la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas. Actúa con eficiencia en el tratamiento sintomático de la artritis reumatoidea y en odontalgias, con menos reacciones adversas gastrointestinales que otros AINES (Goodman y Gilman 1980).

### IV. Farmacocinética.

Se absorbe rápidamente después de la administración oral, obteniéndose concentraciones máximas en 1 a 2 horas, lo que es aún más rápido en la forma de suspensión. Con las comidas la absorción se retarda, pero no la cantidad absorbida. Tampoco su biodisponibilidad se modifica con los antiácidos, como el hidróxido de Aluminio o Magnesio.

En la sangre se une a las proteínas en proporción de 99% y se elimina rápidamente siendo su vida media de 1.8 a 2 hrs.

Es inactivado en el Hígado por hidroxilación y carboxilación y se excreta por la orina como metabolitos en forma total a las 24 hrs. de su administración. Atraviesa la placenta, no se ha detectado en la leche.

## V. Uso terapéutico.

Se utiliza en tratamiento sintomático de la artritis reumatoídea, odontalgias moderadas, osteoartritis juvenil, artritis psoriásicas y como alternativa en la enfermedad de Reiter. En tratamientos cortos, se usa como otra opción al ácido acetilsalisílico.

## VI. Vías de administración y dosis.

Se administra por vía oral en el tratamiento sintomático de procesos crónicos. En adultos 1200 mgrs. diarios en varias dosis, las que deben determinarse individualmente. La dosis máxima diaria en el adulto es hasta 3600 mgrs.

En los niños, 20 a 70 mg/kg/dma, cada 6 a 8 horas, como dosis máxima. En niños con menos de 40 kg de peso, es de 500 mg.

Para el tratamiento de dolores moderados la dosis puede ser de 400-600 mg. cada 6-8 hrs. (Vademecum Farmacológico 1991).

## VII. Reacciones adversas.

Su incidencia es baja y se considera dentro de los AINES como de buena tolerancia. Aún así pueden observarse náuseas y vómitos

y con menor frecuencia diarreas y dolor epigástrico. Se ha descrito hemorragias gastrointestinales en menor proporción que con el ácido acetilsalicílico.

Los efectos en el sistema central son ocasionales.

Los signos adversos dermatológicos son de escasa incidencia.

Se ha descrito trastornos oculares como ambliopía y disminución de la discriminación de colores.

Produce inhibición de la agregación plaquetaria, pero en forma menos frecuente que ácido acetilsalicílico e indometacina.

Se describe sensibilidad cruzada con el ác. acetilsalicílico en producción de broncoespasmos y de algunos signos dermatológicos.

Alteraciones de las transaminasas se presentan en proporción menor de 1% y son reversibles.

Los cuadros de sobredosis se han observado al ingerir 12-16 gr. en el adulto, en general se recuperan sin secuela.

### VIII. Precauciones e interacciones.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a otros AINES, especialmente ác. acetilsalicílico. Durante el embarazo se recomienda su uso.

No se ha demostrado que interfiera en la actividad de los anticoagulantes orales, pero aumenta la concentración de metatrexato y de litio. Reduce el efecto de la furosemida y de los diuréticos tiazídicos.

### IX. Presentaciones farmacéuticas.

Se presenta en gráneas de 200, 400 y 600 mgrs. también en suspensión oral de 100 mg/5 ml.

### X. Estabilidad.

Los comprimidos de Ibuprofeno se deben almacenar bajo condiciones de temperatura (bajo 30° C) y en envases herméticos, resistentes y livianos. En estas condiciones el Ibuprofeno es estable durante 36 meses después de su elaboración (AHF3 inf.1989)

## HIPOTESIS Y OBJETIVOS.

### 1. Hipótesis de trabajo.

Dada la importante responsabilidad del clínico de disminuir al máximo las molestias postoperatorias que siguen a una intervención de la cavidad bucal y tomando en cuenta los antecedentes disponibles respecto del mecanismo de acción del Nimesulide, un AINE de reciente aparición con un mecanismo de acción diferente a los AINEs tradicionales es que se requiere investigar si esta diferencia en el mecanismo de acción produciría efectos farmacológicos que lo harían un medicamento idóneo para el tratamiento del dolor y la inflamación consecutivo a la cirugía de la cavidad oral.

Esta investigación se realizará en pacientes sometidos a cirugía de remoción de terceros molares inferiores incluidos o semiincluidos ambos impactados, por cuanto se le considera a este tipo de cirugía un modelo clásico de estudio de los síntomas postoperatorios.

### 2. Objetivo principal.

Comparar el efecto analgésico y anti-inflamatorio del nimesulide con el ibuprofeno y con un placebo, administrándolos pre y postquirúrgicamente a la exodoncia de terceros molares inferiores incluidos o semiincluidos ambos impactados.

### 3. Objetivos específicos.

Los objetivos específicos, están en relación directa con el objetivo principal y consisten en determinar:

3.1. Las diferencias en la cantidad de trismus producido en el post-operatorio como índice de la actividad anti-inflamatoria de cada fármaco.

3.2. Las diferencias en la percepción del dolor producido post-operatoriamente como índice de la actividad analgésica de cada fármaco.

3.3. Las diferencias en la cantidad de edema producido en el post-operatorio como índice de la actividad anti-inflamatoria de cada fármaco.

## MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio clínico controlado comparativo, doble ciego de la actividad analgésica y antiinflamatoria del Nimesulide, comparado con aquella obtenida con un placebo y una droga AINE de uso común en cirugía oral como es el Ibuprofeno; esto, evaluando la semiología post-quirúrgica en la exodoncia de terceros molares inferiores incluidos o semiincluidos, ambos impactados.

La muestra fue obtenida por medio del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial de la Escuela de Odontología de la Universidad de Valparaíso, V Región, Chile, en base a demanda espontánea o derivaciones de otras entidades y/o servicios de la V región solicitados para este efecto. Así por medio de una técnica de muestreo no probabilístico intencionado, se seleccionó de este universo una muestra de 10 pacientes de ambos sexos, sanos, de edades entre 16 y 24 años que presentaran sus terceros molares en las condiciones antes mencionadas y asintomáticos al momento de la cirugía; Esto se determinó por medio de un examen clínico y radiográfico. Fueron excluidos pacientes que presentaran hipersensibilidad a las drogas AINES, alguna enfermedad gastrointestinal o algún antecedente de alteración hepática, renal o cardíaca que contraindicara el uso de las drogas usadas en el estudio así como también alguna reacción a la solución anestésica.

### Características de la Cirugía

Luego de su consentimiento para participar en el estudio, los pacientes fueron sometidos a cirugía para la exodoncia de sus terceros molares inferiores bajo anestesia local. Las intervenciones fueron programadas para el lado derecho e izquierdo del mismo paciente con 2 semanas de diferencia para poder evaluar ambas cirugías como eventos independientes.

Todas las intervenciones fueron realizadas por el mismo operador, un cirujano maxilofacial de experiencia y éstas se realizaron en la mañana.

### Técnica Quirúrgica

1) Anestesia: se utilizaron entre uno y tres tubos de 1,8 ml de mepivacaína al 2% con levonordefrina de 1:20.000 para cada intervención, inyectada con jeringa Carpule con aguja larga usando una técnica troncular Spix indirecta, mas infiltración a nivel del segundo molar inferior, bloqueándose así los nervios: Dentario inferior, bucal lingual y el plexo cervical superficial.

2) Colgajo: usando una hoja de bisturí N 15, se realizó un colgajo mucoperióstico, tanto en los dientes incluidos como semiincluidos, comenzando en la papila vestibulomesial del segundo molar y continuando por el crévice dentario hasta su parte mediodistal, para dirigirse hacia atrás y afuera en busca de la zona anterior de la rama mandibular. En los casos de inclusión o semiinclusión ósea, donde fue necesaria la osteotomía, ésta fue realizada con una fresa quirúrgica redonda de carbide mediana. Se utilizó un micromotor, bajo irrigación abundante de suero fisiológico. Posteriormente se realizaba la luxación utilizando un elevador y se procedía a su extracción, realizando previamente ( cuando era necesario) la odontosección.

Luego se retiraba el capuchón pericoronario y cualquier resto de tejido blando o duro del lecho quirúrgico, realizando nuevamente irrigación con suero, para luego suturar, previa compresión de la zona, con dos a tres puntos cirujano simple según se requiriera.

Las indicaciones post-operatorias, uniformadas previamente, fueron entregadas verbalmente y por escrito, insistiendo en el compromiso de no recibir ningún tratamiento post-quirúrgico que no fuera el Fármaco administrado para el estudio. No se indicó la aplicación de hielo local ni enjuagatorios post-quirúrgicos.

#### Determinación de Grupos Según Fármaco.

La muestra de pacientes fue dividida en tres grupos de estudio aleatoriamente, previo a la cirugía:

- el grupo I recibió placebo en ambas intervenciones.
- el grupo II recibió Nimesulide en la primera intervención e Ibuprofeno en la segunda intervención.
- el grupo III recibió Ibuprofeno en la primera intervención y Nimesulide en la segunda.

Tabla de distribución de fármacos.

Grupo	Cirugía	Preoperatorio	Postoperatorio
I	derecha	placebo	placebo
	izquierda	placebo	placebo
II	derecha	Nimesulide	Nimesulide
	izquierda	Ibuprofeno	Ibuprofeno
III	derecha	Ibuprofeno	Nimesulide
	izquierda	Nimesulide	Ibuprofeno

Los fármacos fueron separados en sobres rotulados con un código para cada uno. A cada paciente se le prepararon y entregaron en forma oportuna dos sobres: uno con un fármaco para el pre-operatorio y otro con nueve fármacos para el post-operatorio. Todos los registros fueron hechos en base al código del fármaco, que sólo fue conocido por el grupo de investigación una vez recopilados los datos al finalizar la parte quirúrgica del estudio.

Dosis y Posología: en el pre-operatorio se administró un comprimido del fármaco una hora antes de la intervención. Luego de ésta se instruyó al paciente verbalmente y por escrito a través de un instructivo para que tomara un comprimido cada ocho horas durante tres días comenzando una hora después de la cirugía.

Fármacos utilizados	Código
- Nimesulide (Aldorón) 100mg.	C 01
- Ibuprofeno 600 mg.	A 03
- Placebo (almidón).	B 02

**Fotografía 5**  
Sobres codificados.





## Mediciones de Edema, Dolor y Trismus

**Trismus:** La presencia y magnitud del trismus presentado por el paciente, se evaluó midiendo la apertura bucal, en dos ocasiones, una pre-operatoria momentos antes de ingresar al pabellón y otra post-operatoria efectuada durante el primer control, a las 72 horas de la cirugía. Las mediciones se hicieron con un pie de metro metálico de precisión, con fijador de posición, apoyándose siempre entre los bordes incisales de los incisivos centrales superior e inferior izquierdo. Todas las mediciones fueron hechas por el mismo operador, en número de tres en cada oportunidad, para luego ser promediadas y sometidas a análisis estadístico.

### Fotografía 6

Medición apertura bucal.



**Dolor:** el dolor fue evaluado utilizando dos métodos usados anteriormente en trabajos que han estudiado el dolor post-operatorio en cirugía oral. Uno de ellos es la escala visual análoga ( Oikarinem 1991) y el otro corresponde a la autoevaluación en base a 5 conceptos.

Evaluación en base a una escala visual análoga EVA.

Se solicitó al paciente que evaluara su dolor poniéndole nota en una escala de 0 a 100 considerando 0 como ausencia de dolor y 100 como dolor máximo, en el Instructivo para el paciente en las siguientes oportunidades:

- luego de pasada la anestesia
- a las 20 horas del día de la cirugía
- a las 8 horas del día siguiente.

Evaluación en base a conceptos.

En el 2º control post-operatorio realizado a la semana de la cirugía se solicitó al paciente asignara en el instructivo un concepto para su apreciación de la disminución de su dolor gracias al fármaco usado, conceptos se definieron como:

- Nada: 1
- Un poco: 2
- Bastante: 3
- Casi totalmente: 4
- Totalmente: 5

En base al método EVA, se evaluó el dolor presentado por el paciente dentro de las primeras 24 horas post-operatorias, mientras que por el método de conceptos se evaluó la disminución del dolor post-operatorio a la semana una vez terminado el tratamiento con el fármaco.

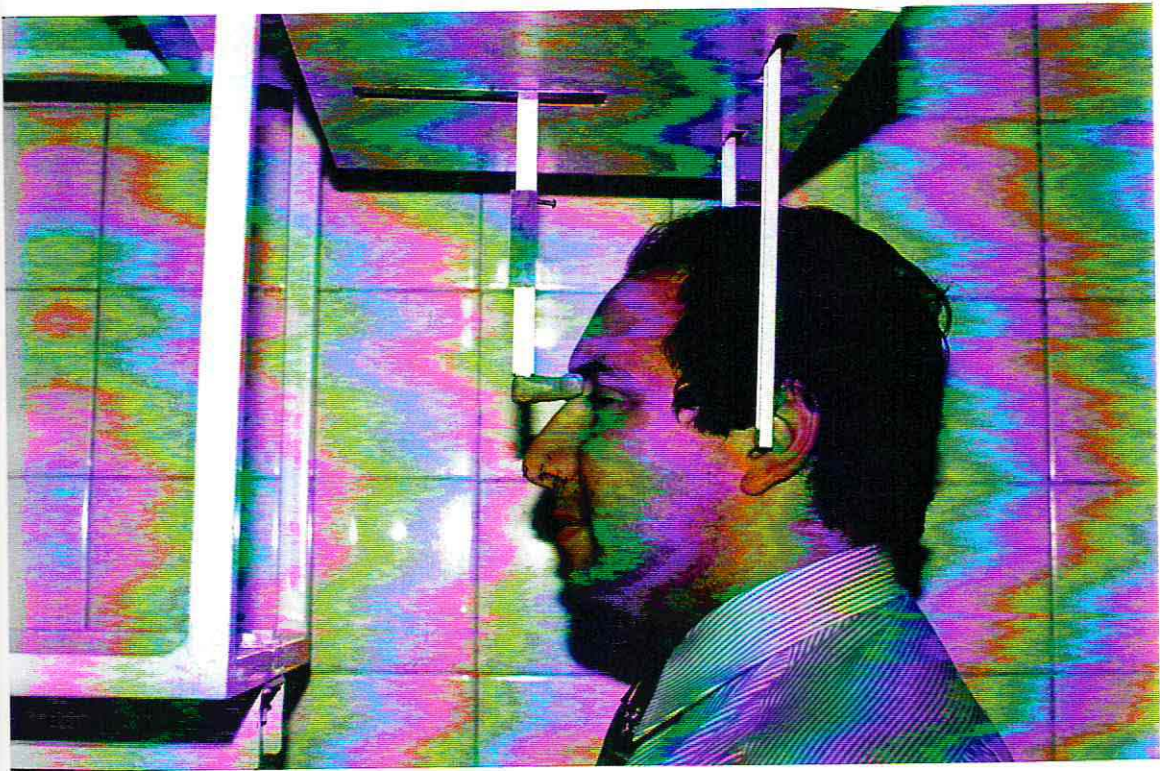
**Edema:** para la medición del edema se utilizó el método fotográfico computacional. Este método ya usado anteriormente ( tesis, 1995) fue modificado en la etapa de traspaso de las fotografías al computador.

**Descripción del método:**

- Para cada cirugía, se hicieron dos registros fotográficos, uno pre-quirúrgico momentos antes de la cirugía y uno post-quirúrgico a las 72 horas. Todas las fotografías fueron tomadas por el mismo operador, un fotógrafo de experiencia, con una cámara Minolta SRT 101 de 35 mm., usando un lente MD50 mm. 1:1,7, un rollo fotográfico Fuji de 100 ASA en colores.
- La distancia foco objeto fue estandarizada usando un cefalostato, el cual fue ajustado a la altura del paciente que

se encontraba descalzo y fijado por tres puntos de apoyo ajustables, individualizables y repetibles para cada paciente. Los puntos de apoyo corresponden a los dos conductos auditivos externos y a la zona más depresible de la nariz a nivel de huesos propios . La cámara se ubica en una parte del cefalostato en forma fija. Al momento del registro, el paciente se encontraba en posición ortoestática, erguida, con los pies juntos, descalzo, con la cabeza fija, asiéndose con las manos en dos zonas del cefalostato para comodidad del paciente, con los ojos cerrados y en posición de contacto dentario.

**Fotografía 7**  
**Cefalostato.**



- Los valores de la posición del fijador nasal del cefalostato, fueron consignados en la ficha de cada paciente. Al tomar la fotografía registrando el post-operatorio, estos datos fueron usados para reproducir la posición del registro pre-operatorio.

**Fotografía 8**

**Registro fotográfico pre y post-operatorio de pacientes.**



- Cada fotografía fue identificada y numerada para su análisis, todas reveladas con un aumento de 10 veces y tratadas de la siguiente manera para el cálculo de las áreas:

#### Equipo utilizado:

- 1.- Scanner Color Apple de pagina completa, configurado en 80 dpi (puntos por pulgada), 18 colores de escala de grises.
- 2.- Computador Apple Performa 630.
- 3.- Software PhotoShop 3.0 para tratamiento fotográfico de imágenes gráficas.
- 4.- Software DIRECTOR 4.04 utilizado para la creación de softwares Multimedios que permiten alta resolución gráfica e interpretación de medios de sonido, audio y video; que emplea Lingo como lenguaje de programación para la integración de éstos.

#### Descripción de lo realizado:

Se utilizó el Scanner para digitalizar las fotografías enumeradas previamente.

Se dibujó en forma manual por el mismo operador, el área que se desea estudiar, sobre la imagen escaneada, posteriormente este nuevo dibujo es grabado como un archivo de tipo TEXTO por PhotoShop. Se consideró para estos efectos la línea proyectada entre el nacimiento del lóbulo de ambos oídos y el contorno de la cara bajo ésta. Para procesos de cálculo se emplea el color negro.

Se confeccionó un programa que permite leer los caracteres de TEXTO anteriormente dibujados; que identifica sólo los colores distintos del blanco vinculados con letras de ASCII, lo cual permite contarlos como letras.

Explicación: los colores pueden ser representados por números, y éstos a su vez por letras de ASCII. El programa realiza la lectura de las letras, las convierte en números y así puede identificar los colores para contarlos.

Se ha considerado un "pixel" como la mínima unidad de área que es un punto en la pantalla de un monitor.

**OBSERVACION:**

El tiempo medio para el cálculo del área, de cada fotografía es de 18 minutos.

Para la realización del trabajo, no se ha cambiado ningún factor, ya que cualquier variación en los instrumentos de medición puede arrastrar errores.

Por medio de este proceso se obtuvo para cada fotografía un valor de área en cantidades de Píxeles, para poder posteriormente realizar el análisis estadístico del área antes/después de la cirugía como índice del Edema post-quirúrgico.

**Registro de datos:**

- todos los datos fueron consignados en una ficha diseñada especialmente para nuestro estudio (ver anexos).

## ***Estudio Experimental***

Para el análisis estadístico se aplicó dos **test no paramétricos**, dado que el estudio clínico desea detectar si existe diferencias significativas en la efectividad terapéutica de dos medicamentos ( Nimesulide, Ibuprofeno ), comparándolo además con un un grupo control al cual se le administró un placebo. Esto implica que contamos con dos poblaciones, una independiente y la otra dependiente.

Dependiente, es el caso de aquellos pacientes que recibieron Nimesulide en una de las intervenciones e Ibuprofeno en la otra. Es decir le fue aplicado dos medicamentos a un mismo paciente.

En este caso, debido a que trabajamos con una población dependiente el test que mejor detecta la existencia de diferencias en la efectividad terapéutica es el test de Fridman al 95% de confianza.

Independiente, es el caso del grupo que recibió placebo en una de las intervenciones y Nimesulide o Ibuprofeno en la otra. Es decir comparo la efectividad terapéutica entre dos grupos de pacientes diferentes.

En este caso en que trabajamos con poblaciones independientes el test que mejor detecta diferencias entre la efectividad terapéutica es el test de Mann-Whiney, al 95% de confianza.

**TABLA I**

Mediciones del Estudio Clínico al aumento Área Post-Operatoría.

**Pacientes a los cuales fue administrado Nimesulide e Ibuprofeno.**

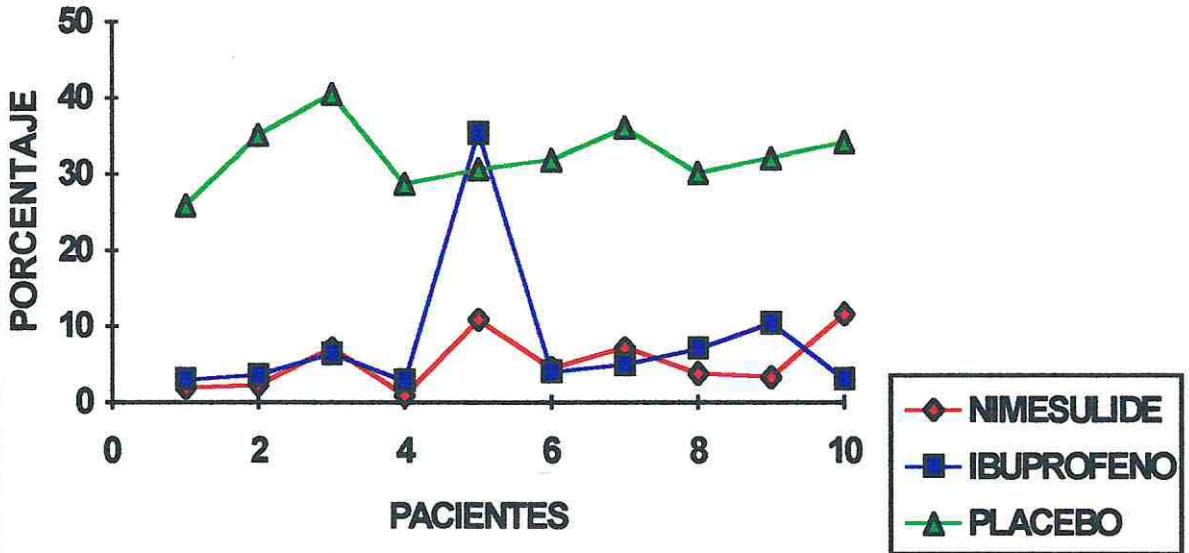
Paciente	Nimesulide			Ibuprofeno		
	Pre	Post	Aumento %	Pre	Post	Aumento %
1	14629	14910	1,92084	14592	15024	2.96053
2	15887	16246	2,25971	15887	16455	3.57525
3	13390	13618	7,10019	14345	15259	6.37156
4	10751	10849	0,91154	13046	13405	2.75180
5	11943	13239	10,85154	10850	14692	35.41014
6	13429	14029	4,46794	10126	10524	3.93048
7	11098	11895	7,18147	10737	11262	4.88963
8	15848	16449	3,79228	12409	13274	6.97075
9	9884	10214	3,33873	12315	12582	10.41170
10	13751	15340	11,55552	11928	14006	3.00585

**Pacientes a los cuales les fue administrado un Placebo.**

Paciente	Placebo		Aumento %
	Pre	Post	
1	11602	14602	25.85761
2	12950	17498	35.11970
3	12500	17558	40.46400
4	11953	15379	28.66226
5	13768	17975	30.55637
6	13686	18046	31.85737
7	16191	22014	35.93923
8	13198	17163	30.04243
9	13892	18343	32.04002
10	14427	19352	34.13738

**Gráfico 1**

Aumento Porcentual del Área Post-Operatoria, Administrando tres medicamentos

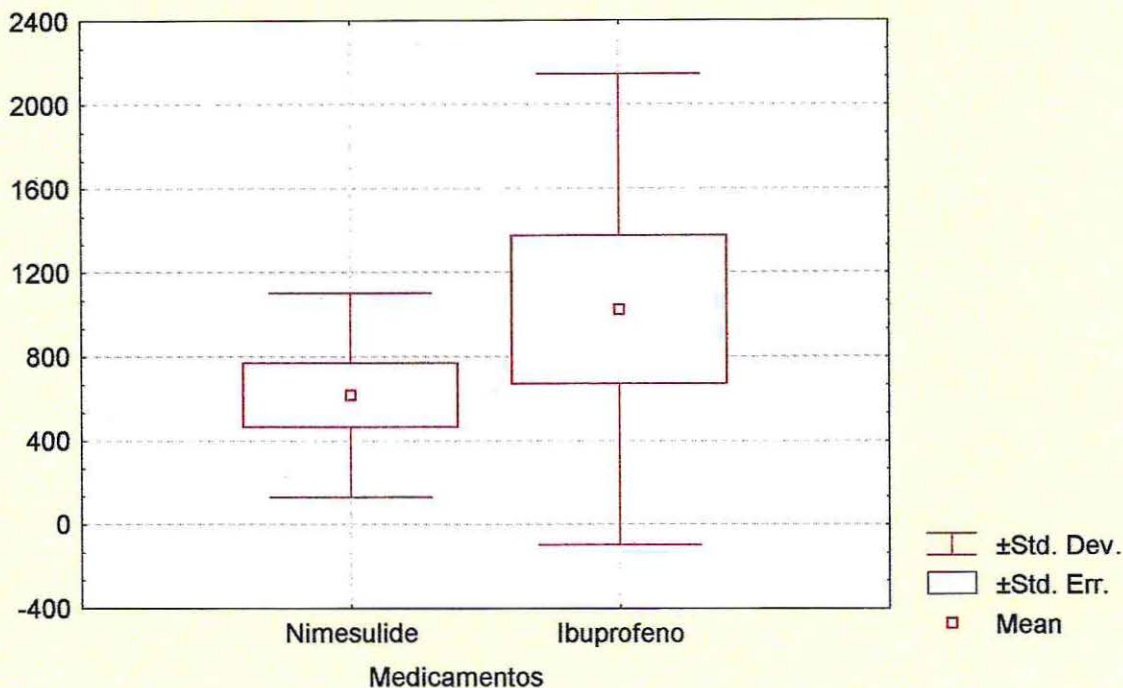


## COMPARACIÓN I : Área

Mediciones del Estudio Clínico.

Aumento del área post - operatoria en pacientes que recibieron Nimesulide e Ibuprofeno.

Area?



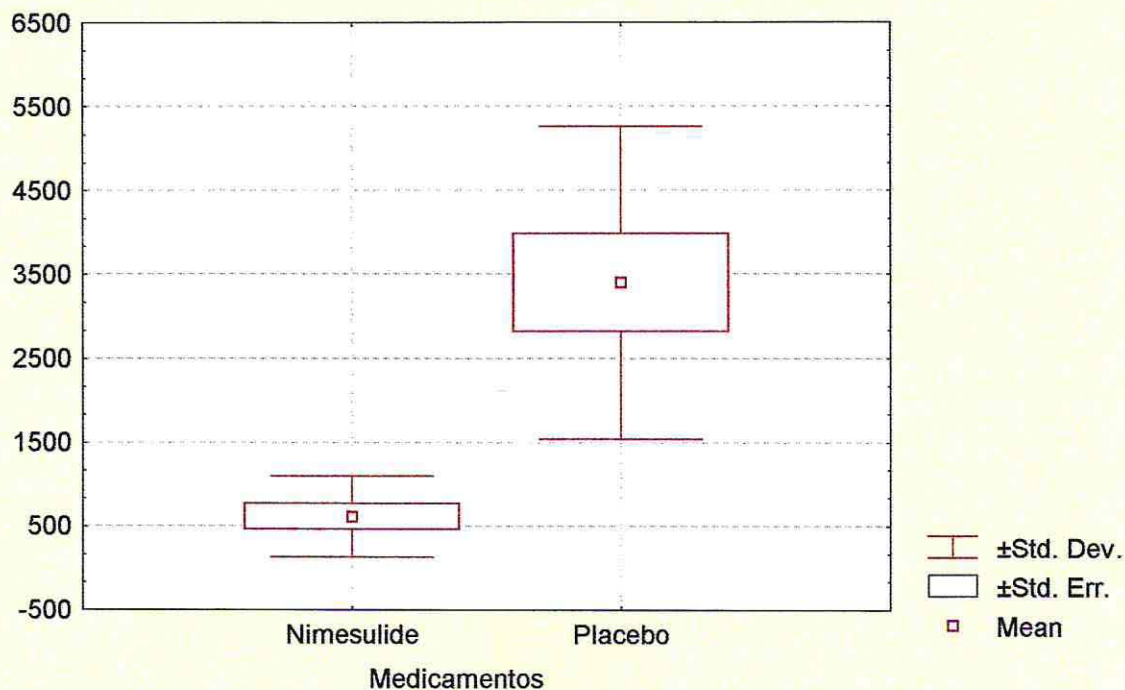
## ANÁLISIS

Los datos nos entregan evidencia suficiente para afirmar que no existen diferencias significativas en la efectividad terapéutica en el aumento del área de aquellos pacientes que recibieron Nimesulide e Ibuprofeno. (  $p = .20591$  )

## COMPARACIÓN I : Área

Mediciones del Estudio Clínico.

Aumento del área post - operatoria entre pacientes que recibieron Nimesulide y Placebo.



## ANÁLISIS

Los datos nos entregan evidencia suficiente para afirmar que existen diferencias significativas en la efectividad terapéutica en el aumento del área de aquellos pacientes que recibieron Nimesulide e Placebo. ( $p = 0.001500$ ).

Demostrando que aquellos pacientes que recibieron Nimesulide experimentaron un menor aumento de área .



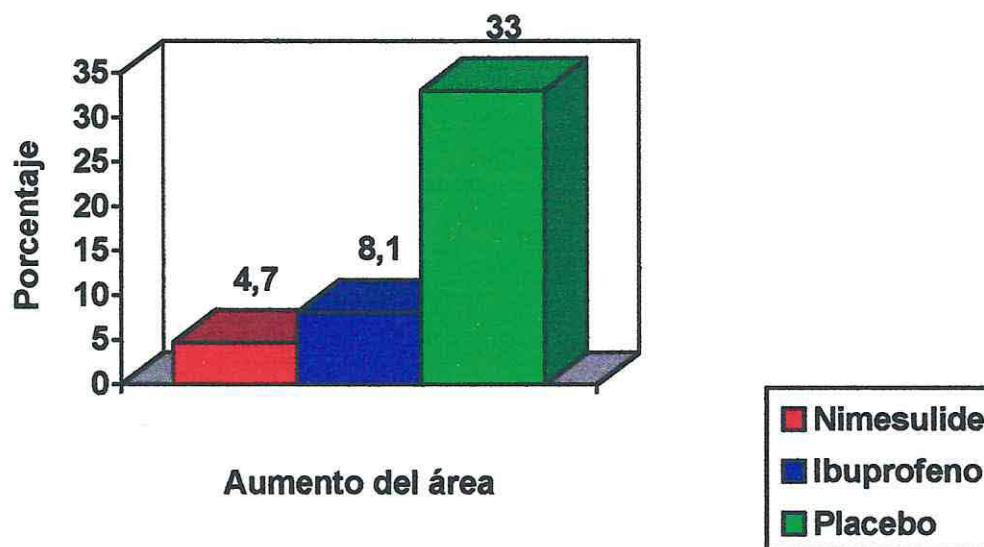
## TABLA II

Área Post-Operatoria del grupo de pacientes sometidos al Estudio Clínico

	Aumento Porcentual
Nimesulide	4.7
Ibuprofeno	8.1
Placebo	33.0

## Gráfico 2

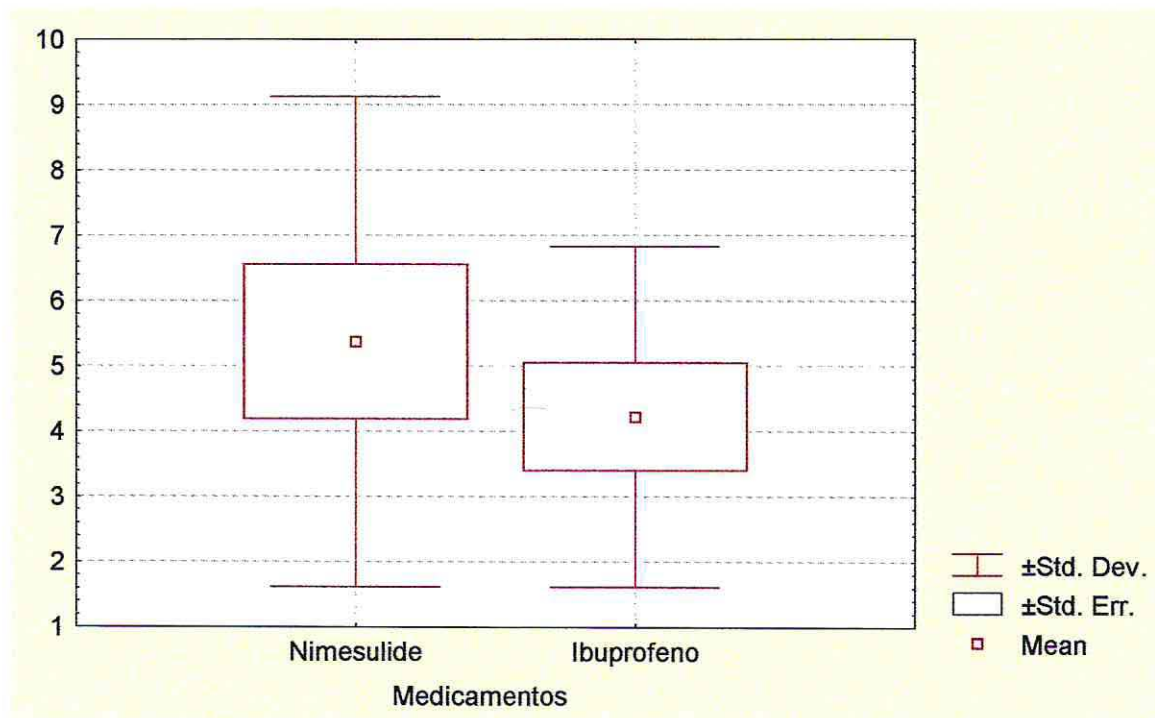
Aumento porcentual del área



## COMPARACIÓN II : Apertura bucal

Mediciones del Estudio Clínico.

Disminución en la apertura bucal post - operatoria en pacientes que recibieron Nimesulide e Ibuprofeno.



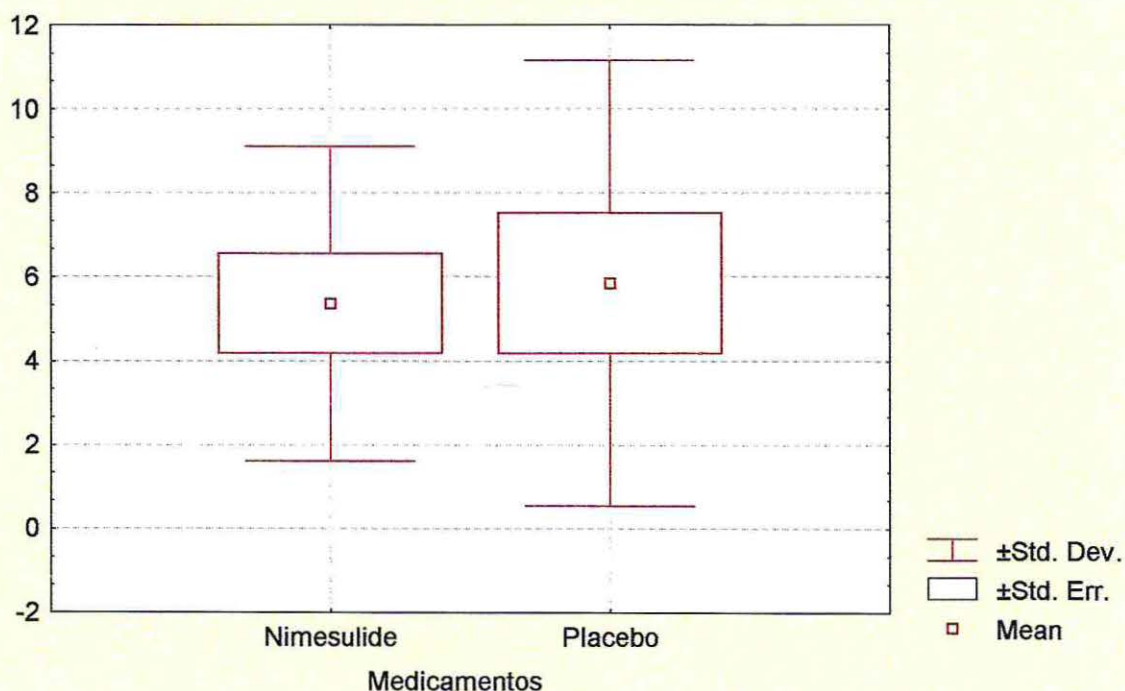
## ANÁLISIS

Los datos nos entregan evidencia suficiente para afirmar que no existen diferencias significativas en la efectividad terapéutica en la disminución de la apertura bucal de aquellos pacientes que recibieron Nimesulide e Ibuprofeno. ( $p = 0.20591$ ).

## COMPARACIÓN II : Apertura bucal

Mediciones del Estudio Clínico.

Disminución en la apertura bucal post-operatoria entre pacientes que recibieron Nimesulide y Placebo.



## ANÁLISIS

Los datos nos entregan evidencia suficiente para afirmar que no existen diferencias significativas en la efectividad terapéutica en la disminución de la apertura bucal de aquellos pacientes que recibieron Nimesulide y Placebo. ( $p = 0.969850$ ).

**TABLA III**

Mediciones del Estudio Clínico Disminución en la apertura bucal, Administrando tres medicamentos.

**Pacientes a los cuales fue administrado Nimesulide e Ibuprofeno.**

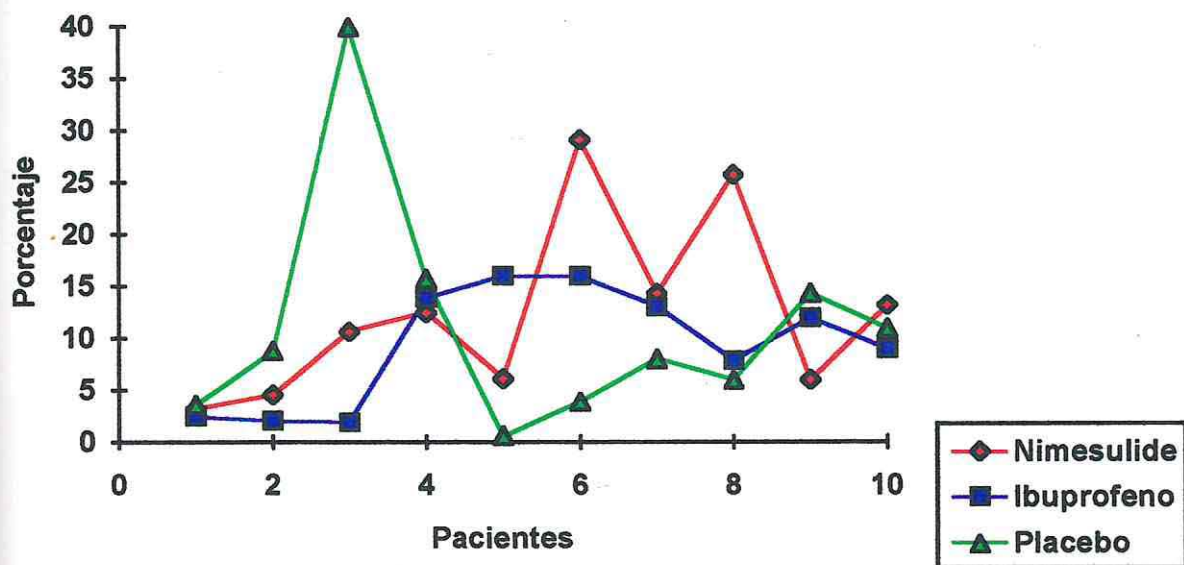
Paciente	Nimesulide			Ibuprofeno		
	Pre	Post	Disminución %	Pre	Post	Disminución %
1	40.6	39.3	3.20197	41.6	40.6	2.40385
2	50.3	48.0	4.57256	49.6	48.6	2.01613
3	44.0	39.3	10.68182	37.0	36.3	1.89190
4	27.0	24.0	12.50000	36.0	31.0	13.88889
5	32.3	30.3	6.19195	50.0	42.0	16.00000
6	37.1	26.3	29.11051	42.0	35.3	15.95238
7	49.0	42.0	14.28571	46.0	40.0	13.04348
8	46.6	34.6	25.75107	41.0	37.8	7.80488
9	50.0	47.0	6.00000	48.0	42.3	11.87500
10	55.6	48.3	13.12950	56.0	51.0	8.92857

**Pacientes a los cuales fue administrado un Placebo**

Paciente	Placebo		Disminución %
	Pre	Post	
1	47.3	45.6	3.59408
2	45.6	41.6	8.77193
3	46.6	28.0	39.91416
4	45.8	38.6	15.72052
5	51.3	51.0	0.58480
6	51.3	49.3	3.89863
7	50.0	46.0	8.00000
8	50.0	47.0	6.00000
9	63.0	54.0	14.28571
10	46.0	41.0	10.86957

**Gráfico 3**

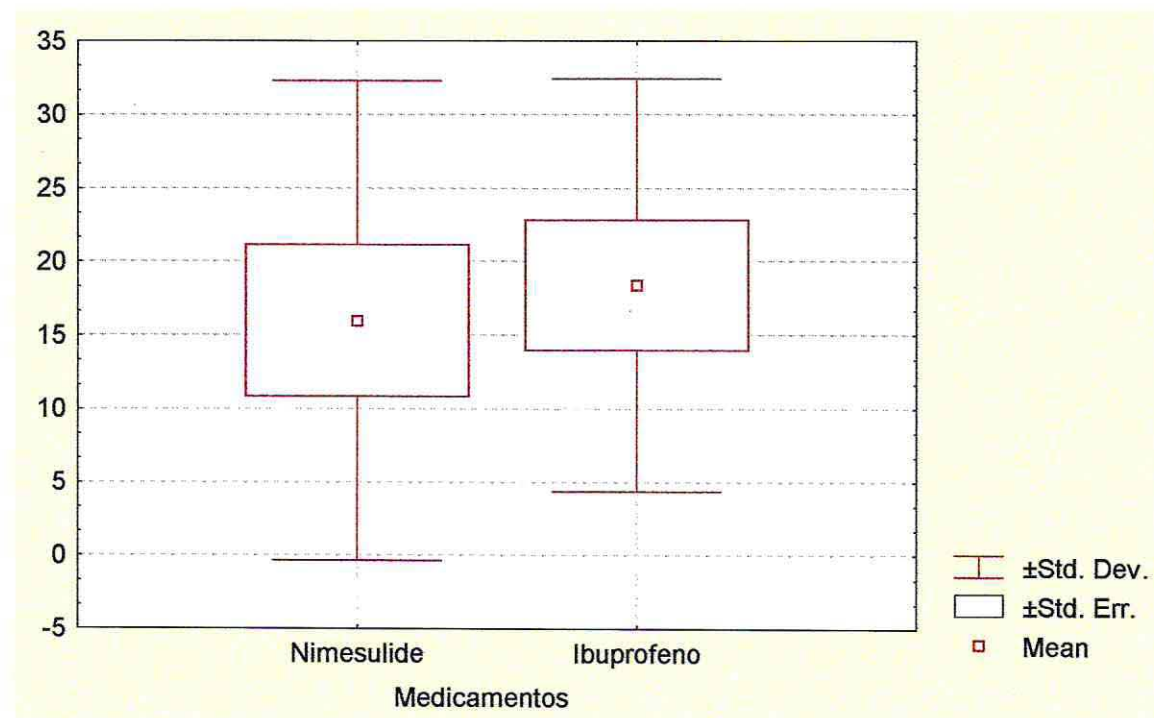
Disminución porcentual en la apertura bucal



## COMPARACIÓN III : Dolor

Mediciones del Estudio Clínico.

Evaluación del dolor post - operatoria después del primer control en pacientes que recibieron Nimesulide e Ibuprofeno.



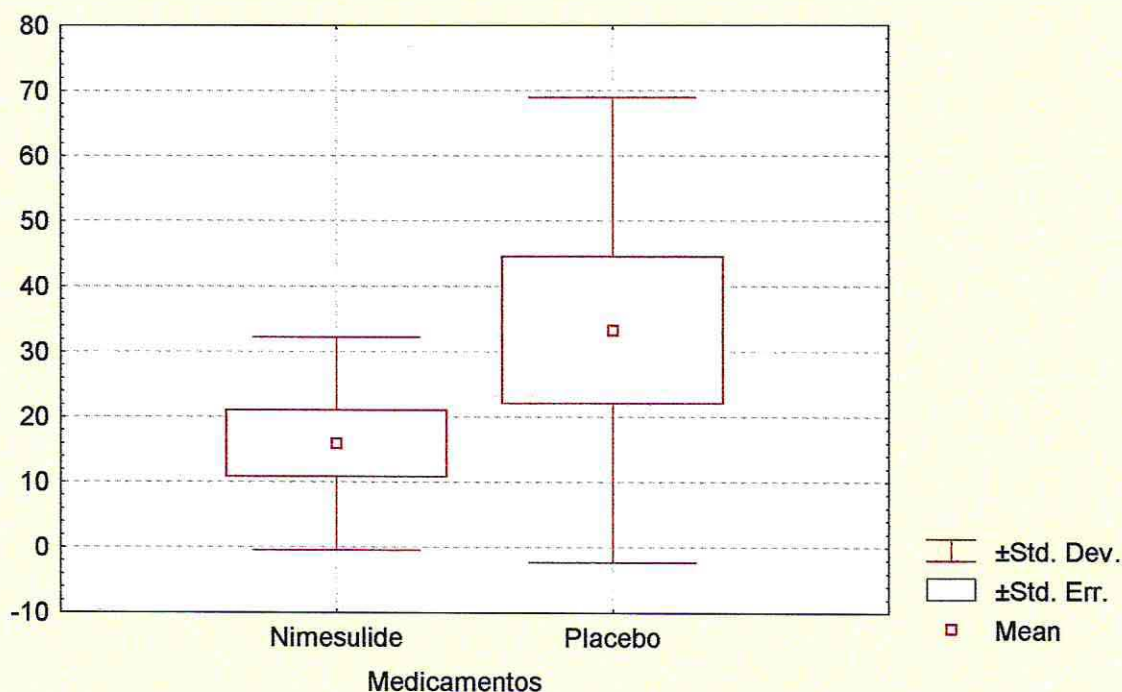
## ANÁLISIS

Los datos nos entregan evidencia suficiente para afirmar que no existen diferencias significativas en la efectividad terapéutica en el nivel de dolor de aquellos pacientes que recibieron Nimesulide e Ibuprofeno. ( $p = 0.31732$ ).

## COMPARACIÓN III : Dolor

Mediciones del Estudio Clínico.

Evaluación del dolor post-operatoria después del primer control entre pacientes que recibieron Nimesulide y Placebo.



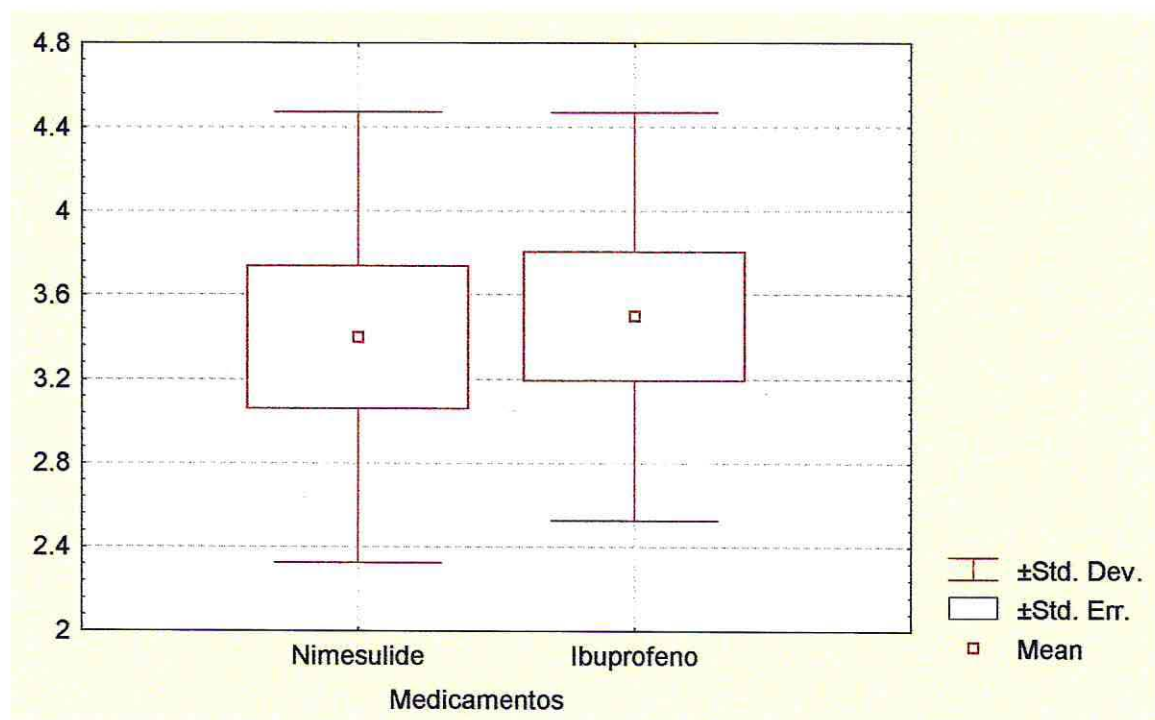
## ANÁLISIS

Los datos nos entregan evidencia suficiente para afirmar que no existen diferencias significativas en la efectividad terapéutica en el nivel de dolor de aquellos pacientes que recibieron Nimesulide y Placebo. ( $p = 0.226485$ ).

## COMPARACIÓN III : Dolor

Mediciones del Estudio Clínico.

Evaluación del dolor post - operatoria después del segundo control en pacientes que recibieron Nimesulide e Ibuprofeno.



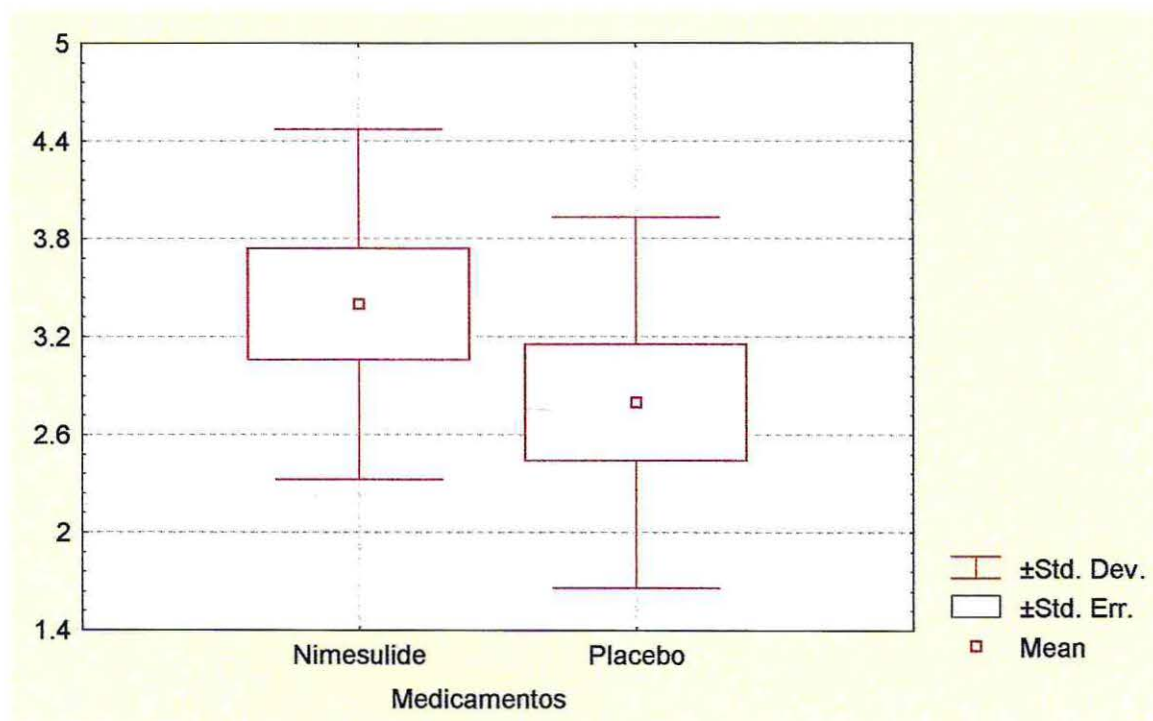
## ANÁLISIS

Los datos nos entregan evidencia suficiente para afirmar que no existen diferencias significativas en la efectividad terapéutica en el nivel de dolor de aquellos pacientes que recibieron Nimesulide e Ibuprofeno. ( $p = 0.65472$ ).

### COMPARACIÓN III : Dolor

Mediciones del Estudio Clínico.

Evaluación del dolor post-operatoria después del segundo control entre pacientes que recibieron Nimesulide y Placebo.



### ANÁLISIS

Los datos nos entregan evidencia suficiente para afirmar que no existen diferencias significativas en la efectividad terapéutica en el nivel de dolor de aquellos pacientes que recibieron Nimesulide y Placebo. ( $p = 0.213533$ ).

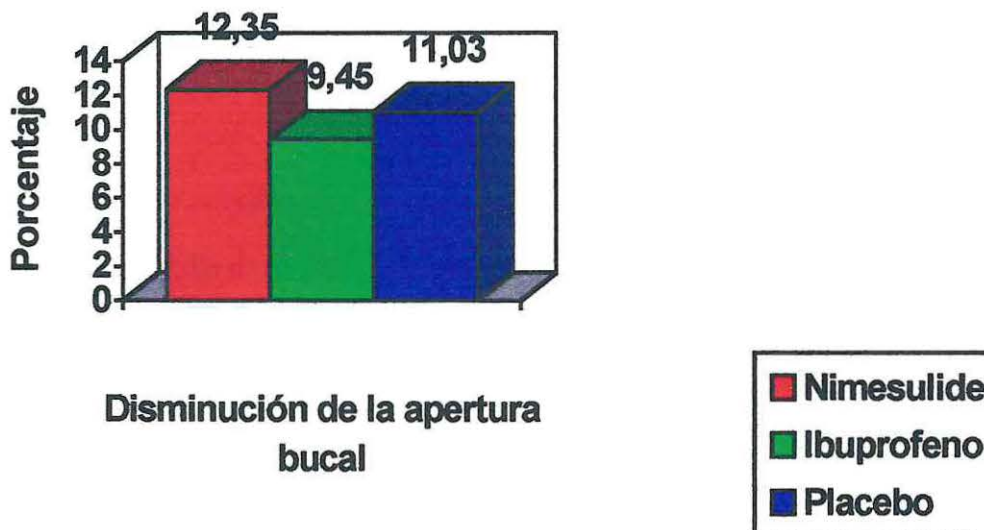
**Tabla IV**

Disminución porcentual en la apertura bucal

	<b>Disminución</b>
	<b>%</b>
Nimesulide	12,35
Ibuprofeno	9,45
Placebo	11,03

**Gráfico 4**

Disminución porcentual de la apertura bucal



**TABLA V**

Mediciones del Estudio Clínico

Evaluación del dolor en una escala del 1-100 en tres instancias

**Pacientes a los cuales fue administrado Nimesulide e Ibuprofeno.**

PACIENTE	Nimesulide			Promedio	Ibuprofeno			Promedio
	1	2	3		1	2	3	
1	40	45	50	45.0	30	35	20	28.3
2	7	3	1	3.7	20	10	1	10.3
3	30	40	50	40.0	30	40	50	40.0
4	3	2	2	2.3	1	3	4	2.7
5	35	0	0	11.7	45	50	20	38.3
6	30	20	25	25.0	20	15	10	15.0
7	1	1	1	1.0	5	10	20	11.7
8	1	1	1	1.0	10	15	5	10.0
9	20	25	20	21.7	35	30	15	26.7
10	10	10	5	8.3	1	1	1	1.0

- 1 : Luego de pasada la anestesia
- 2 : A las 20 horas del día de la cirugía
- 3 : A las 8 horas de la mañana siguiente de la cirugía



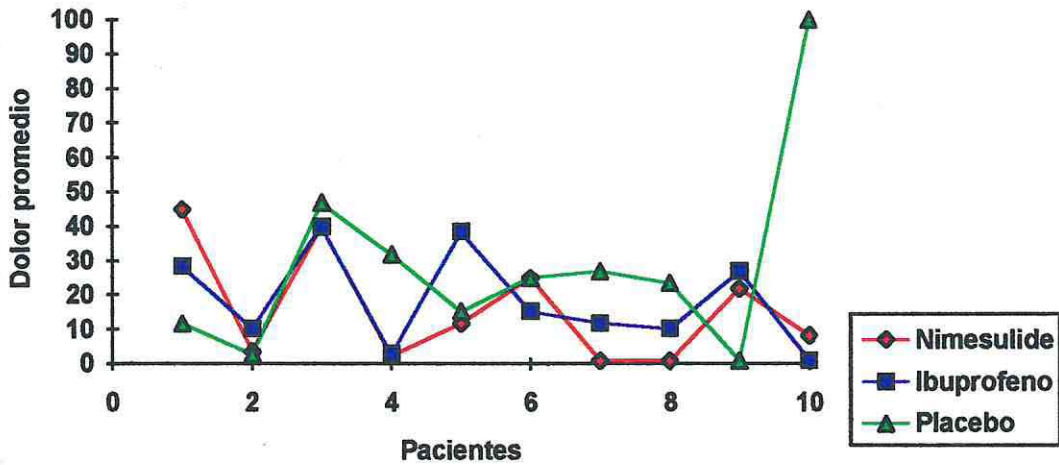
### Pacientes a los cuales fue administrado Placebo

PACIENTE	Placebo			Promedio
	1	2	3	
1	10	15	10	11.2
2	5	3	1	3.0
3	50	50	40	46.7
4	40	40	15	31.7
5	20	15	10	15.0
6	40	20	15	21.7
7	30	50	0	26.7
8	20	30	20	23.3
9	1	1	1	3.0
10	100	100	100	100

- 1 : Luego de pasada la anestesia
- 2 : A las 20 horas del día de la cirugía
- 3 : A las 8 horas de la mañana siguiente de la cirugía

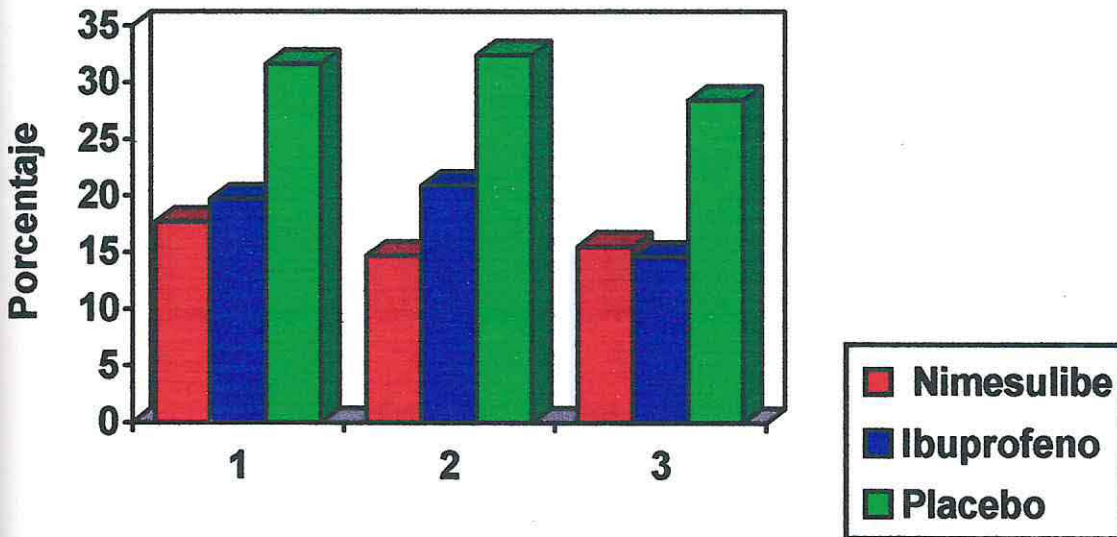
**Gráfico 5**

Evaluación del promedio del dolor en una escala del 1-100 en tres instancias



**Gráfico 5.1**

Evaluación del dolor promedio en cada una de las instancias según medicamento ingerido



**Tabla VI**

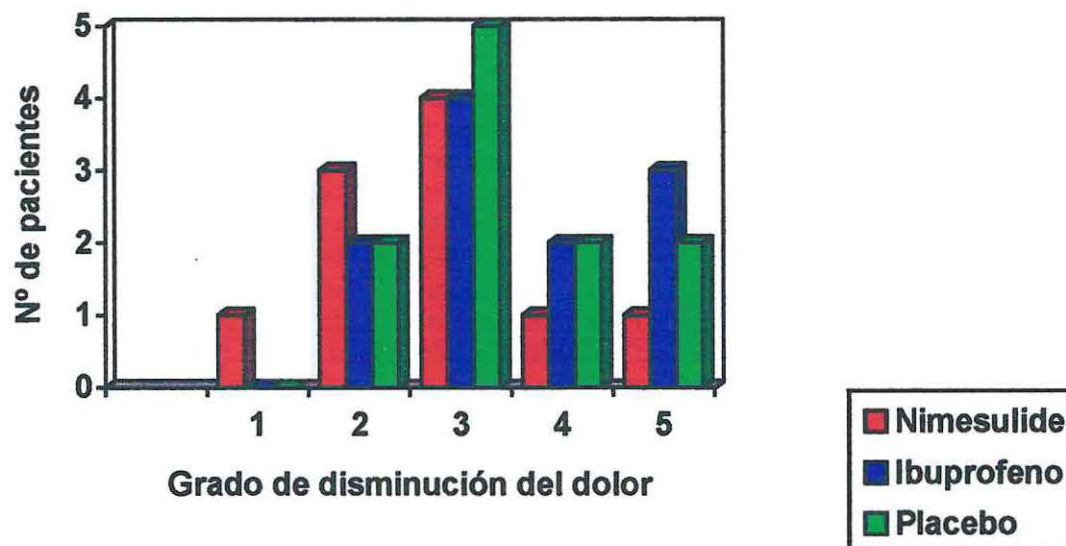
Mediciones del Estudio Clínico

Disminución del dolor en cinco categorías al cabo de una semana

Disminución del Dolor	N° Pacientes		
	Nimesulide	Ibuprofeno	Placebo
Nada	1	0	0
Un Poco	3	2	2
Bastante	4	4	5
Casi Total	1	2	2
Total	1	3	2

**Gráfico 6**

Disminución del dolor en cinco categorías al cabo de una semana



## DISCUSION

Este estudio fue diseñado para evaluar el Nimesulide v/s Ibuprofeno y un placebo en su acción analgésica y antiinflamatoria en el post-operatorio de cirugía de terceros molares incluidos o semiincluidos impactados; los parámetros considerados fueron: el dolor, la impotencia funcional (Trismus) y el edema post-quirúrgico, éstos, pueden entregar una visión global de lo que se desea estudiar ya que valoran fenómenos frecuentemente asociados al post-operatorio de la cirugía de terceros molares.

El Nimesulide es un fármaco de reciente aparición, su mecanismo de acción distinto al de los AINEs tradicionales ha sido extensamente estudiado y continúa siendo investigado (Bevilacqua y Magni 1993; Perucca 1993; Facino y cols. 1993; Olive y Rey 1993; Velo 1991). Su aplicación clínica también a sido estudiada, mostrando ser al menos equivalente a otros AINEs de uso corriente en el post-operatorio de cirugía periodontal ( Ragot y cols. 1993 ). Pocos estudios, sin embargo, han sido aplicados al Nimesulide en la cirugía para exodoncia de terceros molares impactados, dos de ellos, encontraron a Nimesulide capaz de controlar el dolor post-operatorio, sin evaluar Edema ni Trismus ( Ragot y cols. 1993; Ferrari y cols, 1993 ). Arancibia y cols. en 1995 evaluaron comparativamente Nimesulide y Piroxicam en la reducción de Edema, Dolor y Trismus post-exodoncia de terceros molares, no encontrando diferencias significativas entre ambos fármacos.

La medición de Trismus fue hecha mediante un método objetivo y eficaz, midiendo la apertura bucal pre y post operatoria de cada paciente, este parámetro ya utilizado, ha mostrado ser adecuado en este tipo de evaluación( Amín 1983; Donoso y col. 1993; Arancibia y col. 1995; Schultze-Mosgau 1995). Introdujimos, en nuestro estudio, el uso del Pie de Metro para estandarizar más la medición.

Nuestros resultados, no muestran diferencias significativas entre Nimesulide con Ibuprofeno, ni con el placebo, que muestra sí una tendencia a originar más trismus. Uno de los factores que influyó para este resultado es que la apertura bucal de cada paciente está influenciada por factores subjetivos como dolor y malestar para cada paciente.

La medición del dolor es difícil, por tratarse de un síntoma, los métodos usados para valorarlo incluyen:

- la autoevaluación mediante Escala Visual Análoga, o asignando un valor numérico al dolor ( Oikarinem 1991; Schultze-Mosgau y col. 1995; Ferrari y cols. 1993 ).
- la autoevaluación mediante conceptos que expresan la intensidad del dolor en un momento, o el grado de alivio del dolor gracias al fármaco usado ( Amín y col. 1983; Ragot y col. 1993; Forbes y col. 1991; Carstens 1987 ).
- el número de unidades de un analgésico tomados por el paciente durante el post-operatorio ( Donoso y col. 1993;

Arancibia y col. 1995 ).

Para este estudio se usaron dos métodos: una escala visual análoga, para evaluar el dolor en los primeras horas post-operatorias y una evaluación del alivio del dolor gracias al fármaco usado, hecha a la semana de la cirugía.

Los resultados no muestran diferencias significativas entre Nimesulide v/s Ibuprofeno, ni entre éstos y el placebo, sin embargo, es clara la tendencia del placebo a ser menos efectivo en el control del dolor.

En la medición del Edema post-quirúrgico, hay antecedentes de varios sistemas usados, algunos tienen la ventaja de poder medir el contorno facial en tres dimensiones y de proporcionar datos fácilmente reproducibles y con un mínimo de error, como el Pletismógrafo Facial y el CM-Scan ( Milles y cols. 1985; Sindet-Petersen y cols. 1989 ), sistemas estos, de alto costo y complejidad, al igual que el ultrasonido, usado para valorar la inflamación de la mejilla en el post-operatorio ( Schultze-Mosgau 1995 ).

Otros métodos más simples, pero eficaces incluyen la medición manual de la zona en forma vertical y horizontal tomando para ello distintos puntos anatómicos faciales. ( Costerns y cols. 1987; Amín y cols. 1983 ). En nuestro estudio utilizamos un sistema fotográfico-computacional usado satisfactoriamente en 1993 por Donoso y cols. y mejorado en 1995 por Arancibia y cols. mediante el uso de un cefalostato que permite estandarizar los registros fotográficos. Este sistema tiene la desventaja de proporcionar una imagen plana de sólo dos dimensiones, lo que impide la real cuantificación del Edema, pero permite sí, la estandarización y comparación de los datos obtenidos. A este sistema introdujimos una variación al incorporar un Scanner para traspasar las imágenes fotográficas al computador.

Los resultados muestran al Nimesulide efectivo en el tratamiento de la inflamación, siendo similar al Ibuprofeno en su acción, y mostrando diferencias significativas con el placebo.

Es importante destacar que para el paciente el valor del tratamiento con Nimesulide es cuatro veces mayor que con Ibuprofeno. Esto basándose en un valor promedio del mercado al mes de Octubre de 1996.

## CONCLUSIONES

\* Para este estudio, no existe diferencia significativa entre nimesulide e ibuprofeno en la disminución del dolor postoperatorio luego de la exodoncia de terceros molares inferiores.

\* Para este estudio, no existe diferencia significativa entre nimesulide e ibuprofeno en la disminución de la magnitud del trismus producido post-quirúrgicamente a la exodoncia de terceros molares inferiores.

\* Este estudio no muestra diferencia significativa entre Nimesulide e Ibuprofeno, en la disminución del edema producido dentro de las 72 horas post-quirúrgicas a la exodoncia de terceros molares.

\* Concluimos basados en los resultados anteriores, que no existe diferencia estadísticamente significativa en el efecto terapéutico de ambos fármacos. Lo que si se puede destacar es una tendencia del fármaco Nimesulide a dar un mejor resultado en su efecto analgesico y antiinflamatorio.

\* No existe diferencia significativa en la disminución de la magnitud del trismus entre Nimesulide y el Placebo.

\* No existe diferencia significativa entre Nimesulide y el Placebo en la disminución del dolor post-operatorio.

\* Existe una diferencia significativa entre Nimesulide y el Placebo en la disminución del edema post-operatorio.

\* EL Nimesulide de 100 mgrs. presenta en este estudio, una actividad analgésica y antiinflamatoria comparable con aquella lograda con Ibuprofeno de 600 mgrs., mostrando a Nimesulide como una buena alternativa para ser usado en este tipo de tratamiento.

\* No se observaron efectos adversos gastrointestinales durante el estudio en ninguno de los grupos.

## SUGERENCIAS

En la realización de nuestro seminario se siguió la línea de estudio de dos seminarios anteriores (1993 y 1995) realizados en nuestra facultad. Las mejoras hechas por el seminario de 1995 fueron mantenidas, esto en cuanto a la estandarización de los registros fotográficos; La sugerencia de utilizar el sistema Auto-cad 12 con un video para el traspaso inmediato de las imágenes al computador, no fue posible llevarla a la práctica por la implementación requerida y la necesidad de una persona que conozca el manejo de este tipo de sistema, usamos en cambio el sistema de escaneo de las fotografías el cual, da un excelente resultado toda vez que se han estandarizado adecuadamente todos los pasos previos.

La tendencia mostrada por el Nimesulide a una mayor eficacia en sus efectos terapéuticos, nos hace pensar, que un estudio con una muestra de tamaño adecuada validaría estadísticamente esta tendencia apreciada tanto en nuestro seminario, como en el de 1995.

La magnitud del edema observado en los pacientes, no fue la mayor que éstos tuvieron, esto se debió al tiempo determinado para el primer control postoperatorio, sugerimos el primer control a las 36 hrs. post-exodoncia.

La forma de plantear a los pacientes su participación en el estudio, para lograr su total cooperación en el sentido de no usar otros fármacos, es imprescindible en este tipo de trabajos.

**RESUMEN**

El propósito de esta Tesis es evaluar la actividad analgésica y antiinflamatoria del Nimesulide comparado con el Ibuprofeno y con un placebo, post-quirúrgico a la exodoncia de terceros molares inferiores incluidos o semiincluidos, ambos impactados. Para esto se hizo un estudio clínico doble ciego, usando Nimesulide de 100 mgrs., Ibuprofeno de 600 mgrs. y un placebo, administrados pre y post-quirúrgicamente, y evaluando su eficacia en el tratamiento del dolor, edema y trismus postoperatorio.

Tanto la evaluación inicial del dolor (primeras horas post-quirúrgicas) hecha mediante una Escala Visual Análoga, como la reducción del dolor a la semana postoperatoria, hecha mediante conceptos codificados, no muestran diferencias significativas entre Nimesulide e Ibuprofeno, y tampoco de éstos respecto al placebo, aunque fue clara la tendencia de este último a ser menos efectivo.

La evaluación del trismus, se realizó determinando la reducción de la apertura bucal en el post-quirúrgico y los resultados muestran que no existen diferencias significativas entre Nimesulide e Ibuprofeno, siendo similares sus efectos sobre el trismus postoperatorio ( $P=0,206$ ), ni tampoco entre Nimesulide y el placebo ( $P=0,968$ ), existiendo sí, una tendencia del placebo a originar más trismus que Nimesulide e Ibuprofeno.

La medición del edema, se hizo usando un método fotográfico computacional, determinando el incremento de área en el contorno facial post-quirúrgico, los resultados mostraron que: no existen diferencias significativas entre Nimesulide e Ibuprofeno ( $P=0,20591$ ), pero sí una tendencia a la mejor acción del Nimesulide; sí existe una diferencia significativa entre Nimesulide y el placebo ( $P=0,001$ ).

De nuestros resultados concluimos que el Nimesulide de 100 mgrs., es una alternativa tan efectiva como el Ibuprofeno de 600 mgrs. para el tratamiento del dolor y la inflamación y que el Nimesulide es claramente más efectivo que un placebo en su acción antiinflamatoria.

## BIBLIOGRAFIA

\* Amín, M.M; Laskin, D.M. ( 1983 ): Prophylactic use of inthometacin for prevention of postsurgical complications after removal of impacted third molars. Oral surg oral medic oral patol, 55: 448-451.

\* Andrés Bello Editores ( 1991 ). En: Vademecum: Farmacológico terapéutico. 3ra. ed., Santiago: Andrés Bello, pp. 412-415.

\* Aprile, H. ( 1971 ), Linfáticos. En: Anatomía Odontológica, P. García. Ed. El Ateneo. p. 163.

\* Arancibia, L; Hernández, E; San Martín, L. ( 1995 ) En: Evaluación comparativa de nimesulide y piroxicam en la reducción de edema, dolor y trismus post-exodoncia de terceros molares. Seminario de Tesis, U. de Valpo. pp. 33-51.

\* Bevilacqua, M; Magni, E. ( 1993 ): Recent contributions to knowledge of the mechanism of action of nimesulide. Drugs 46 ( suppl. I ): 40-47.

\* Ceserani, R; Carboni, L; Germini, M; Mainardi, P; Passoni, A. ( 1993 ): Antipyretic and platelet antiafregating effects of nimesulide. Drugs 46 ( Suppl. I ): 48-51.

\* Carstens, M; Ligueros, O; Lobo, R; Paluz, M; Gallardo, F. ( 1987 ): Estudio comparativo doble ciego de la actividad analgésica y antiinflamatoria de la glucametacina, aspirina y placebo en cirugía oral. Odontología Chilena, 35: 31-39.

\* Donoso, L; Orrico, L; Richa, R. ( 1993 ) En: Evaluación comparativa de acemetacina y piroxicam en la reducción de edma, dolor y trismus post-quirúrgico a la extracción de terceros molares. Seminario de Tesis, U. de Valpo. pp. 35-50.

\* Facino, M; Carini, M; Aldini, G. ( 1993 ): Antioxidant activity of nimesulide and its main metabolites. Drugs 46 ( Suppl. I ): 15-21.

\* Ferrari, G; Zanetti, U; Scavini, D; Rossi, D; Scaricabarozzi, I. ( 1993 ): A controlled clinical study of the efficacy and tolerability of nimesulide v/s naproxen in maxillo-facial surgery, Drugs 46 ( Suppl. I ): 171-173.

\* Forbes, J.A; Beaver, W.T; Jones, K.F; Kehm, C.J; Smith, J.W. ( 1991 ) Effect of caffeine on ibuprofen analgesia in post-operative oral surgery pain. Cin Pharmacol Ther, 49: 674-684.

\* Formulario Nacional de Medicamentos. ( 1993 ) 7: 61-65.

\* Laskin, D.M. ( 1988 ) En: Escisión de dientes no erupcionados y retenidos: odontectomía. Cirugía bucal y maxilofacial. Editorial Medica Panamericana. Bs. As. pp: 58-66; 85-87; 89-90.

\* Miles, M; Desjardins, P.J; Pawel, H.E. ( 1985 ): The facial plethysmograph: a new instrument to measure facial swelling volumetrically. J. OralMaxillofac. Surg. 43: 346-352.

\* Oikarinem, K. ( 1991 ): Postoperative pain after mandibular third-molar surgery. Acta Odontológica Escandinava, 49: 7-13.

- \* Olive, G; Rey, E. ( 1993 ): Effect of age and disease on the pharmacokinetics of nimesulide. *Drugs* 46 ( Suppl. I ): 73-78
- \* Otonello, L; Dapino, P; Pastorino, G; Montagnani, G; Gatti, F; Guidi, G; Dallegri, F. ( 1993 ): Nimesulide is a downregulation of the activity of the neutrophil myeloperoxidase pathway. *Drugs* 46 ( Suppl. I ): 29-33.
- \* Peruca, E. ( 1993 ): Drug interactions with nimesulide. *Drugs* 46 ( Suppl. I ): 79-82.
- \* Ragot, J.P.; Monti, T; Maacciocchi, A. ( 1993 ): Controlled clinical investigation of acute analgesic activity of nimesulide in pain after oral surgery. *Drugs* 46 ( Suppl. I ): 162-167.
- \* Schultze-Mosgau, S; Schmelzeisen, R; Frölich, J.C; Schmele, H. ( 1995 ): Use of ibuprofen and methylprednisolone for the prevention of pain and swelling after removal of impacted third molar, *J. Oral Maxillofacial surgery*, 53: 2-7.
- \* Sindet-Petersen, S; Lund, E; ( 1989): The antiinflammatory effect of organo heparoid cream after bilateral mandibular osteotomies. *Int. J. Oral. Surg.* 18: 35-38.
- \* Testut, L; Latarjet, A. ( año no consignado ) En: *Compendio de anatomía descriptiva*. Edit. Salvat Editores. Barcelona.
- \* Velo, G.P. ( 1991 ): En: The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of nimesulide. *Drugs investigation* 3 ( Suppl. II ): 10-13.



## **ANEXOS**

## CEFALOSTATO



El cefalostato ideado para nuestro seminario es un aparato de forma cuboidea rectangular, que va montado sobre una base de sillón dental Atlante, a través de una columna que al corte transversal tiene forma de U. Esta base permite subir y bajar, establemente el cefalostato, llegando a un máximo de 1.9 mt y un mínimo de 1.45 mt. ( Fig 1 )

El cefalostato posee en uno de sus extremos dos astas verticales con olivas que se ubican en los conductos auditivos externos, y un asta para un punto anterior, que viene a ubicarse en la zona más deprimida del dorso de la nariz. Este último punto, se ajusta en sentido vertical y horizontal anteroposterior, teniendo graduación en milímetros para ambas posiciones, las que fueron consignadas en la ficha clínica. ( Fig 2 y 3 )

En el otro extremo se encuentra la cámara fotográfica estandarizada, a una distancia constante de 1,0 m desde el lente hasta una línea que une ambas astas auditivas. Esta cámara posee un soporte y un perno que la deja fijada y unida al cefalostato, como así mismo le permite ser retirada y vuelta a colocar en tal posición.



## INSTRUCTIVO PARA EL PACIENTE

Universidad de Valparaíso  
Facultad de Odontología  
Escuela de Odontología

Junio de 1996

Sr.(a): usted ha recibido un sobre con 9 (nueve) unidades de un fármaco de excelente acción analgésica y antiinflamatoria. Usted deberá ingerir un comprimido una hora antes de la intervención y luego un comprimido cada ocho horas durante tres días comenzando una hora después de la cirugía.

Usted no debe ingerir ningún otro tipo de medicamento, pues estos pueden interferir en la acción del fármaco entregado.

### Evaluación del Dolor

Se evaluará la efectividad del fármaco en reducir el dolor, para lo cual usted se autoevaluará poniéndole nota al dolor en una escala de 1 a 100, en las siguientes oportunidades:

- luego de pasada la anestesia\_\_\_\_\_
- a las 20 horas P.M. del mismo día de la intervención\_\_\_\_\_
- a las 8 A.M. de la mañana siguiente de la cirugía\_\_\_\_\_

Una vez terminado el tratamiento con el fármaco entregado, usted deberá evaluar cuánto disminuyó su dolor gracias al medicamento, asignándole a la semana uno de los siguientes conceptos:

Mi dolor disminuyó:

Nada	-----
Un poco	-----
Bastante	-----
Casi totalmente	-----
Totalmente	-----

Atentamente  
Dr. Luis Carrasco Q.  
Cátedra de Cirugía Maxilofacial.

## FICHA CLINICA

Estudio: "Evaluación comparativa del efecto analgésico y antiinflamatorio del Nimesulide, con ibuprofeno y un placebo, en la reducción de dolor edema y trismus post exodoncia de terceros molares incluidos y semiincluidos impactados"

### I.- IDENTIFICACION DEL PACIENTE.

Nombre	:	Edad:
Sexo	:	Fono:
Dirección	:	

### II.- Diagnóstico:

- Tratamiento propuesto:

### III.- REGISTROS PREOPERATORIOS.

#### 1ª INTERVENCION.

Tratamiento:

Código del fármaco:

Hora de colocada la anestesia:

#### 2ª INTERVENCION.

Tratamiento:

Código del fármaco:

Hora de colocada la anestesia:

Registros preoperatorios.

---

III.1.- REGISTRO DE IMAGENES.

interv.	1ª interv.	2ª
-Fecha:	_____	
_____		
-Posic. cefalostato H.	_____	
_____		
-Posic. cefalostato V.	_____	
_____		
-Area:	_____	
_____		

III.2.- REGISTRO DE APERTURA BUCAL.

1º Intervención		2ª Intervención	
-1º	_____ mm.		_____ mm.
-2º	_____ mm.		_____ mm.
-2º	_____ mm.		_____ mm.
Promedio:	_____ mm.		_____ mm.

IV.- OBSERVACIONES:

V.- REGISTROS POSTOPERATORIOS.

V.1.- REGISTRO DE IMAGENES.

<b>2ª Intervenc.</b>	<b>1ª Intervenc.</b>
-Fecha: _____	_____
-Posic. cefalostato H: _____	_____
-Posic. cefalostato V: _____	_____
-Area: _____	_____

V.2.- REGISTRO DE APERTURA BUCAL.

	<b>1ª Intervención</b>	<b>2ª Intervención</b>
-1º	_____ mm.	_____ mm.
-2º	_____ mm.	_____ mm.
-3º	_____ mm.	_____ mm.
- Promedio:	_____ mm.	_____ mm.

V.3- OBSERVACIONES:

V.4.- EVALUACION DEL DOLOR.

V.4.1.- ESCALA VISUAL ANALOGA. 1 A 100.(1º Control).

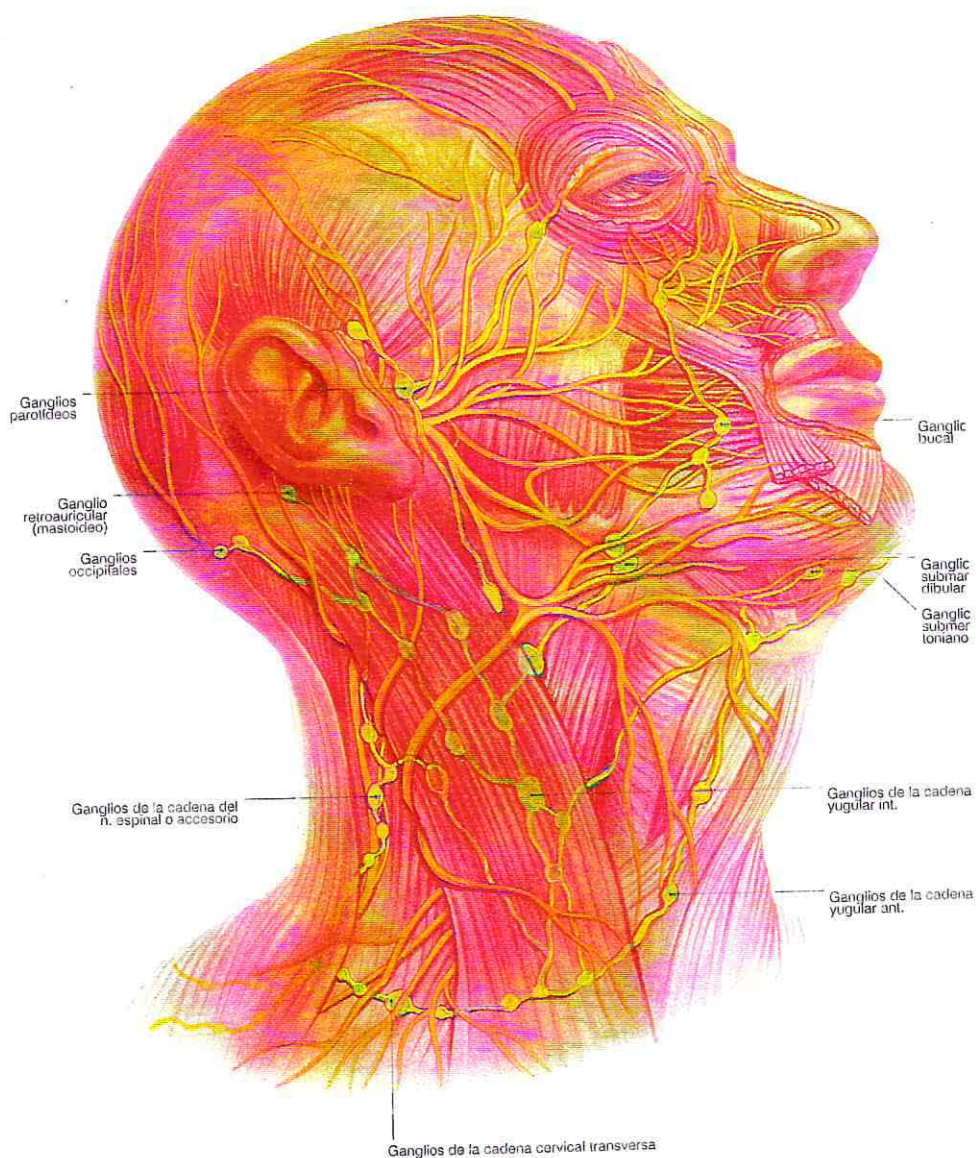
	1ª Interv.	2ª Interv.
-Luego de pasada la anestesia:	_____	_____
-A las 8 P.M. del mismo día :	_____	_____
-A las 8 P.M. del día sgte.:	_____	_____

V.4.2.- APRECIACION DEL PACIENTE EN LA DISMINUCION DEL DOLOR  
(2º Control)

	1ª Interv.	2ª Interv.
1. Nada :	_____	_____
2.Un poco :	_____	_____
3. Bastante :	_____	_____
4. Casi totalmente:	_____	_____
5. Totalmente :	_____	_____

V.4.3.- OBSERVACIONES :

**ANEXO 4**  
**ANATOMIA**

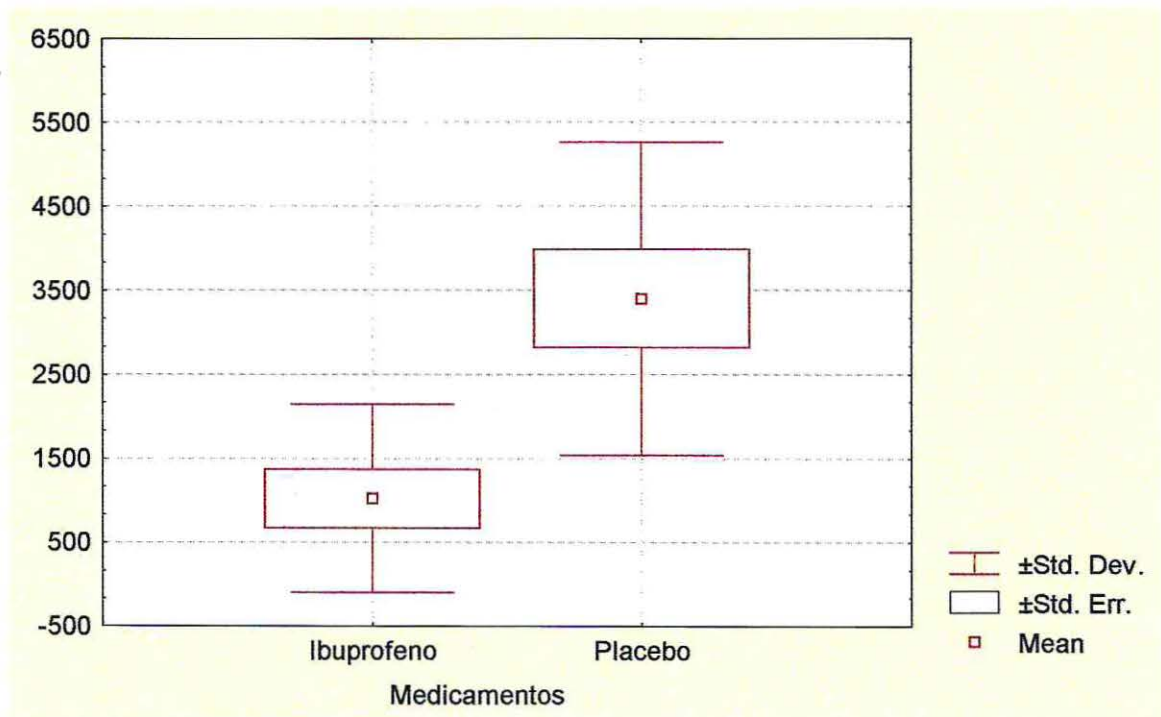


Ganglios linfáticos de la cabeza y del cuello.

## COMPARACIÓN I : Área

Mediciones del Estudio Clínico.

Aumento del área post - operatoria entre pacientes que recibieron Ibuprofeno y Placebo.



## ANÁLISIS

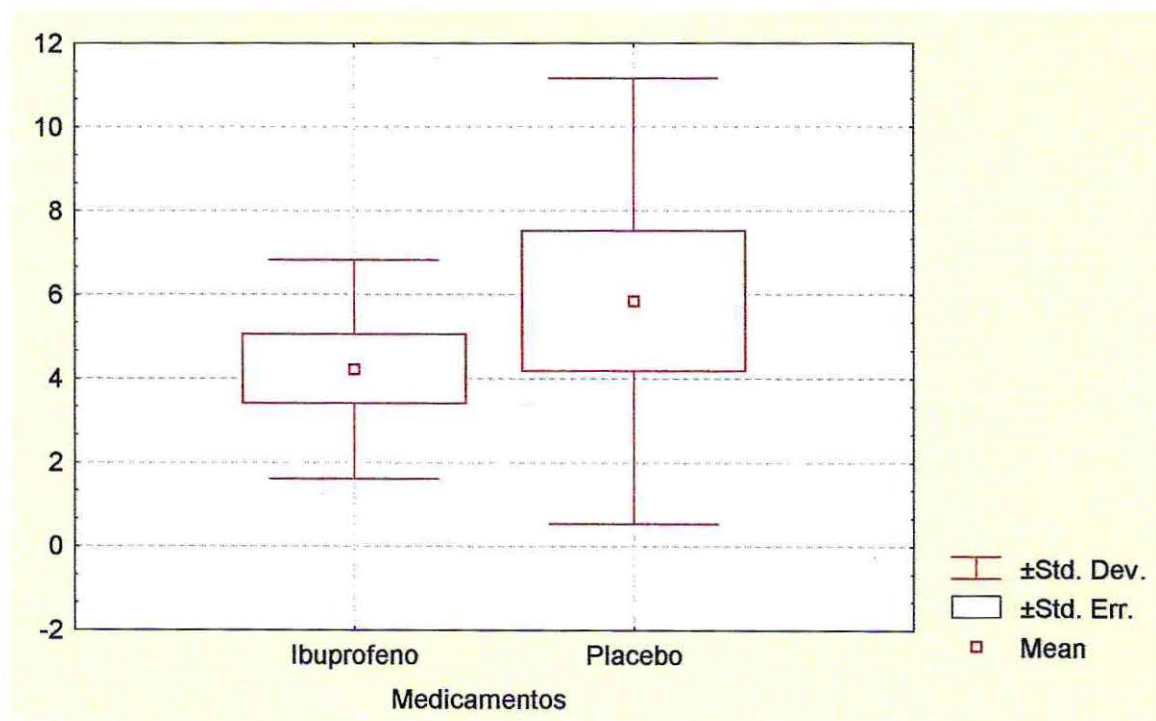
Los datos nos entregan evidencia suficiente para afirmar que existen diferencias significativas en la efectividad terapéutica en el aumento del área de aquellos pacientes que recibieron Ibuprofeno e Placebo. ( $p = 0.004075$ ).

Demostrando que aquellos pacientes que recibieron Ibuprofeno experimentaron un menor aumento de área .

## COMPARACIÓN II : Apertura bucal

Mediciones del Estudio Clínico.

Disminución en la apertura bucal post-operatoria entre pacientes que recibieron Ibuprofeno y Placebo.



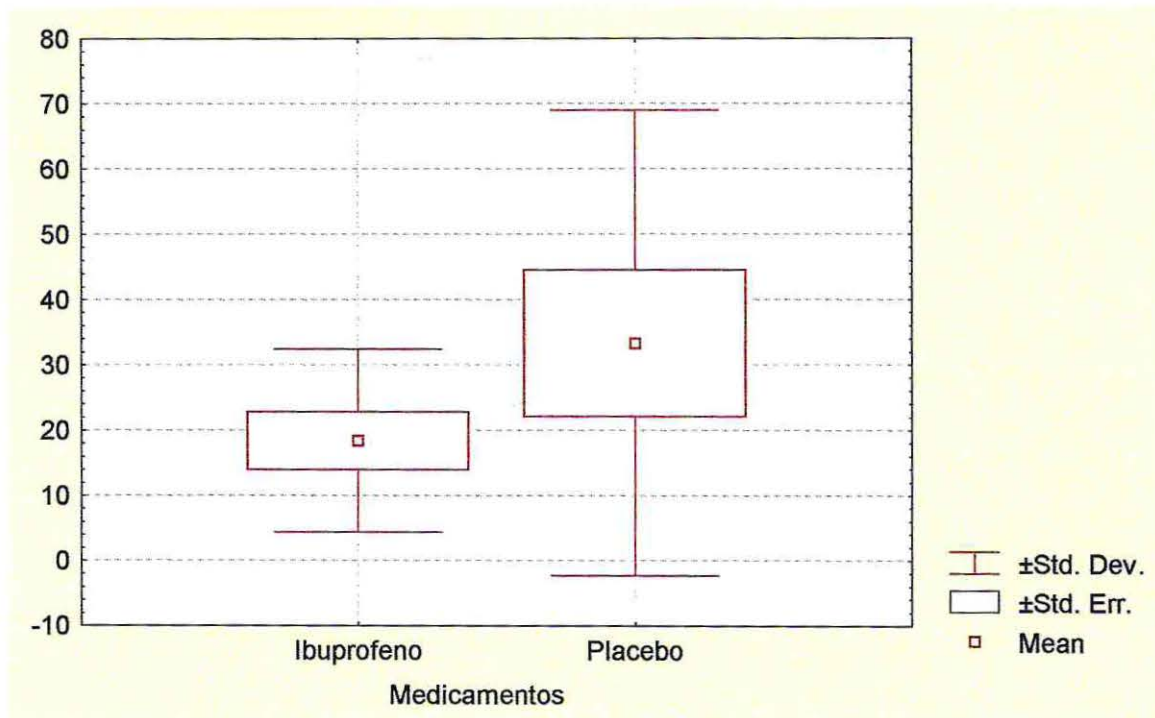
## ANÁLISIS

Los datos nos entregan evidencia suficiente para afirmar que no existen diferencias significativas en la efectividad terapéutica en la disminución de la apertura bucal de aquellos pacientes que recibieron Ibuprofeno y Placebo . (  $p = 0.939743$  ).

## COMPARACIÓN III : Dolor

Mediciones del Estudio Clínico.

Evaluación del dolor post - operatoria después del primer control entre pacientes que recibieron Ibuprofeno y Placebo.



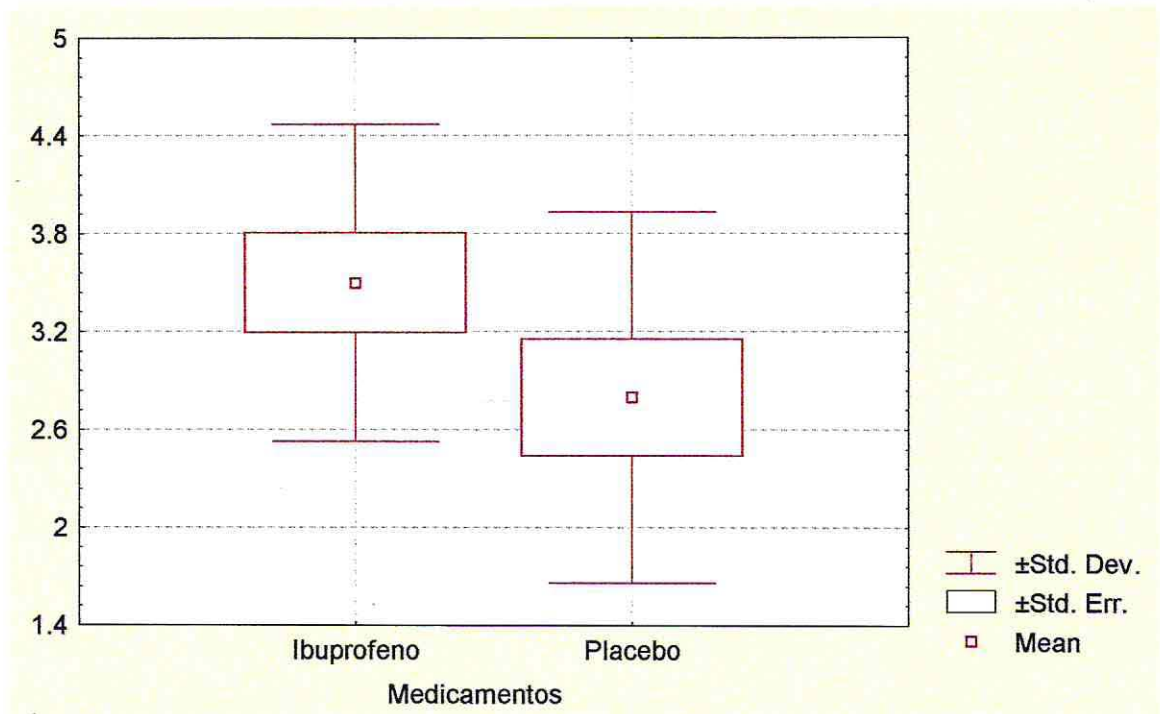
## ANÁLISIS

Los datos nos entregan evidencia suficiente para afirmar que no existen diferencias significativas en la efectividad terapéutica en el nivel de dolor de aquellos pacientes que recibieron Ibuprofeno y Placebo. ( $p = 0.520527$ ).

## COMPARACIÓN III : Dolor

Mediciones del Estudio Clínico.

Evaluación del dolor post - operatoria después del segundo control entre pacientes que recibieron Ibuprofeno y Placebo.



## ANÁLISIS

Los datos nos entregan evidencia suficiente para afirmar que no existen diferencias significativas en la efectividad terapéutica en el nivel de dolor de aquellos pacientes que recibieron Ibuprofeno y Placebo. ( $p = 0.161982$ ).

## GLOSARIO

- Test No-Parametrico** : Corresponde a los métodos que son utilizados para determinar diferencias entre poblaciones, cuya característica es que no tienen asociada ninguna distribución.
- Población dependiente** : Se habla de población dependiente cuando se mide un  $k$  número de variables a un mismo individuo.
- Población independiente** : Se habla de población independiente cuando se mide un  $k$  número de variables en grupos diferentes de individuos.
- Valor p (Probabilidad de Significación):** Se define como el valor más pequeño para el cual esta observación conduce al rechazo de la Hipótesis Nula, en este estudio la hipótesis nula corresponde a que no existen diferencias en la efectividad terapéutica entre los medicamentos. Dado que trabajamos con un 95% de confianza todos aquellos valores  $p$  menores a 0.05 significan que existen diferencias en la efectividad terapéutica entre los medicamentos.

En el caso en que el valor  $p$  sea mayor, esto apoyaría la hipótesis nula de la no existencia de diferencia entre la efectividad terapéutica entre los medicamentos.