

DL
09
T(1104)

"ESTUDIO COMPARATIVO A DOBLE CIEGO, SOBRE LA EFECTIVIDAD ANALGÉSICA Y ANTIINFLAMATORIA DEL KETOPROFENO VRS DEXKETOPROFENO TROMETAMOL, EN PACIENTES TRATADOS QUIRÚRGICAMENTE DE EXTRACCIÓN DE TERCERAS MOLARES INFERIORES INCLUIDAS EN POSICIÓN MESIOANGULAR DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA DE FEBRERO A MAYO DEL 2.001"

Tesis presentada por:

JOHANNA VIRGINIA TELLO MANSILLA

ANTE EL TRIBUNAL DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PUBLICO PREVIO A OPTAR AL TITULO DE

CIRUJANO DENTISTA

Guatemala, agosto 2,001

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

JUNTA DIRECTIVA DE LA FACULTAD
DE ODONTOLOGÍA

Decano :	Dr. Carlos Alvarado Cerezo
Vocal Primero :	Dr. Manuel Miranda Ramírez
Vocal Segundo :	Dr. Alejandro Ruiz Ordóñez
Vocal Tercero :	Dr. César Mendizabal Girón
Vocal Cuarto :	Br. Edgar Areano Berganza
Vocal Quinto :	Br. Sergio Pinzón Cáceres
Secretario :	Dr. Otto Raúl Torres Bolaños

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL
EXAMEN GENERAL PÚBLICO

Decano :	Dr. Carlos Alvarado Cerezo
Vocal Primero :	Dr. Manuel Miranda Ramírez
Vocal Segundo :	Dr. Julio Pineda Cordón
Vocal Tercero :	Dr. Estuardo Vaides Guzmán
Secretario :	Dr. Otto Raúl Torres Bolaños

ACTO QUE DEDICO

- A DIOS** Por darme la vida y la oportunidad de tener unos padres maravillosos.
- A MIS PADRES** Héctor A. Tello Sánchez y Marta Alicia Mansilla de Tello, por su inmenso amor y su apoyo durante mi vida.
- A MIS HERMANAS** Rossana Karina y Cynthia Anaí, por el apoyo y el amor que nos permite ser unas hermanas unidas
- A MIS SOBRINOS** Vivian Álvarez, Sofía Anaí y José Carlos De la Cerda con todo mi amor.
- A MIS ABUELOS** Miguel Ángel Mansilla, Josefa de Mansilla, Augusto Tello (Q.E.P.D.) y Dolores vda. de Tello por su amor y sus consejos.
- A MIS PADRINOS** Leopoldo Mansilla, Sonia de Mansilla, Jaime Morales (Q.E.P.D.) y Astrid vda. de Morales por su amor y confianza.
- A MIS TÍOS Y PRIMOS** Con cariño
- A MIS AMIGOS** Por compartir momentos de alegría y tristeza, en especial a Claudia Castañeda, Lisset Díaz, María Victoria Recinos, Silvia Marroquín, Guisela Fernández, Roberto Flores, Héctor Aguilar, Guillermo Martini, Ricardo y Roberto Fuentes.
- A LOS DOCTORES** Estuardo Vaidés, Mauricio Guillén, Fernando De León, Werner Florián, Víctor Coronado, Arturo Peña, Julio Pineda, José Mendoza y William Méndez por su cariño y sus enseñanzas.

DEDICO ESTA TESIS

A GUATEMALA

A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

A LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

A LOS COLEGIOS SANTA TERESITA E INSTITUTO BELGA GUATEMALTECO

A MIS CATEDRATICOS

A MIS COMPAÑEROS DE ESTUDIO

A MI ASESOR Dr. Julio Rolando Pineda Cordón

A MIS REVISORES Dr. Estuardo Vaidés Guzmán y Dra. Lucrecia Chinchilla de Ralón.

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

Tengo el honor de someter a vuestra consideración mi trabajo de tesis titulado : "EFECTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA Y ANALGÉSICA COMPARATIVA DEL KETOPROFENO VRS DEXKETOPROFENO TROMETAMOL EN PACIENTES TRATADOS QUIRÚRGICAMENTE DE EXTRACCIÓN DE TERCERAS MOLARES INFERIORES INCLUÍDAS EN POSICIÓN MESIOANGULAR DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA". Conforme lo demandan los reglamentos de la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala, previo a optar al título de :

Cirujano Dentista

Agradezco a Laboratorio Menarini y a los Drs. Arturo Peña Arias, Bernal Herrera Monteagudo, Guillermo Barreda Bermudez, Luis Fernando Ramos Mejía, José Francisco Mendoza Urizar y Denis Chew González, por su colaboración y apoyo en la realización del trabajo de campo y al Dr. Julio Rolando Pineda Córdón por su asesoría en el presente trabajo de tesis.

He dicho.

ÍNDICE

Sumario	1
Introducción	4
Planteamiento del problema	6
Justificación	8
Objetivos	10
Objetivo general	10
Objetivos específicos	10
Revisión de literatura	12
Inflamación	12
El dolor y su transmisión	31
Breve historia de los analgésicos	41
Principios generales de farmacología	43
Destino del medicamento en el organismo	46
Tipos de fármacos que afectan el dolor	50
Clasificación de los analgésicos	52
AINE	53
Nomenclatura y terminología	56

Ketoprofeno y Dexketoprofeno Trometamol	60
Terceras molares inferiores incluidas en posición mesioangular	65
Hipótesis	70
Variables	70
Variables dependientes	70
Variables independientes	71
Definición de las variables	71
Indicadores de las variables	72
Técnicas y procedimientos	73
Boleta de recolección de datos	76
Instructivo de como llenar la boleta	80
Presentación y análisis de resultados	82
Discusión de resultados	97
Comprobación de la hipótesis	100
Conclusiones	101
Recomendaciones	103
Limitaciones	105
Bibliografía	107

SUMARIO

El estudio consistió en la comparación a doble ciego del Ketoprofeno y Dexketoprofeno trometamol, en pacientes que se trataron quirúrgicamente de terceras molares inferiores incluidas en posición mesioangular, en el Quirófano de la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala durante el período comprendido de febrero a mayo del 2,001.

Se tomaron 24 pacientes como población total, que tuvieran diagnóstico de terceras molares inferiores incluidas en posición mesioangular mediante estudio radiográfico, y a quienes se les dio tratamiento quirúrgico durante los meses de febrero a mayo del 2,001. A los pacientes se les dividió en 2 grupos uno como A y otro como B, tomándose en cuenta según los siguientes criterios : Pacientes sexo femenino ó masculino, comprendidos entre los 18 y 25 años de edad, libres de enfermedad sistémica, y sin tomar en cuenta mujeres embarazadas para evitar posibles efectos secundarios en el feto.

Para medir la inflamación, se utilizó la técnica descrita por Holand, la cual se basa en medir desde la comisura del labio a la parte anterior del lóbulo de la oreja, en forma preoperatoria, postoperatoria, a las 24, 48 y 72 horas.⁽¹⁾ Para evaluar el dolor se tomaron en cuenta los reportes de severidad del dolor clasificados como Severo (dolor insoportable), Moderado (causa molestia pero

es soportable), Leve (fácilmente tolerable) y No dolor.⁽¹⁾ En relación a dolor, el Ketoprofeno mostró ser mas efectivo, ya que a las 24 horas el 100% de los pacientes no refirió dolor, a las 48 el 8% refirió dolor leve, el 8% dolor moderado y el 8% dolor severo, y a las 72 horas el 91% de los pacientes no refirió dolor, mientras que el 8% refirió dolor leve. Con el Dexketoprofeno la efectividad analgésica disminuyó en comparación con el Ketoprofeno, ya que a las 24 horas el 25% de los pacientes refirió dolor leve, a las 48 horas el 66% no refirió dolor, el 16% dolor leve y el 16% dolor moderado y a las 72 horas el 83% de los pacientes dijeron no presentar dolor, mientras que el 16% dijo tener dolor leve.

Ambos medicamentos mostraron ser efectivos en cuanto a inflamación se refiere, tomándose en cuenta que el Dexketoprofeno Trometamol se administró a la mitad de la dosis del Ketoprofeno, y en la efectividad analgésica se observó que el Ketoprofeno tuvo mejor eficacia en los 12 pacientes tratados. Sin embargo debe ser considerado el seguimiento de indicaciones postoperatorias del paciente, ya que éste no se pudo evaluar debido a la dificultad de no contar con un encamamiento hospitalario.

En relación a inflamación a las 24 horas el Dexketoprofeno Trometamol no demostró cambios significativos en comparación con el Ketoprofeno, ya que el 48.6% de las cirugías realizadas en pacientes medicados con dicho medicamento presentaron inflamación leve mientras que con Ketoprofeno el 40.1% de los pacientes presentaron inflamación leve. A las 48 horas el 34.3%

presentó inflamación leve con Ketoprofeno y el 45.7% con dexketoprofeno trometamol, pero a las 72 horas del 100% de las cirugías realizadas en pacientes tratados con Ketoprofeno el 17.1 % estaban dentro de las medidas normales, el 25.7% presentó inflamación leve y el 2.8% presentó inflamación moderada ; y las cirugías de pacientes medicados con Dexketoprofeno trometamol los porcentajes están entre 40% quienes presentaron dolor leve y 14.3% presentaron medidas normales.

INTRODUCCIÓN

El dolor y la inflamación son problemas comunes en todas las áreas de la odontología. Ambos los experimenta el paciente en abscesos, enfermedad periodontal, cirugía de tejidos blandos y duros, etc. ⁽³⁾

La inflamación se produce por lesión tisular en traumatismos, procesos infecciosos por bacterias, productos químicos y calor, que liberan sustancias hormonales llamadas Linfoquinas ; como respuesta protectora, cuya finalidad es eliminar el agente productor de la lesión.^(11,19,26) El dolor es una reacción a estímulos nocivos transmitiendo impulsos por la vía sináptica desde el lugar de origen hasta llegar al cerebro y sentir la intensidad del mismo. ^(3,11,9,13)

Este es un estudio basado en la efectividad analgésica y antiinflamatoria comparativa a doble ciego del Ketoprofeno y el Dexketoprofeno trometamol, en pacientes tratados quirúrgicamente de extracción de terceras molares incluidas en posición mesioangular, en el quirófano de la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala, durante los meses de febrero a mayo del año 2,001.

De esta manera se evaluó la efectividad de cada medicamento según la calidad postoperatoria que presentó el paciente, y encontrando medicamentos analgésicos/antiinflamatorios que brinden los mejores efectos a menores dosis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente se considera que toda lesión tisular se asocia a liberación de prostaglandinas que provocan hiperalgesia mediante la sensibilización de terminaciones aferentes ^(3,9,10,11); así mismo existen cambios de vasodilatación, con coagulación de líquido en el espacio intersticial y aumento de la permeabilidad capilar provocando tumefacción. ^(9,11)

Debido al procedimiento quirúrgico en sí, durante la extracción de terceras molares inferiores mesioanguladas, se produce trauma que desencadena cuadros de inflamación y dolor. Por lo que es importante el uso de antiinflamatorios y analgésicos, generalmente del tipo No esteroideo (AINES), los cuales se encargan de inhibir el sistema de la ciclooxigenasa evitando así la producción de prostaglandinas, así como su acción de interferencia en la transducción de la señal mediada por la proteína G, la cual puede constituir la base de un mecanismo analgésico. ^(6,2)

El mejorar la condición del período postoperatorio del paciente, es y será un tema por el cual constantemente se estarán realizando estudios sobre medicamentos que tengan alta eficacia y que las dosis a administrar sean

menores. Es conveniente mencionar que se busca que dichos medicamentos tengan efectos colaterales mínimos, y que la biodisponibilidad y modo de acción de los mismos en el organismo, sean buenas, ⁽⁵⁾ para que el paciente se sienta mejor, y busque la ayuda profesional.

En la actualidad el uso de Ibuprofén ha dado resultados satisfactorios, pero en dosis elevadas, es por esto que se realizó dicho estudio para comparar la efectividad analgésica y antiinflamatoria de dos fármacos distintos al ibuprofén, el Ketoprofeno y Dexketoprofeno trometamol, y que en investigaciones preclínicas realizadas, han comprobado la efectividad analgésica de los mismos, pero no así la efectividad antiinflamatoria. Por esta razón se hizo un estudio clínico de la efectividad antiinflamatoria y analgésica comparativa de ambos medicamentos.

Durante la realización del estudio permaneció la interrogante ¿Será que el efecto antiinflamatorio y analgésico del KETOPROFENO Y DEXKETOPROFENO TROMETAMOL, en Cirugía de Terceras Molares Inferiores Mesioanguladas, es el mismo?

JUSTIFICACIÓN

Con el desarrollo de nuevos fármacos, se ha conseguido un mejor tratamiento a las reacciones inflamatorias y de dolor postoperatorio en pacientes con cirugía de Terceras molares incluidas, por lo que la Farmacología se ha preocupado de estudiar la interacción entre las sustancias químicas y los sistemas orgánicos, y con esto darle una mejor calidad postoperatoria al paciente.⁽¹⁶⁾

En la actualidad, mejorar el manejo pre y postoperatorio del paciente ha sido un reto, tanto para la farmacología, como para médicos, cirujanos, y odontólogos. Por esto, se busca administrar medicamentos que tengan una alta potencia antiinflamatoria y analgésica, y que por lo tanto el paciente se sienta mejor, con efectos colaterales mínimos y administrando una dosis menor.

El presente estudio se basó en la comparación de la efectividad analgésica y antiinflamatoria del Ketoprofeno y Dexketoprofeno trometamol en 24 pacientes tratados con extracción quirúrgica de terceras molares inferiores incluidas en posición mesioangular, evaluados en la Facultad de Odontología

de la Universidad de San Carlos de Guatemala, comprobando que dicha efectividad es distinta para ambos medicamentos.

Siendo de importancia el uso de medicamentos, las precauciones de su indicación y el tratamiento post operatorio instituido a cada paciente post cirugía, se realizó este estudio para ampliar el mejor manejo de la condición de este período en pacientes tratados quirúrgicamente de terceras molares incluidas.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar la efectividad analgésica y antiinflamatoria del Ketoprofeno Vrs. Dexketoprofeno trometamol, en pacientes tratados quirúrgicamente de terceras molares inferiores en posición mesioangular, en la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comprobar el efecto analgésico y antiinflamatorio del Ketoprofeno en cirugía de terceras molares inferiores en posición mesioangular.
2. Comprobar la efectividad analgésica y antiinflamatoria del Dexketoprofeno trometamol en cirugía de terceras molares inferiores en posición mesioangular.

3. Comparar el efecto analgésico y antiinflamatorio del Ketoprofeno y Dexketoprofeno trometamol en pacientes tratados quirúrgicamente de terceras molares inferiores en posición mesioangular.

4. Comprobar que la premedicación con Ketoprofeno y Dexketoprofeno trometamol favorece su efectividad antiinflamatoria y analgésica.

REVISIÓN DE LITERATURA

INFLAMACIÓN

Cuando ocurre una lesión tisular causada por traumatismos, bacterias, productos químicos, calor o cualquier otro fenómeno, se liberan muchas sustancias que producen cambios secundarios e impresionantes en los otros tejidos, los cuales, en conjunto, se llama *inflamación*. La inflamación es una respuesta protectora, cuyo objetivo final es eliminar del organismo el origen de la lesión celular y las consecuencias de tal lesión, células y tejidos necróticos.

(11.20.26)

La inflamación se caracteriza por: 1) vasodilatación local con exceso de flujo sanguíneo local consecuente; 2) aumento de la permeabilidad de los capilares con fuga de grandes cantidades de líquido hacia los espacios intersticiales; 3) coagulación de líquido en estos espacios a causa de las cantidades excesivas de fibrinógeno y otras proteínas que salen de los capilares; 4) migración de gran número de granulocitos y monocitos hacia el tejido, y 5) tumefacción celular.^(11.9) Algunos de los muchos productos que producen estas reacciones son: histamina, bradiquinina, serotonina, prostaglandinas, diversos productos de reacción del sistema de complemento,

productos de reacción del sistema de coagulación de la sangre y muchas sustancias hormonales llamadas "linfoquinas" liberadas por los linfocitos T sensibilizados, que son componentes del sistema inmunitario. (3.11.9)

En la respuesta inflamatoria participan el tejido conectivo, plasma, células circulantes, vasos sanguíneos y constituyentes celulares y extracelulares. Existen dos tipos de inflamación^(20.26):

1. Inflamación aguda : es la duración corta, de pocos minutos, varias horas o pocos días, cuya característica principal es la exudación de líquido y proteínas plasmáticas y emigración de leucocitos, sobre todo neutrófilos.

2. Inflamación crónica : es de mayor duración, histológicamente se caracteriza por la presencia de linfocitos y macrófagos, así como la proliferación de vasos sanguíneos y tejido conectivo.

Las respuestas vasculares y celulares de la inflamación se median por factores químicos derivados del plasma o de las células y se desencadenan por el estímulo inflamatorio. Los mediadores químicos, influyen después, sobre la evolución de la respuesta inflamatoria ; pero también las células o los tejidos necróticos, sin importar la causa de la muerte celular, también pueden desencadenar la elaboración de los mediadores inflamatorios.^(20.26)

La inflamación está íntimamente relacionada con el proceso de reparación, el cual destruye, diluye o deja fuera el agente nocivo, sanando el tejido lesionado, mediante la regeneración de células nativas del parénquima, o por el llenado del defecto con tejido cicatrizal fibroblástico (anillo de cicatriz), o con mayor frecuencia mediante una combinación de ambos procesos. (20,26)

Está comprobado que uno de los primeros resultados de la inflamación es «*tabicar*» la zona lesionada, separándola del resto de los tejidos. Los espacios tisulares y los linfáticos de la zona inflamada quedan bloqueados por coágulos de fibrinógeno, de manera que el líquido apenas fluye a su través. La intensidad del proceso inflamatorio es proporcional al grado de lesión tisular. (11)

Etapas de la inflamación

Cuando los tejidos se lesionan por traumatismos, infecciones bacterianas o cualquier otro mecanismo, casi siempre se produce inflamación. (11)

Básicamente, la inflamación consta de cinco etapas:

1. liberación de sustancias químicas que activan la inflamación, como histamina, bradicinina, enzimas proteolíticas, etc., y que provienen de las células de tejidos dañados.

2. aumento del flujo sanguíneo en el área inflamada por los productos liberados de los tejidos, que constituye el proceso llamado *eritema*

3. escape de los capilares a las áreas dañadas de grandes cantidades de plasma casi puro, seguido de coagulación del líquido, causando así edema de tipo duro

4. Infiltración del área por leucocitos

5. Cicatrización del tejido

INFLAMACIÓN AGUDA

Comprende la reacción inmediata y temprana a un agente lesivo. Tiene tres componentes principales: 1) alteraciones en el calibre vascular que incrementen el flujo sanguíneo, 2) cambios estructurales en la microvasculatura que permiten que las proteínas plasmáticas y los leucocitos salgan de la circulación y 3) emigración de los leucocitos desde la microcirculación y su acumulación en el foco de la lesión.^(20,26)

Cambios Vasculares

Los cambios en el flujo y en el calibre vascular se inician después de la lesión produciendo vasoconstricción inconstante y transitoria de las arteriolas, luego vasodilatación y como consecuencia se produce un aumento en el flujo

sanguíneo, característica de los cambios hemodinámicos tempranos en la inflamación aguda y causa del calor y enrojecimiento.^(20,26)

Seguidamente hay un retardo de la circulación por el incremento en la permeabilidad de la microvasculatura con salida de líquido rico en proteínas hacia tejidos extravasculares, causando concentración de eritrocitos en vasos pequeños y aumento de la viscosidad sanguínea, en donde hay vasos pequeños dilatados llenos de eritrocitos. Una vez producida la dilatación de eritrocitos, se observa la orientación periférica de los leucocitos (neutrófilos) a lo largo del endotelio vascular, llamándose a éste proceso *Marginación leucocítica*.^(9,15,20) Luego estos leucocitos migran a través de la pared vascular hacia el tejido intersticial en el proceso de *Emigración*.^(20,26)

Aumento de la permeabilidad vascular

En la vasodilatación y el aumento del flujo sanguíneo, se elevan la presión hidrostática intravascular, lo que incrementa la filtración de líquido a partir de los capilares, el cual contiene pocas proteínas y que no es más que un ultrafiltrado del plasma sanguíneo, llamado *trasudado*. Este dura poco tiempo por el aumento de permeabilidad de la pared del vaso ocasionando salida hacia el intersticio de líquido rico en proteínas, el *exudado*.^(20,26) El exudado reduce la presión osmótica intravascular y aumenta la presión osmótica del líquido intersticial, ocasionando la salida de líquido y su acumulación en el

tejido intersticial. ^(20,26) El edema se define como un exceso de líquido en los tejidos del organismo, que afecta principalmente el compartimento líquido extracelular, pero también el intracelular. ⁽¹¹⁾

Existen dos situaciones que causan edema intracelular: ⁽¹¹⁾

1. Depresión de los sistemas metabólicos tisulares o la falta de una nutrición adecuada a nivel celular. Esto ocurre en zonas del organismo donde disminuye el flujo sanguíneo local y donde la llegada de oxígeno y nutrientes es muy baja para mantener el metabolismo tisular normal, alterando los sistemas transportadores iónicos de membrana, especialmente la bomba de sodio en la cual al entrar iones sodio en la célula, la bomba es incapaz de volverlos a sacar, aumentando la concentración intracelular de sodio, y moviendo agua hacia el interior de las células, por la ósmosis. Esto puede producir aumento del volumen intracelular en un área tisular determinada, pudiendo llegar a volúmenes dos a tres veces superiores al normal. ⁽¹¹⁾
2. El edema intracelular también aparece en las áreas tisulares inflamadas, directamente en las membranas celulares, donde aumenta la permeabilidad y permite que el sodio y otros iones difundan a su interior, con la posterior ósmosis de agua hacia el compartimento intracelular. ⁽¹¹⁾

El intercambio líquido normal y la permeabilidad microvascular normal dependen de un endotelio intacto, el cual se vuelve permeable debido a cuatro mecanismos :

- 1) La contracción de las células endoteliales que ocasionan la formación de uniones intercelulares más amplias o brechas intercelulares, producido por la histamina, bradicinina y otros mediadores, y con una breve duración de 15 a 30 minutos. Afecta únicamente a las vénulas.
- 2) Lesión endotelial que ocasiona necrosis y desprendimiento de células endoteliales ; este efecto se da en lesiones graves debido al daño directo del endotelio por el estímulo nocivo. Generalmente el exudado se inicia después de la lesión, y se mantiene a un nivel elevado por horas o días, hasta que los vasos se trombosan y reparan. En este mecanismo se ven afectados todos los niveles de la microcirculación : vénulas, capilares y arteriolas.
- 3) Lesión endotelial dependiente de los leucocitos, los cuales se agregan en la inflamación, uniéndose al endotelio en forma temprana, activan el proceso liberando oxígeno tóxico y enzimas proteolíticas que causan lesión endotelial o desprendimiento endotelial, aumentando la permeabilidad.

4) Exudado a partir de capilares en regeneración, en donde las células endoteliales proliferan y forman nuevos vasos sanguíneos, continuando la permeabilidad, hasta que las células endoteliales se diferencian y forman uniones intercelulares. (20,26)

LEUCOCITOS, GRANULOCITOS, EL SISTEMA DE MACRÓFAGOS MONOCITOS E INFLAMACIÓN

Leucocitos

Los leucocitos son unidades móviles del sistema protector del cuerpo, se forman en la médula ósea y ganglios linfáticos, pero después de producidos son transportados por la sangre a las diferentes partes de la economía, específicamente a zonas donde hay inflamación, proporcionando así una defensa rápida y energética contra cualquier posible agente infeccioso. (9,20,26)

Durante la inflamación, existe transporte de leucocitos, siguiendo una secuencia de eventos (20,26) :

1. *Marginación, rodamiento y adhesión* : Durante la inflamación, los leucocitos salen del centro a lo largo del endotelio de las vénulas hasta adherirse.
2. *Emigración y Quimiotaxis* : Después de la adhesión, los leucocitos se desplazan a lo largo de la superficie endotelial, pasan a través de las

uniones interendoteliales y adquieren posición entre la célula endotelial y la membrana basal, atravesándola y escapando al espacio extravascular. Primero emigran neutrófilos (24-48 horas) y luego monocitos. Ciertas sustancias químicas presentes en los tejidos hacen que los leucocitos se aproximen a la fuente de que proceden, llamándose a este mecanismo *quimiotaxis*; es decir que los neutrófilos y macrófagos, se mueven hacia el área inflamada. Estos productos son: 1) toxinas bacterianas; 2) productos de degeneración de los tejidos inflamados; 3) productos de reacción del complejo de complemento, y 4) sustancias reactivas causadas por la coagulación del plasma en el área inflamada. (11,20,26)

3. *Fagocitosis y degranulación*: Fagocitosis es el reconocimiento y fijación de la partícula para ingerirse por el leucocito, con la formación de una vacuola fagocítica y la eliminación o degradación del material ingerido. La vacuola fagocítica, se fusiona con la membrana limitante de un gránulo lisosómico, liberándose hacia el fagolisosoma y degranulándose el leucocito. (20,26)

Inflamación Y Función De Los Neutrófilos Y Macrófagos

Respuesta de los macrófagos y neutrófilos a la inflamación

Los macrófagos que se encuentran en los tejidos, comienzan su acción fagocitaria, al ser activados por los productos de la inflamación, en donde

aumenta el tamaño de cada una de estas células ; éstos macrófagos pueden convertirse en unidades móviles, formando la primera línea de defensa durante la primera hora más o menos. ⁽¹¹⁾

El número de neutrófilos en la sangre aumenta hasta 4 ó 5 veces, llegando de 15,000 a 25,000 por milímetro cúbico, fenómeno llamado *neutrofilia*. Este aumento se da luego de unas horas de iniciado el proceso inflamatorio, dado como resultado de una combinación de sustancias químicas que se liberan desde los tejidos inflamados y difunden hacia la sangre, alcanzando la médula ósea, donde movilizan gran número de leucocitos, principalmente neutrófilos y monocitos en menor número ; éstos monocitos se movilizan lentamente y requieren de varios días. ⁽¹¹⁾

Después de haber invadido el tejido inflamado, los monocitos son aún células inmaduras y requieren 8 horas o más para alcanzar tamaños mayores y desarrollar las grandes cantidades de lisosomas que son precisas para la total capacidad de fagocitosis. Al cabo de días o semanas, los macrófagos predominan sobre las demás células fagocíticas del área inflamada, gracias a la gran producción de monocitos por la médula ósea. ⁽¹¹⁾

Seguidamente hay producción aumentada de granulocitos y monocitos por la médula ósea, los cuales maduran entre 3 y 4. ⁽¹¹⁾

Control por retroalimentación de la respuesta de macrófagos y neutrófilos

Son muchos los factores implicados en el control de la respuesta de macrófagos y neutrófilos, pero se enumeran los 5 más importantes :

- 1) Factor de necrosis tumoral (TNF)
- 2) Interleuquina-1 (IL-1)
- 3) Factor estimulador de colonias granulocito-monocito (GM-CSF)
- 4) Factor estimulador de colonias granulocíticas (G-CSF)
- 5) Factor estimulador de colonias monocíticas (M-CSF).

El TNF e IL-1, median la acción de los otros, y proporcionan un mecanismo de retroalimentación, comenzando con la inflamación de tejidos, seguida de la formación de leucocitos de defensa y eliminando la causa de la misma. El resto de los cinco factores, están formados por la activación de los macrófagos y de los tejidos inflamados. Este aumento por la médula ósea de granulocitos y monocitos, se debe a la acción de esta serie de factores que estimulan las colonias : el GM-CSF estimula la producción de granulocitos, monocitos y otras dos células, el G-CSF y M-CSF estimulan la producción de granulocitos y monocitos respectivamente.^(11,20)

Sistema Del Complemento En La Inflamación

C3a, C4a Y C5a, activan a los mastocitos y basófilos, y liberan histamina y otras sustancias a los líquidos locales, Produciendo aumento de flujo sanguíneo local, incremento de la fuga de líquido y proteínas plasmáticas desde los tejidos y otras reacciones tisulares que llegan a inactivar o a inmovilizar al agente antígeno y produciendo el proceso inflamatorio. Productos del complemento producen incremento de la hiperemia y fuga de proteínas, con coagulación de éstas en los espacios tisulares.⁽¹¹⁾

Mediadores Químicos De La Inflamación

Los mediadores se originan del plasma o de las células. Los derivados del plasma están presentes en forma de precursores que se activan por cambios proteolíticos para adquirir sus propiedades biológicas, y los mediadores derivados de las células se retienen en los gránulos intracelulares y se sintetizan en respuesta al estímulo.^(20,26)

Una vez activados y liberados de la célula, los mediadores se deterioran y se inactivan por las enzimas o bien se eliminan de otra forma, regulando las acciones de los mismos, y realizando su actividad biológica mediante fijación a receptores específicos sobre las células blanco. Un mediador químico puede estimular la liberación de mediadores por las células blanco, y ser idénticos o

similares a los iniciales o pueden tener actividades opuestas, ampliando su acción inicial.^(20,26)

Mediadores específicos

Aminas Vasoactivas

Histamina. Está distribuida en los tejidos, es la fuente más importante de las células cebadas, encontradas en el tejido conectivo, adyacente a los vasos sanguíneos, y también en los basófilos y plaquetas de la sangre. Se libera por degranulación de las células cebadas como respuesta a estímulos (trauma, calor, reacciones inmunitarias, anafilatoxinas, proteínas lisosómicas derivadas de neutrófilos y neuropéptidos), causando dilatación de las arteriolas y aumento de la permeabilidad vascular de las vénulas. Es inactivada por la histaminasa.^(20,26)

• **Serotonina.** (5-hidroxitriptamina) Mediador vasoactivo secundario, se libera por las plaquetas, después del contacto con colágeno y complejos antígeno-anticuerpo.^(20,26)

Proteasas Plasmáticas

• **Sistema cinina.** Su activación produce la formación de bradicinina, la cual causa dilatación arteriolar, permeabilidad incrementada de las vénulas y

contracción del músculo liso extravascular. La bradisinina es un polipéptido en forma de precursor (CAPM, Cininógeno de alto peso molecular), y se degrada por la calicreína. La calicreína se activa por la precalicreína; por activación del factor XII del sistema de coagulación (factor Hageman) al contacto con los tejidos lesionados.^(20,26)

Sistema del complemento. Serie de proteínas plasmáticas que interviene en la inmunidad y la inflamación, activándose por medio de las "cascada del complemento": comienza en la fase de contacto, donde ocurre la elaboración de las funciones biológicas del complemento en la activación de C3, cuyo desdoblamiento se da en la llamada *vía clásica*, desencadenando la fijación de C1 a anticuerpos (IgM ó IgG) en combinación con antígenos. La activación de la *vía alterna*, no requiere de complejos antígeno-anticuerpo para su funcionamiento, se desencadena por polisacáridos bacterianos (endotoxina e IgA humana), componentes séricos, sistema properdina (properdina, factores B y D). Al activarse C3, las proteínas de la vía alterna lo convierten a C3b, utilizando una secuencia efectora final común que comprende C5 a C9, que origina el surgimiento de factores biológicamente activos y lisis de células cubiertas por anticuerpos (Figura 1). Los factores

derivados del complemento que afectan los fenómenos en la inflamación aguda son : ^(20,26)

1. Fenómenos vasculares: C3 y C5a son anafilatoxinas, productos del desdoblamiento de los componentes correspondientes del complemento, incrementan la permeabilidad vascular y causan vasodilatación al liberar histamina de las células cebadas. C5 también activa la vía de la lipooxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico en neutrófilos y monocitos, causando síntesis y liberación de mediadores inflamatorios adicionales.

2. Quimiotaxia: C5a causa adhesión de neutrófilos al epitelio y ejerce quimiotaxia sobre monocitos y neutrófilos.

3. Fagocitosis: C3b al fijarse a la pared de la célula bacteriana, actúa como una opsonina y favorece la fagocitosis por neutrófilos y macrófagos.

Sistema de coagulación. Es una serie de proteínas plasmáticas que se pueden activar por el factor de Hageman, cuyo paso final es la conversión de fibrinógeno a fibrina, por medio de dos vías: intrínseca y extrínseca. La vía intrínseca comienza con la "fase de contacto", donde la precalicreína, el CAPM, factor XII y factor XI se exponen a una superficie vascular, y comienzan su actividad. ^(20,26)

El factor XII se activa a factor XIIa durante la proteólisis por calicreína ; con la ayuda del factor XIIa, se activa el factor XI a factor XIa, liberando bradicinina a partir del CAMP. El factor XIa en presencia de Ca^{2+} activa al factor IX a la serinproteasa, factor IXa, éste a su vez rompe un enlace en el factor X para producir la serinproteasa de dos cadenas, factor Xa, reacción que requiere del complejo tenasa, en la superficie de plaquetas activadas : Ca^{2+} y factor VIIIa, así como los factores IXa y X. El factor VIII, una glucoproteína, es un cofactor que sirve como receptor para los factores IXa y X en la superficie plaquetaria, y es activado por cantidades mínimas de trombina para formar factor VIIIa. (2,12,19,26)

En la vía extrínseca se utiliza el factor tisular, factores VII y X y Ca^{2+} , quienes conducen a la producción de factor Xa. El factor tisular actúa como cofactor en la activación del factor X catalizada por el factor VIIa, éste último, rompe el mismo enlace en el factor X separado en la vía intrínseca. (19,20,23,26)

(Figura 2)

Metabolitos Del Ácido Araquidónico : Prostaglandinas Y Leucotrienos

El ácido araquidónico es un ácido graso poliinsaturado que se encuentra en grandes cantidades en los fosfolípidos de la membrana celular. Se libera de los fosfolípidos de la membrana debido a la activación de fosfolipasas celulares

hemostasia, y tienen una actividad fisiológica en los sistemas renal, cardiovascular y respiratorio. (20,23,26)

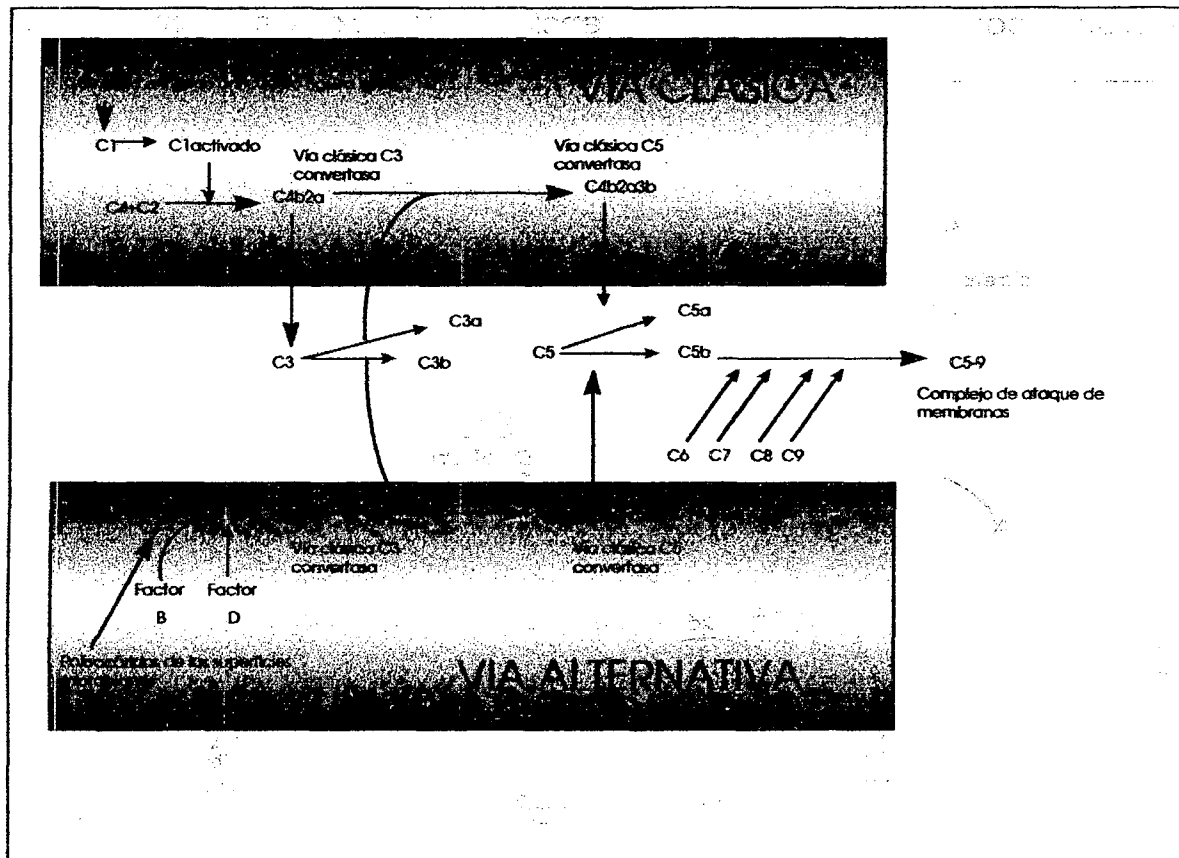


Figura 1. (15) Sistema del Complemento

Durante la inflamación, los lisosomas de los neutrófilos son una fuente importante de fosfolipasas. El metabolismo del ácido araquidónico ocurre por

una de dos vías : 1) vía de la ciclooxigenasa : conduce en sus inicios a la formación de un endoperóxido cíclico, la prostaglandina ; ésta existe en todos los tejidos y actúan como hormonas locales. El ácido araquidónico es precursor de los productos terminales activos de la vía de la ciclooxigenasa, prostaciclina y tromboxano ; causa vasodilatación y potencia la formación de edema.^(20,23,26)

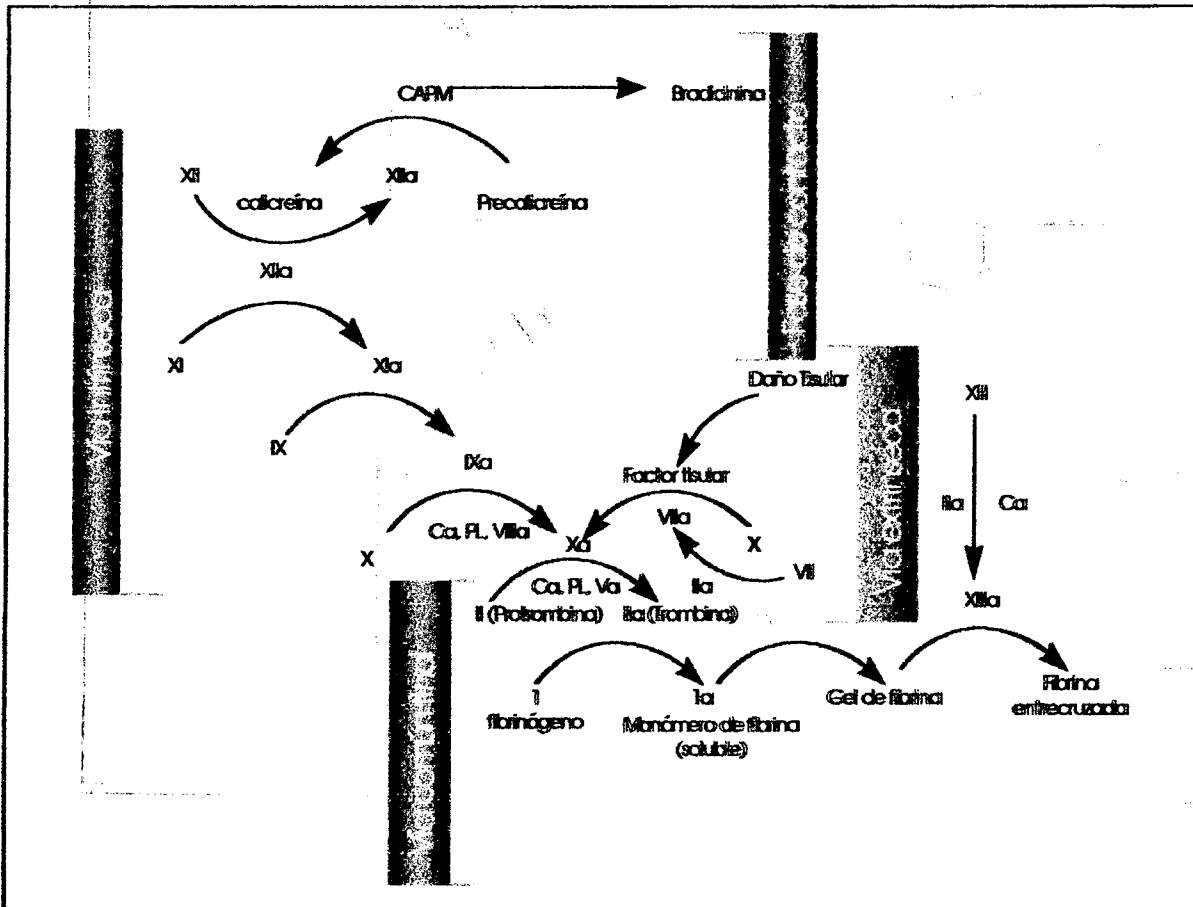


Figura 2. (19). Cascada de coagulación

Las aspirinas y los AINES, inhiben la ciclooxigenasa, y por lo tanto, la síntesis de prostaglandinas.^(3,13,20,26) 2) vía de la lipooxigenasa : la reacción inicial de

esta vía es la adición de un grupo hidroperóxido al ácido araquidónico en los carbonos. Produce la formación de leucotrienos, los cuales son potentes reguladores de muchos procesos patológicos,^(20,26) y permeabilidad vascular, atracción y activación de los leucocitos y además reguladores en trastornos que involucran reacciones inflamatorias o hipersensibilidad inmediata. ⁽²³⁾

Factor Activador De Las Plaquetas

Mediador que se deriva de los fosfolípidos; es un factor derivado de los basófilos sensibilizados por la IgE y estimulados por antígenos, causa agregación plaquetaria con la liberación de su contenido, aumento de la permeabilidad vascular, agregación y adhesión leucocitaria, quimiotaxia y cambios hemodinámicos sistémicos. Son elaborados por basófilos, neutrófilos, monocitos y endotelio ^(20,26). Actúan sobre las células blanco y estimula la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos ^(20,23,26).

Citocinas

Son polipéptidos producidos por linfocitos y macrófagos activos modulando la función de otros tipos celulares. Participan en las respuestas celulares inmunitarias, y tienen un papel importante en la respuesta inflamatoria a nivel local en el endotelio sobre los fibroblastos. Induce la síntesis y expresión de superficie de las moléculas de adhesión endotelial que median la lesión de

los leucocitos y aumentan la trombogenicidad en la superficie del endotelio.^(20,26)

EL DOLOR Y SU TRANSMISIÓN

ASPECTOS GENERALES DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El Sistema Nervioso Autónomo (SNA) regula la actividad fisiológica de los órganos y sistemas estructurales que no se controlan conscientemente, entre estos se incluyen órganos y sistemas como el corazón, vasos sanguíneos, tejido glandular, vísceras y músculo liso en el control de la función cardíaca, circulación, respiración, digestión, metabolismo, temperatura corporal, sudoración, salivación y función endocrina.⁽²⁵⁾

El hipotálamo constituye el principal foco de integración del SNA con efectos que modulan la temperatura corporal, presión arterial, emociones, sueño y reflejos sexuales.⁽²⁵⁾

SEÑALIZACIÓN Y MODULACIÓN DEL DOLOR

El dolor es una reacción a estímulos nocivos que varían en intensidad, desde desagradables hasta insoportables^(3,6). Es una sensación muy subjetiva, debido a que sólo quien la percibe, puede decir la intensidad del mismo, por lo

tanto el estímulo nocivo puede producir grados diversos del dolor en individuos diferentes.^(3,6,11,27)

No obstante, es de interés que a pesar de esta amplia variación en la reacción, el umbral al dolor (la intensidad a la que se nota el estímulo) es en esencia la misma para todos, lo que indica que la respuesta de las fibras al dolor no varía, pero los impulsos generados que entran al Sistema Nervioso Central, están modulados por vías complejas y variadas.⁽³⁾

El propósito biológico del dolor es prevenir al organismo del peligro, es decir que es un mecanismo protector del cuerpo que aparece siempre que un tejido está siendo lesionado y obliga al individuo a reaccionar para suprimir el estímulo doloroso.⁽¹¹⁾ El dolor puede ser también patológico y persistir más allá de la necesidad para prevenir el peligro.^(3,6)

Toda percepción del dolor se apoya en la transmisión de impulsos por vía multisináptica desde el lugar del estímulo hasta centros más altos especializados del cerebro.^(3,7,11,13,27) Esta percepción se consigue por medio de los receptores que son corpúsculos situados en las terminaciones nerviosas aferentes y que son los encargados de recibir los estímulos.⁽²⁷⁾

PAPEL DE LAS PROSTAGLANDINAS EN LA PRODUCCIÓN DEL DOLOR

La cantidad de prostaglandina sintetizada, depende del suplemento de ácido araquidónico, el cual depende a su vez de la magnitud de estímulo recibido,⁽²⁵⁾ el cual pasa a través de las terminaciones nerviosas aferentes activándose la PGE y PGI₂, produciéndose también la disminución del umbral de los nociceptores.⁽⁹⁾

Una vez se recibe el estímulo, se produce aumento del flujo de Calcio mediante la perturbación de la membrana celular, activando así la fosfolipasa A₂. Ésta hidroliza la unión éster *sn*-2 de los fosfolípidos de la membrana, en particular fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina con la consecuente liberación de araquidonato,^(9,25) y activándose seguidamente el sistema de la lipogenasa y el sistema de la ciclooxigenasa.⁽²⁵⁾

El sistema de la ciclooxigenasa, convierte el ácido araquidónico en edoperóxidos cíclicos (PGG₂ y PGH₂) los cuales son isomerizados o reducidos produciendo de esta manera Prostaglandinas (PGE₁, PGE₂, PGF₁, PGF₂, PGF_{2α}).⁽²⁵⁾ e (figura 3)

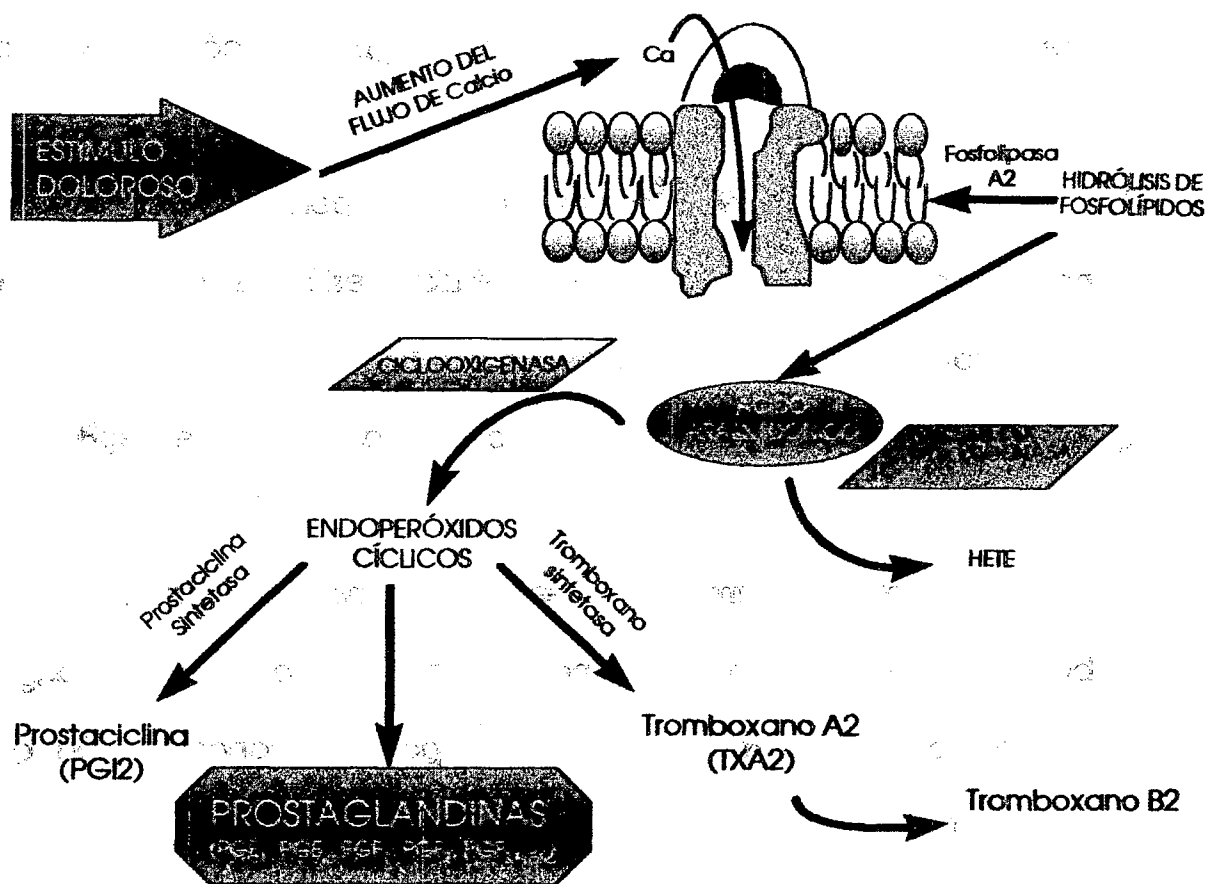


Figura 3. (9.25) Síntesis de las prostaglandinas en la producción del dolor

RECEPTORES DE DOLOR

Todos los receptores del dolor son terminaciones nerviosas libres, los cuales se excitan, debido a tres diferentes estímulos: mecánicos, térmicos y químicos^(11,12,27).

1. mecanorreceptores : reaccionan a estímulos mecánicos (tacto, tensión y aceleración).
2. termorreceptores : reconocen cambios de temperatura (frío, calor)
3. nociceptores : reconocen el daño tisular (lesión física, química o alteraciones nocivas de temperatura)
4. receptores electromagnéticos : responden a la luz que llega a la retina
5. quimiorreceptores : forman la base de las sensaciones gustativas en boca, olfativas en nariz, responden al nivel de oxígeno en sangre arterial, osmolaridad de líquidos corporales, concentración de bióxido de carbono.

Cada receptor es muy sensible al estímulo para el cual está diseñado y no responde casi nada a intensidades normales de los otros tipos de estímulos sensoriales. Cada uno de los principales tipos de sensación que se experimenta se llama "Modalidad de Sensación". Cada haz nervioso termina en un punto específico del sistema nervioso central (SNC). Cuando una sensación percibida estimula la fibra nerviosa, la modalidad de sensación dependerá de la región específica del SNC a donde llegue dicha fibra. No importa que estímulo sea el que haga que las terminaciones nerviosas se exciten, la persona en cualquier caso, sentirá DOLOR. ⁽¹⁾

De los receptores nerviosos los impulsos son llevados a la médula espinal o ganglios sensoriales del encéfalo. ⁽¹¹⁾ La sensación de dolor está mediada por las terminaciones nerviosas libres, las cuales forman parte con las células epiteliales de superficie, considerándose como una Unidad receptora. Los receptores se encuentran en la piel, adventicia de vasos sanguíneos, capas aponeuróticas y estructuras profundas somáticas y viscerales. ^(11,12,27)

Los estímulos nocivos de una intensidad suficiente para causar lesión tisular se asocian a la liberación de numerosos mediadores inflamatorios, los cuales estimulan directamente los nociceptores periféricos mientras que otros los sensibilizan y disminuyen el umbral del estímulo sin que en realidad inicien la descarga neuronal. ⁽¹³⁾

Las fibras que conducen todo tipo de sensaciones son de diferente diámetro, y dicha conducción de impulsos se lleva a cabo a velocidades diferentes. Por ello, las fibras son clasificadas en fibras del grupo A y del grupo C. (Tabla 1.) ⁽²⁷⁾

Al aplicar un estímulo doloroso en una zona cutánea se presentan descargas en las fibras A- delta y C. Las fibras A- delta de transmisión rápida, ocasionan la percepción del dolor agudo "inmediato", y las fibras C de conducción lenta, son las responsables de dolor sordo y lento, que acompaña al dolor agudo después de un lapso corto. ^(11,12,27)

	GRUPO	CLASE	DIÁMETRO	VELOCIDAD CONDUCCIÓN	RECEPTOR
MIELÍNICAS	A	A-alfa	6-17 micras	15-80 m/seg	Mecanorreceptor
	A	A-beta	6-17 micras	15-80 m/seg	Mecanorreceptor
	A	A-delta	1-6 micras	12-80 m/seg	75% mecanoy termorreceptor 25% nociceptores
AMIELÍNICAS	C	C	0.3-1.0 micras	0.4-1.0 m/seg	50% mecanoy termorreceptor 50% nociceptores
		B	3 micras	3-14 m/seg	

Tabla 1 (11,27)

La descarga de fibras C puede continuar durante un tiempo considerable una vez suprimido el estímulo, debido a la liberación de componentes bioquímicos endógenos como la histamina por células mastocitos cebadas y basófilos, bradiquinina sintetizadas de proteína plasmática, 5-hidroxitriptamina (5HT o serotonina) de plaquetas dañadas, prostaglandinas e hidroperóxidos sintetizados de membranas celulares, potasio, acetilcolina y otras sustancias activas y su permanencia en los tejidos después de la lesión. (3,9,25)

Las quininas y prostaglandinas, son importantes en la mediación del dolor. La bradicinina se le considera uno de los compuestos más importantes en la iniciación del dolor, que puede producir dolor en forma inmediata. Las prostaglandinas, pueden producir dolor sólo cuando están en concentraciones elevadas.^(3,11,12,13)

La estimulación de los nociceptores periféricos aumenta en el asta dorsal la liberación de neuropéptidos como la sustancia P y de aminoácidos excitadores como el glutamato. La transmisión de la información nociceptiva hacia el tálamo se realiza por los tractos espinotalámicos.⁽³⁾

La sustancia P, es un neurotransmisor de las fibras del dolor, y se libera en el sitio de la lesión, aumentando la permeabilidad de los vasos sanguíneos, lo que produce un escape de líquido hacia los tejidos circundantes, y como consecuencia libera sustancias que producen dolor.^(3,11,12,27)

Casi toda la información que procede de los segmentos somáticos del cuerpo entra en la médula espinal por las raíces dorsales de los nervios raquídeos.⁽¹¹⁾ El cuerno dorsal tiene una variedad de disposiciones sinápticas, lo que permite la recepción, transmisión y alto grado de procesamiento de las sensaciones. Está organizado entre 6 y 9 láminas diferentes, de las cuales las

lámbricas I y III, constituyen la sustancia gelatinosa y funcionan en la recepción y procesamiento de las sensaciones. Las láminas I y V responden a estímulos periféricos (27).

Las señales sensitivas son transportadas por dos vías sensoriales: (3.11)

1. **Sistema columna dorsal-hemisico:** Compuesta por grandes fibras nerviosas mielínicas de conducción rápida, presentan un alto grado de orientación espacial con respecto a su origen en la superficie del cuerpo. Transmite información sensorial rápida.
2. **Sistema anterolateral:** Constituido por fibras mielínicas pequeñas de conducción lenta. Transmite sensaciones como dolor, calor, frío y sensaciones táctiles toscas.

El Sistema Nervioso Autónomo es un sistema "eferente", cuyas neuronas en los ganglios dorsales de la médula espinal y en el encéfalo inervan los vasos sanguíneos y controlan funciones tales como vasodilatación, sudoración y peristalsis. También contiene fibras "aférentes" que conducen sensaciones hacia los cuerpos celulares, inclusive sensaciones dolorosas. Algunas de las fibras aférentes de los nervios simpáticos, se definen como fibras B (tabla 1). (27)

TRANSMISIÓN DEL DOLOR AL SISTEMA NERVIOSOS CENTRAL

Una vez el estímulo llega a la médula espinal, las señales de dolor siguen dos rutas diferentes al cerebro : 1) haz neoespinotalámico compuesto por fibras A δ , las cuales terminan en la lámina I (marginal) de las astas dorsales ; allí se evita el haz y da lugar a que fibras largas crucen del lado contrario de la médula espinal a través de la comisura anterior y luego suban por las columnas anterolaterales al cerebro, 2) haz paleoespinotalámico : transmite señales de dolor transportadas por las fibras C, las cuales terminan en las láminas II y III de las astas dorsales, luego atraviesa la comisura anterior hacia el lado opuesto de la médula y llega al cerebro por una vía anterolateral. (3,11,27)

SISTEMA DE CONTROL DEL DOLOR EN LA MÉDULA ESPINAL Y CEREBRO

El cerebro controla el grado de señales dolorosas de entrada al sistema nervioso mediante la activación de un sistema de control del dolor llamado

Analgesia. Este sistema de control consta de 3 componentes: 1) *Área gris periacueductal* del mesencéfalo, cuyas neuronas envían sus señales a 2) el *núcleo magno del rafé*, de aquí las señales se transmiten por las columnas dorsolaterales de la médula espinal hasta 3) un *complejo inhibitor del dolor*

situado en las astas dorsales de la médula espinal. En este punto, las señales de analgesia pueden bloquear el dolor antes de que se transmita al cerebro.^(3.9.11)

Por otra parte, se sabe que la encefalina y la serotonina participan como sistemas transmisores en el sistema de analgesia. La encefalina produce inhibición presináptica de las fibras C y A δ que transmiten la señal dolorosa a nivel de sus sinápsis en las astas dorsales. El mecanismo es un bloqueo de los niveles de calcio presente en las terminales nerviosas.^(3.6.12.27)

BREVE HISTORIA DE LOS ANALGÉSICOS

Los médicos árabes introdujeron el compuesto del opio en Oriente donde se empleó principalmente para el control de la disentería. Paracelso (1493-1541) emplea el opio en Europa. Sertürner (1806) aísla la sustancia pura a partir del opio y lo denomina morfina.^(9.20)

Durante varios siglos, diferentes culturas reconocieron el efecto medicinal de la corteza del sauce y de otras plantas. A mediados del siglo XVIII, el reverendo Edmund Stone de Inglaterra describió en una carta un relato del éxito obtenido con la corteza del sauce para curar la fiebre intermitente.^(9.20)

El ingrediente activo de la corteza del sauce era un glucósido amargo llamado salicina, aislado por primera vez en forma pura por Leroux en 1829, quien demostró sus acciones antipiréticas. Por hidrólisis, la salicina produce glucosa y alcohol salicílico, convirtiéndose en ácido salicílico, el cual se utilizó para el tratamiento de la fiebre reumática y como antipirético en 1875.⁽⁹⁾

Hoffman, químico empleado de la Bayer, preparó el ácido acetilsalicílico en base al trabajo realizado por Gerhardt en 1853. En 1899 Dreser introdujo en la medicina el uso del ácido acetilsalicílico con el nombre de *aspirina*, no solo como analgésico y antipirético, sino también como un medicamento antiinflamatorio.⁽⁹⁾

En 1973 Euler identificó el ácido liposoluble en glándulas reproductoras y las llamó *Prostaglandina*. En 1962 se dilucidó la estructura de dos de ellas, la *prostaglandina E₁* (*PGE₁*) y la *PGF_{1α}*.⁽⁹⁾

En 1964 Bergström y col. y van Dorp y col. obtuvieron en forma independiente la biosíntesis de la *PGE₂* a partir del ácido araquidónico, utilizando homogeneizados de vesícula seminal de oveja.⁽⁹⁾

Los últimos 25 años han sido testigos de muchos descubrimientos de gran importancia en esta área. A partir del descubrimiento del tromboxano A_2 (TXA_2) por Hamberg y col en 1,975, la prostaciclina (PGI_2) por Moncada y col. en 1,976, y los leucotrienos por Samuelsson en 1,983, se reconoció que las prostaglandinas clásicas constituyen sólo una fracción de productos fisiológicamente activos del metabolismo de los araquidonatos. En 1,971, Vane y col y Smith y Willis demostraron que bajas concentraciones de aspirina e indometacina inhibían la producción enzimática de prostaglandinas. En ese momento se sabía que las prostaglandinas participaban en el proceso inflamatorio y fiebre, lo que ayudó a que las investigaciones sobre la inhibición de éstas en cualquier lugar donde se produjera daño celular aumentaran.⁽⁹⁾

PRINCIPIOS GENERALES DE FARMACOLOGÍA

La farmacología es el estudio de los efectos químicos en los sistemas biológicos,^(3,25) que comprenden desde una simple célula y sus constituyentes subcelulares (mitocondria, organelos, núcleo), sistema de órganos (cardiovascular, nervioso músculo esquelético, etc), animales y el más importante de todos, el ser humano como tal.⁽²⁵⁾

La *farmacoterapéutica* es el arte de administrar drogas para la prevención o tratamiento de enfermedades. La *farmacodinamia* es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de las drogas y los mecanismos por los cuales las drogas producen su efecto. La *farmacocinética* es el estudio de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de las drogas y los procesos que controlan dichos eventos. ⁽²⁵⁾

La *Toxicología* trata sobre los efectos perjudiciales de las drogas en los sistemas biológicos. *Droga-receptor*, es el sistema o la porción de un sistema biológico con el cual la droga interactúa para producir una respuesta dada, ya sea terapéutica o tóxica. *Sustancia receptora* es el componente celular involucrado directamente en la acción inicial de la droga. *Sitio receptor* es la porción adyacente del receptor que permite o no el acceso de la droga al sitio activado. *Acción de la droga* es la consecuencia inicial de la interacción droga-receptor. *Efecto de la droga* es el evento fisiológico resultante. *Droga* es cualquier componente químico, el cual actúa en los sistemas biológicos y posee selectividad, acción reversible, potencia y habilidad para interactuar con los sistemas biológicos. ⁽²⁵⁾

REQUERIMIENTOS BÁSICOS PARA EL FUNCIONAMIENTO QUÍMICO DE LAS DROGAS

Todo fármaco posee un grado de Selectividad hacia un componente celular, tejido ó sistema de órganos en particular. Para que esto se lleve a cabo, el químico debe ser selectivo para la sustancia receptora y se localiza dentro o sobre los ribosomas ó membranas celulares de bacterias, órganos o tejidos específicos.⁽²⁵⁾ La droga debe complementarse con su estructura tridimensional sin alterar su configuración receptora, luego son distribuidas selectivamente por todo el cuerpo y son centradas en un tejido ú órgano específico. Sin embargo algunas drogas no se identifican con el sitio receptor, pero si se distribuye por el compartimiento celular interfiriendo con algún proceso metabólico.^(2,3,10,25)

Toda droga debe tener reversibilidad de acción, la cual es terminada por la alteración de la estructura química de las mismas en el hígado, en biotransformación, excreción renal o combinación de ambos mecanismos. Para el uso terapéutico, cualquier droga debe poseer un cierto grado de potencia, definida como la actividad biológica por unidad de peso. Mientras más potente es la droga, la respuesta producida debe ser a menor dosis, por lo que debe tenerse cuidado con el volumen de administración, ya que esto aumenta la toxicidad de la misma. Cualquier químico activo biológicamente

en pocos minutos puede ser potencialmente peligroso, si se dificulta su control, y aún más si éste puede ingerirse sin conocimiento alguno por el paciente.⁽²⁵⁾

La eficacia de una droga es la habilidad inherente de producir un cierto grado de respuesta biológica. Una droga de mayor eficacia puede alcanzar una gran respuesta terapéutica que una de menor eficacia.^(3.10.25) Una droga debe ser capaz de participar en una reacción química con su sitio receptor (interacción droga-receptor), debe poseer componentes químicamente reactivos y complementarios para el receptor y producir alteraciones en el mismo.⁽¹⁹⁾ La droga puede ser soluble en agua para algunas moléculas y disolverla en los fluidos extracelulares, o bien puede ser soluble en lípidos atravesando la membrana lipídica y barreras celulares.^(3.25)

DESTINO DEL MEDICAMENTO EN EL ORGANISMO

La membrana celular es la capa de cualquier célula que la separa del medio. Su estructura básica es lipídica, compuesta de fosfolípidos y proteínas, es decir que su naturaleza es lipoproteica. Los fosfolípidos forman las dos capas externas de la membrana, cuyos polos, hidrófobos solubles en grasa, quedan enfrentados. Los polos hidrófilos, solubles en agua, están orientados hacia el exterior y se unen a una capa monomolecular proteica.^(3.11.19)

La bicapa lipídica de la membrana es una barrera impermeable a las sustancias hidrosolubles corrientes, como iones, glucosa, urea y otros. Las sustancias liposolubles, como el oxígeno, el dióxido de carbono y el alcohol, pueden penetrar esta parte de la membrana con facilidad.^(3.10) En la actualidad se admite el modelo en mosaico, con las proteínas ocupando todo o parte de la membrana, que trata de un elemento fluido y dinámico.^(3.11)

El paso del fármaco a través de las membranas se da por :

1. Transporte pasivo en donde la velocidad de transporte de los medicamentos depende del grado de liposolubilidad de una sustancia a través de la bicapa lipídica de la membrana celular,^(11.13) y de la diferencia entre las concentraciones presentes a cada lado de la membrana. Los medicamentos electrolíticos se absorben mejor o peor, en función de su ionización. La fracción ionizada es soluble en agua y no difunde. La fracción no ionizada es soluble en los lípidos y puede atravesar fácilmente las membranas, dejando de ser una barrera, para estos fármacos liposolubles y penetrando a todas las células del organismo, donde ejercen su acción farmacológica dentro de las células o en la superficie interna de las membranas celulares.^(3.11) Los fármacos iónicos pueden alcanzar las superficies celulares, ya que son capaces de entrar y salir de la circulación a través de los capilares, cuya estructura tubular está formada de una sola capa de células. Las sustancias iónicas que no penetran a través de los

pequeños poros de las membranas pueden seguir una vía distinta, atravesando las paredes capilares, desplazándose entre las células que componen la pared del capilar. ⁽³⁾ Los fármacos que son ácidos o bases débiles, se presentan en dos formas: una hidrosoluble, ionizada o una liposoluble, no ionizada. El grado de ionización depende de el pH de los líquidos corporales, y de la capacidad del fármaco para ceder o aceptar iones hidrógeno (H^+).

2. Transporte activo. Cuando las sustancias son insolubles en las membranas celulares, entran a la célula, uniéndose de forma transitoria a un transportador de membrana, las cuales son proteínas que atraviesan la capa lipídica de la membrana, y transportan en ambas direcciones al interior y exterior de la célula. Para el transporte activo es necesaria la energía, ya que las moléculas tienen que desplazarse contra gradientes de concentración, de un área de baja concentración a uno de concentración elevada. Es necesario que los medicamentos sean específicos, para esto los fármacos tienen una estructura química similar a la de algunas sustancias naturales del organismo. ^(3,10,13)

La administración del fármaco puede hacerse por varias vías, pero una vez que llega a la circulación, se distribuye a muchas áreas del cuerpo, penetrando a la célula que puede responder a la acción del mismo. Al iniciar

el fármaco su acción, se dan cuatro fases, para que el medicamento cumpla su función, las cuales son : absorción, distribución, metabolismo y eliminación. (3.10.13)

La absorción es el proceso por el cual un medicamento queda disponible en los líquidos para su distribución, describe la velocidad a la cual un fármaco abandona el sitio de administración y la medida en que lo hace. La intensidad del proceso depende de la administración, solubilidad y

propiedades físicas de la droga. (3.10.13.25) La biodisponibilidad indica el grado en que un fármaco alcanza su sitio de acción o un líquido biológico desde el cual tiene acceso a su sitio de acción. (3.25) La absorción depende de la solubilidad

del agente. Los fármacos administrados en solución acuosa son absorbidos rápidamente que en solución oleosa, suspensión o forma sólida. (3.10.13.25) La

absorción por el tubo digestivo se explica por simple difusión a través de una membrana que tiene características de la estructura lipóide con poros llenos de agua, sin implicar la captación por azúcares y otros nutrientes. (3)

La distribución se lleva a cabo cuando el fármaco llega a los tejidos de manera irregular y se concentran en un sitio activo, al difundirse, termina su

actividad. Luego de que un fármaco es absorbido o administrado en la corriente sanguínea es distribuido en los líquidos intersticiales y celulares. (10.25) Se

lleva a cabo cuando los fármacos pasan del torrente sanguíneo a otras partes

lleva a cabo cuando los fármacos pasan del torrente sanguíneo a otras partes del organismo, atravesando primero los capilares para llegar luego a los órganos. Se ve afectado por la ionización, el tamaño y la liposolubilidad. ^(3.9.10)

El metabolismo es el proceso mediado por sistemas enzimáticos localizados en el retículo endoplasmático liso del hígado, riñón, pulmón y epitelio gastrointestinal, cambiando la estructura molecular de los medicamentos en fármacos activos, y muy frecuentemente, este proceso convierte fármacos activos en formas inactivas (metabolitos), lo que reduce la carga de sustancias extrañas y permite con esto la supervivencia del organismo. ^(3.9.25)

En la excreción, los fármacos son eliminados del organismo como compuestos no alterados o bien como metabolitos. El riñón es el órgano más importante para su eliminación. También pueden excretarse por las heces, leche materna y pulmones. ^(3.9.25)

TIPOS DE FÁRMACOS QUE AFECTAN EL DOLOR

Anestésicos generales. Producen inconsciencia y como resultado de esto, evitan el dolor, pueden ser afectadas todas las funciones sensoriales y motoras.

⁽³⁾ Los anestésicos generales se encuentran entre los fármacos más peligrosos

aprobados para uso general, ya que el margen de seguridad en su uso es pequeño, y una alta dosis puede provocar insuficiencia respiratoria.

Anestésicos locales. Cuando los fármacos se inyectan localmente, evitan la actividad en las neuronas.⁽⁹⁾ Se clasifican en dos clases: ésteres y amidas, de los cuales las amidas son los que mayor aceptación tienen debido a que producen menos reacciones alérgicas.⁽²²⁾

Fármacos que tienen efectos analgésicos del tipo diacepam (Valium, para el tratamiento de la ansiedad), carisoprodol (Soma, relajante muscular central) y óxido nitroso utilizado para la sedación.⁽³⁾

Fármacos analgésicos para tratamiento de dolores específicos. Antidepresivos y antipsicóticos, en el dolor relacionado a la depresión y psicosis y antiepilépticos en tratamiento de neuralgias del trigémino y otros nervios.⁽³⁾

Analgésicos. Fármacos que disminuyen el dolor a concentraciones con poco o ningún efecto sobre otras sensaciones.⁽⁹⁾ Reaccionan con grupos de receptores relacionados estrechamente y comparten algunas de las propiedades de tres familias de neuropéptidos: encefalinas, endorfinas y dinorfinas.⁽⁹⁾

CLASIFICACIÓN DE LOS ANALGÉSICOS

Los fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, salicilatos, acetaminofén y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se clasifican como "No opioides" y los que se asemejan a las endorfinas se consideran como "opioides". (2.3.10.13)

ANALGÉSICOS OPIOIDES

Incluyen los derivados del opio, sintéticos y endorfinas que difieren en estructura pero que tienen función similar. Pueden producir depresión respiratoria, disforia y alucinación, convulsiones y modulación de la conducta emocional. (10)

ANALGÉSICOS NO OPIOIDES.

Salicilatos. Analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Derivado de la corteza del sauce. Incluyen, la aspirina o ácido acetilsalicílico, los salicilatos de sodio, colina y magnesio, la salicilamida y el diflunisal. Útiles para aliviar el dolor ligero a moderado, y disminuir la fiebre. (2.3.20)

Derivados del para-aminofenol. Denominados analgésicos de alquitrán de hulla, fenacetina y su metabolito activo, acetaminofén. Son utilizados como analgésicos y antipiréticos, con actividad antiinflamatoria débil. (2.9.13.16)

Antiinflamatorios No esteroideos (AINES). Son analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. Inhiben la ciclooxigenasa y disminuyen la síntesis de prostaglandinas. Incluyen los derivados del ácido propiónico y los derivados del ácido fenámico. (2.9.13.16)

AINES

Su acción se basa en la inhibición de las enzimas que sintetizan prostaglandinas y algunos inhiben la vía de la lipooxigenasa. Ejercen su efecto analgésico a través de la inhibición periférica de la síntesis de prostaglandinas, y a través de mecanismos centrales y periféricos. (2.9.13.16)

Existen 2 formas estructuralmente distintas de la enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2). La COX-1 es un elemento constitutivo de las células normales y la COX-2 es inducida en las células inflamatorias. La inhibición de la actividad de la COX-2 representa el mecanismo de acción más probable de la analgesia mediada por AINE, mientras que la relación entre la inhibición de la COX-1 y de la COX-2 por parte de los AINES determinaría la posibilidad de aparición de

efectos secundarios. La interferencia por los AINES de la transducción de la señal mediada por la proteína-G puede constituir la base de un mecanismo analgésico no relacionado con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. ⁽¹³⁾

Vane, en 1971, demostró que los fármacos del tipo de la aspirina actuaban inhibiendo las enzimas que sintetizan las prostaglandinas, sugiriendo que ésta era la base de la acción analgésica de dichos fármacos. "Todos los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas en uno o más puntos de la vía biosintética del endoperóxido.

Los inhibidores de la ciclooxigenasa pueden clasificarse en tres categorías ⁽¹³⁾:

1. *fármacos que provocan inhibición competitiva rápidamente reversible*: se produce cuando un análogo, como un ácido graso poliinsaturado, presenta una constante de unión para la enzima similar a la del sustrato, sin formar producto. Entre ellos están, el ácido mefanámico, ácido flufenámico, el sulindac e ibuprofén.
2. *fármacos que provocan inhibición no competitiva (atrapamiento del radical libre) rápidamente reversible*: induce un mecanismo de reacción en cadena de radicales libre que mantiene la biosíntesis de más peróxidos por parte de la ciclooxigenasa. Los hidroperóxidos generados durante el

metabolismo del ácido araquidónico ejercen un mecanismo de retroalimentación positivo que estimula la actividad de la ciclooxigenasa.

Entre estos está el paracetamol.

3. fármacos que provocan inactivación irreversible dependiente del tiempo :

inhiben la actividad de la ciclooxigenasa, manteniéndose intacta la actividad de la peroxidasa. Produce inhibición irreversible por mecanismos que no implican la formación de un derivado acetilado inactivo de la enzima. Incluyen la indometacina y el flurbiprofeno.

DERIVADOS DEL ÁCIDO FENÁMICO

Incluyen el ácido mefenámico, y meclomen. Causan efectos colaterales en el sistema gastrointestinal, diarrea, esteatorrea e inflamación intestinal. El ácido mefenámico se usa para analgesia y alivio de dismenorrea primaria. Actúan como antipiréticos y analgésicos. Concentración plasmática máxima : meclomen de 0,5 a 2 horas, y ácido mefenámico de 2 a 4 horas. Se excretan por la orina y heces.^(3,9)

DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIÓNICO

Incluyen el ibuprofén, fenoprofén, flurbiprofeno, ketoprofeno y naproxén. Se utilizan en el postoperatorio, dismenorrea, enfermedades inflamatorias y

dolor leve a moderado. Su efecto de disminución de la agregación plaquetaria es reversible. Tienen actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Pueden causar erosiones gastrointestinales menos graves que la aspirina. (3.9)

NOMENCLATURA Y TERMINOLOGÍA

Antes de conocer la estructura química del Ketoprofeno y Dexketoprofeno trometamol, se deben definir los siguiente conceptos :

ISÓMEROS : Compuestos con la misma fórmula molecular pero con diferente disposición de átomos en la molécula. (5.15.24) Clases de isomería : (8.24)

1. Isomería estructural

1.1 Isómero de cadena

1.2 Isómero de posición

1.3 Isómero de grupo funcional

2. Estereoisomería

2.1 Estereoisomería óptica

2.2 Estereoisomería geométrica o de cis-trans

ESTEREOISÓMEROS: Compuestos que difieren en la disposición tridimensional en el espacio de sus átomos integrantes. Tienen la misma fórmula molecular y están enlazados en la misma forma, pero difieren en la forma en que los átomos constituyentes están dispuestos en el espacio, es decir, que difieren en la disposición tridimensional en el espacio de sus átomos integrantes. Tienen actividad óptica, pero no son imágenes especulares ni superponibles. Se dividen en : (8.15.24)

1. Enantiómeros

2. Diastereoisómeros.

ENANTIÓMEROS: Son estereoisómeros que son entre sí imágenes especulares no superponibles. Son pares de compuestos que se relacionan entre sí como un objeto con su imagen reflejada en un espejo. (8.15.24)

IMÁGENES DE ESPEJO: Imágenes opuestas, se consideran una reflexión especular de la otra, con las mismas propiedades físicas, excepto por sus efectos sobre el plano de luz polarizada, en donde la luz pasa a través de un polarizador que consiste en ondas que vibran en un solo plano. (8.15.24) (Figura 4)

ESTEREOISOMERÍA ÓPTICA: Cuando la molécula es atravesada por un rayo de luz. Se dice que los isómeros son ópticamente activos, debido a que giran el plano de luz polarizada en dirección de las manecillas del reloj o en sentido

contrario. Cuando el plano de luz se desvía hacia la derecha recibe el nombre de DEXTRÓGIRO, y se desvía la luz hacia la izquierda se llama LEVÓGIRO. Pero si no desvía la luz es la parte inactiva de la molécula a la luz, y es una mezcla en partes iguales de las formas dextrógira y levógira, llamándose RACÉMICO.^(8.15.24)

QUIRALIDAD: Cuando las moléculas e iones no pueden superponerse o traslaparse, teniendo la misma relación en la derecha que en la izquierda. La quiralidad de un compuesto se produce como resultado de la presencia en una molécula de un átomo de carbono, al cual se unen 4 átomos o grupos diferentes a cuyos centros se les llama CENTROS ASIMÉTRICOS O QUIRALES.^(8.15.24)

(Figura 4)

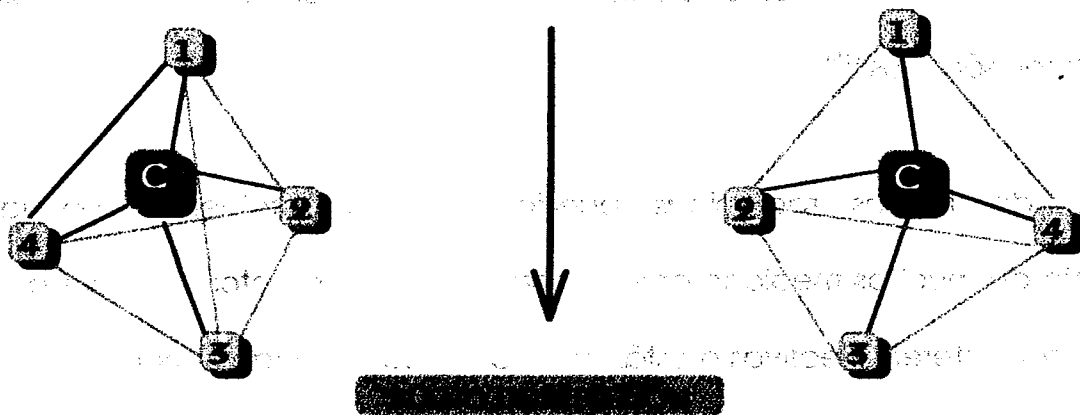


Figura 4 ⁽²⁴⁾ Isómeros ópticos de un compuesto que contiene un átomo de carbono quiral

ISOMERÍA GEOMÉTRICA O CIS-TRANS: Se debe a la existencia de átomos de carbono unidos por doble enlace que no permite a las dos mitades de la

molécula girar alrededor del eje de unión. Se denominan *cis* y *trans*, según que los átomos o grupos idénticos se encuentran al mismo o diferente lado del doble enlace.^(8,15,24) (Figura 5)



Isómero *cis*

Isómero *trans*

Figura 5⁽²⁴⁾

DIASTEREOISÓMEROS: Son isómeros que no son enantiómeros entre sí. Cualquier tipo de compuestos estereoisómeros, incluye isómeros geométricos como a estereoisómeros.⁽¹⁵⁾

El uso de formas racémicas puede presentar problemas en la farmacología de muchos medicamentos, sobre todo si los efectos adversos del fármaco no son estereoselectivos o están asociadas con el enantiómero menos activo. En la actualidad se han encontrado ciertas ventajas a las formas estereoisoméricas simples que las mezclas racémicas de los fármacos.⁽¹⁵⁾

El 25% de los medicamentos son mezclas de fármacos, en lugar de ser agentes simples. Cuando se habla de mezcla, no se refiere a la combinación

de dos o más agentes terapéuticos, sino que son combinaciones de sustancias isoméricas.⁽¹⁵⁾

La mayoría de los productos farmacéuticos proceden del uso de racémicos de fármacos quirales sintéticos que contienen dos formas estereoisoméricas, los enantiómeros.⁽¹⁵⁾

KETOPROFENO Y DEXIETOPROFENO TROMETAMOL

El Ketoprofeno es inhibidor de la ciclooxigenasa y estabilizador de las membranas lisosomales antagonizando las acciones de la bradiquinina.^(15,20) Se absorbe con rapidez después de la administración oral y las concentraciones plasmáticas máximas alcanzan en 1 ó 2 horas, su vida media plasmática es de 2 horas. El alimento reduce la velocidad de absorción. Se une en forma extensa a proteínas plasmáticas. Se conjuga con ácido glucurónico en el hígado y se excreta por la orina.^(15,20)

Según estudios realizados en el Departamento de Investigación y Desarrollo en Laboratorios Menarini SA, Barcelona, España y Firenze, Italia :

El dexketoprofeno trometamol (la sal de trometamina del ácido S(+)-2-(3-benzoilfenil)propiónico) es una sal hidrosoluble del enantiómero dexketorrotatorio del ketoprofeno. El ketoprofeno racémico se usa como agente analgésico antiinflamatorio, y es uno de los inhibidores más potentes de la síntesis de prostaglandinas *in vitro*. Este efecto se debe al enantiómero S(+)(dexketoprofeno), mientras que el enantiómero R(+) carece de dicha actividad.

El perfil farmacocinético del ketoprofeno y sus enantiómeros se ha evaluado en distintas especies animales y voluntarios humanos. En el ser humano la biodisponibilidad relativa del dexketoprofeno trometamol oral (12,5 y 25 mg) es similar a la del ketoprofeno racémico oral (25 y 50 mg), determinada en todos los casos a partir de los valores del área bajo la curva de concentración plasmática tiempo del S(+)-ketoprofeno. El dexketoprofeno trometamol, administrado en comprimidos, se absorbe rápidamente, con un tiempo hasta la concentración plasmática máxima (t_{max}) de entre 0,25 y 0,75 horas, mientras que el t_{max} del enantiómero S a partir del fármaco racémico, administrado en comprimidos o cápsulas preparadas con el ácido libre, está entre 0,5 y 3 horas. El administrar 12,5 y 25 mg de dexketoprofeno trometamol se alcanzan unas concentraciones plasmáticas pico de 1,4 y 3,1 mg/l, respectivamente.

Entre el 70% y el 80% de la dosis administrada se recupera en orina durante las primeras 12 horas, principalmente en forma de conjugado acil-glucurónico del compuesto original. Tras la administración de dexketoprofeno (S(+)-ketoprofeno) no se encuentra R(-)-ketoprofeno en orina, lo que confirma la ausencia de bioinversión del enantiómero S(+) en el ser humano.

En estudios animales, la potencia antiinflamatoria del dexketoprofeno fue siempre equivalente a la obtenida con dosis dobles de ketoprofeno. De forma parecida, los estudios animales demostraron que el dexketoprofeno trometamol tiene una gran potencia analgésica. El enantiómero R(-) exhibió una potencia mucho menor, y sólo se pudo apreciar una acción analgésica en condiciones en las que se producía una bioinversión significativa a enantiómero S(+).

Los efectos ulcerogénicos gástricos de diferentes dosis orales de dexketoprofeno (1,5 a 6 mg/kg) en ratas no difieren de las correspondientes dosis dobles (3 a 12 mg/kg) de ketoprofeno racémico. La administración oral repetida (5 días) de dexketoprofeno en forma de sal con trometamol provoca menos ulceraciones gástricas que las observadas con las formas ácidas de dexketoprofeno y del racemato.

El desarrollo del dexketoprofeno trometamol se inscribe en la tendencia actual de reemplazar los fármacos racémicos por sus formas enantioméricas puras, con el objeto de reducir la dosis necesaria para conseguir un efecto terapéutico determinado, y posiblemente, disminuyendo así la incidencia de efectos adversos.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS ENANTIOSELECTIVAS

A pesar de que la farmacocinética del ketoprofeno racémico se ha investigado a fondo, sólo unos pocos estudios han usado técnicas analíticas estereoespecíficas que permitiesen la cuantificación del enantiómero S(+)¹ activo. La mayoría de estos estudios midió las concentraciones plasmáticas de los enantiómeros tras administrar el fármaco racémico.

Absorción, distribución y excreción en modelos animales: En los fármacos muy lipofílicos como el dexketoprofeno, los procesos de absorción, distribución y eliminación están controlados por la velocidad de difusión del fármaco a través de las membranas y de los compartimentos hidrofílicos. Aunque algunos componentes de las membranas plasmáticas, como los fosfolípidos y las proteínas, son homoquirales (es decir, sólo existen en una configuración enantiomérica), el grado de enantioselectividad detectado en estos procesos es por lo general muy bajo.

Al administrar 3 mg/kg de S(+)-ketoprofeno (dexketoprofeno) o R(-)-ketoprofeno en forma de disoluciones de la sal sódica a monos, no se observó enantioselectividad significativa durante la absorción del fármaco. La absorción intestinal fue rápida para ambos enantiómeros, y los valores del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo también fueron similares.

Mediante técnicas radiográficas se estudió la distribución del (¹⁴C)dexketoprofeno administrado en forma oral a ratas, y se llegó a la conclusión de que en órganos y tejidos (hígado, riñones y tejido adiposo) no hay acumulación del fármaco. Los tejidos del SNC contenían niveles de radioactividad que correspondían a una concentración del fármaco suficiente para inhibir la síntesis de prostaglandinas. El porcentaje de dosis encontrado en orina durante las primeras 48 horas fue similar para ambos enantiómeros.

Metabolismo de los enantiómeros del ketoprofeno: El metabolismo del ketoprofeno racémico consiste en 3 biotransformaciones: 1) conjugación a acil glucurónido. En el caso del dexketoprofeno en el hombre, la mayoría del fármaco se recupera en forma inalterada tras la hidrólisis del glucurónido en muestras de orina de 24 horas; 2) hidroxilación del grupo benzoilo en el anillo aromático y 3) inversión del enantiómero R(-) al enantiómero S(+).

-(-) Después de administrar dosis orales únicas de 50 mg de R(-)-ketoprofeno a 12 voluntarios sanos, se pudieron detectar bajas concentraciones de S(+)-ketoprofeno. En la mayoría de los voluntarios la concentración plasmática del enantiómero S(+) se mantuvo por debajo del límite inferior de cuantificación, 0,078 mg/l. A partir de datos plasmáticos no se ha podido calcular si existe algún grado de bioinversión a R(-)-ketoprofeno. Por otra parte, en la orina se encontraron cantidades significativas del enantiómero S(+). No se han podido obtener resultados que permitan sugerir la producción de una racemización de los enantiómeros del ketoprofeno a partir de glucurónicos. A pesar de que no es medible la bioinversión del enantiómero R(-), se dice que existe cierta bioinversión del enantiómero en el ser humano.

TERCERAS MOLARES INFERIORES INCLUIDAS EN POSICIÓN MESIOANGULAR

Los antropólogos afirman que la constantemente creciente cerebración del hombre agranda su caja craneana a expensas de sus maxilares, pero en la actualidad, en el hombre moderno, los maxilares han disminuido de tamaño, y por lo tanto el número de dientes. Esto se debe a la dieta blanda y refinada, la cual requiere menos masticación favoreciendo la tendencia a tener maxilares pequeños y no muy desarrollado. (18)

La odontectomía es la extracción de dientes erupcionados en parte o no erupcionados o de raíces retenidas que no se pueden escindir con la técnica de la pinza, y por lo tanto requieren resección quirúrgica. Los dientes que más frecuente, no erupcionan son los terceros molares superiores e inferiores y los caninos superiores. (21)

Muchas personas, incluso en el medio profesional, aún confunden la diferencia entre piezas incluidas, retenidas o impactadas, ésta última es un mal término, ya que es una traducción del inglés, por lo que se recomienda no hacer uso de la misma. (14)

Definiendo las piezas incluidas, se dice que es aquella que no hace erupción por existir una barrera que impide su erupción, ya sea mucosa, hueso, la interposición de otra pieza dental o una patología. En lo que se refiere a las piezas retenidas, es aquella que no hace erupción por haber perdido la fuerza normal para erupcionar, no existiendo ninguna barrera que impida su erupción. (14)

Para la remoción de terceros molares inferiores incluidos, debe analizarse la radiografía, para esto se debe observar su posición en el proceso alveolar en sentido bucal, lingual, mesial y distal. Luego observar la accesibilidad de la

pieza, su relación con la rama mandibular, su relación con el conducto dentario, número y forma de las raíces. (14)

A los terceros molares incluidos se les suele clasificar de acuerdo con la posición de su eje mayor en relación con el eje mayor del segundo molar. Winter (1996) preparó una clasificación de dichas piezas dentarias para elegir el procedimiento quirúrgico adecuado (14,18,21)

1. **Mesioversión** : cuando el eje de la pieza está hacia mesial (figura 6)
2. **Distoversión** : cuando el eje de la pieza está hacia distal.
3. **Horizontal** : cuando el eje de la pieza tiene una posición paralela al reborde alveolar.
4. **Vertical** : cuando la pieza tiene una dirección aparentemente normal en la arcada.
5. **Bucoversión** : cuando el eje de la pieza está inclinado hacia bucal. La radiografía muestra la corona borrosa y sin definición.
6. **Lingroversión** : cuando el eje de la pieza está inclinado hacia lingual. La radiografía muestra la corona bien definida.
7. **Invertida** : cuando el eje de la pieza está dirigido hacia el borde inferior del maxilar inferior.

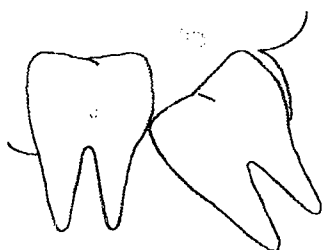


Figura 6. (14) Muestra la posición Mesioangular o Mesioversión de las terceras molares inferiores

Cada una de las posiciones se subclasifica en alta, media o baja, de acuerdo con la relación de la corona del tercer molar incluido con el cuello del segundo molar, siendo alta si la mayor parte de la corona del incluido está arriba del nivel del cuello del segundo molar ; media si se encuentra la corona a nivel del cuello del mismo y baja si la corona del tercer molar está abajo del nivel del cuello del segundo molar. (14,18,21)

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

Se realiza colgajo sobre el reborde alveolar, el cual en área de tercer molar se abre hacia bucal, luego el colgajo se eleva con elevador de periostio, de manera que éste quede intacto. Seguidamente con fresas bajo irrigación constante, se retira hueso distal, bucal y con esto se logra acceso mesial, hasta exponer la superficie distal, vestibular y oclusal del diente. (14)

La profundidad de resección ósea se aumenta hasta el nivel de bifurcación y se emplea escoplo de tercera molar, seccionando verticalmente a través de su bifurcación. El segmento coronal distal y la raíz adherida se extraen como segmento único. En casos en que la posición mesial está acuñada por debajo del segundo molar, puede emplearse la fresa para tallar

un surco profundo en la raíz mesial, comenzando en la cámara pulpar, de manera que un elevador pueda dividir la corona de la raíz y se extrae por unidades separadas. La extracción no complicada, depende de que exista suficiente espacio para no causar molestias al segundo molar. La cantidad de hueso a eliminar, depende si la pieza está alta o media, y la división de la pieza depende de la posición exacta de la misma. (18)

Fig. 10. - 1. - 2.



... el ... de ... se ...
 ... con ...
 ... con ...
 ...

... de ...
 ... y ...
 ...
 ...

HIPÓTESIS

Con el dexketoprofeno trometamol el paciente ingiere dosis menores en miligramos que con ketoprofeno sin disminuir los efectos antiinflamatorios y analgésicos.

VARIABLE

Efecto antiinflamatorio y analgésico comparativo del Ketoprofeno y Dexketoprofeno.

VARIABLES DEPENDIENTES

1. Dolor

2. Inflamación

VARIABLES INDEPENDIENTES

1. Ketoprofeno
2. Dexketoprofeno trometamol
3. Dosis

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES

1. DOLOR: Reacción a estímulos nocivos que varían en intensidad, desde desagradables hasta insoportables, cuya percepción se apoya en la transmisión de impulsos por vía multisináptica desde el lugar del estímulo hasta centros más altos especializados del cerebro. ^(3,6,9,11,13,27)
2. INFLAMACIÓN: Es una respuesta protectora, cuyo objetivo final es eliminar del organismo el origen de la lesión celular y las consecuencias de tal lesión, células y tejidos necróticos. ^(11,19,26) Se caracteriza por vasodilatación local con exceso de flujo sanguíneo local, aumento de la permeabilidad de los capilares con fuga de líquido intersticial y su consecuente coagulación. ^(9,19)

VARIABLES INDEPENDIENTES

1. **KETOPROFENO**: Es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) derivado del ácido arilpropiónico, inhibidor de la ciclooxigenasa y estabilizador de las membranas lisosomales, antagonizando las acciones de la bradiquinina.^(9,10,15) Dosis: 50 mg una cápsula cada 8 horas que producirá una respuesta biológica al llegar al sitio activo, en menor grado según tiempo de duración.⁽⁴⁾
2. **DEXKETOPROFENO TROMETAMOL**: Sal hidrosoluble del enantiómero dexketorrotatorio del ketoprofeno con propiedades analgésicas y antiinflamatorias.⁽¹⁵⁾ Dosis: 25 mg un comprimido cada 8 horas que producirá una respuesta biológica al llegar al sitio activo, en menor grado según tiempo de duración.⁽⁴⁾

INDICADORES DE LAS VARIABLES

1. Medición en centímetros, pre y postoperatoria a las 24, 48 y 72 horas, de la comisura labial a la parte anterior del lóbulo de la oreja, para medir la inflamación que el paciente presenta.
2. Dolor referido por el paciente : leve - moderado - severo.

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Para realizar este estudio se tomó como población a 24 pacientes de la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala, realizándoles Cirugía de Terceras molares inferiores en posición mesioangular. La población a estudiar se dividió de manera aleatoria en 2 grupos de 12 pacientes. Cada grupo se les administró Ketoprofeno 50 mg una cápsula cada 8 horas y Dexketoprofeno trometamol 25 mg un comprimido cada 8 horas. Dichos pacientes deben estar comprendidos entre los 18 y 25 años de edad, libres de cualquier enfermedad sistémica, no tomándose en cuenta mujeres embarazadas.

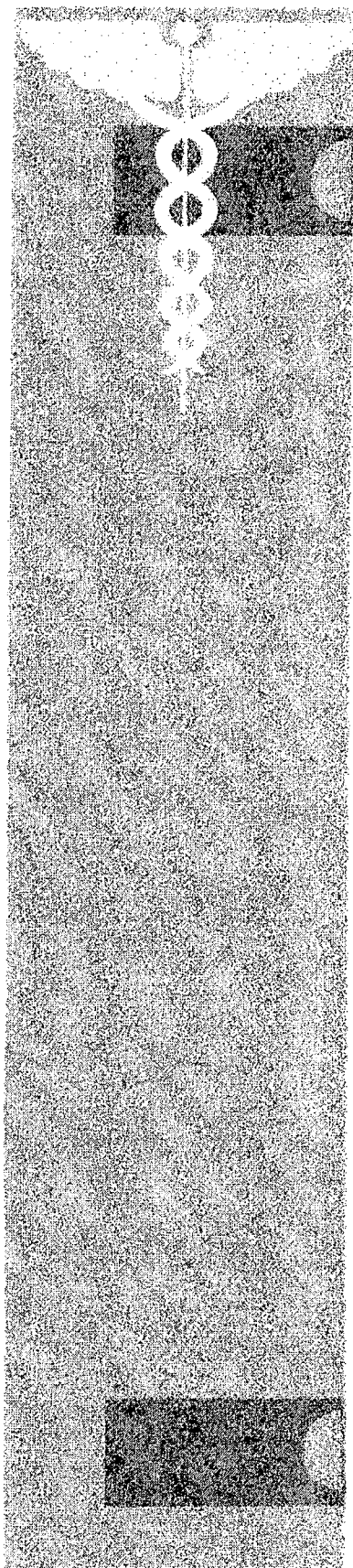
Antes de la cirugía se solicitó la colaboración del Director de clínicas, Director del área de médico quirúrgica, jefe del departamento de cirugía, docentes y enfermera de cirugía, para realizar el estudio con pacientes de la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

como A y B¹, así como las indicaciones postoperatorias. Se les citó a las 24, 48 y 72 horas para tomar medidas de la comisura del labio a la parte anterior del lóbulo de la oreja, y se llenó la Boleta de recolección de datos.

Para evaluar el dolor postoperatorio, se tomaron en cuenta los reportes dados por los pacientes según el grado de severidad que el mismo sintió a partir de las 24 horas hasta las 72. Se evaluó como Severo (dolor difícil de soportar y causa molestia), Moderado (dolor que causa molestia pero es soportable), Leve (dolor fácilmente tolerado) y No dolor. Esta clasificación fue tomada del estudio realizado por Beirne y Hollander sobre el efecto de la metilprednisolona, así como la técnica de cara - mentón descrita por Hollander para medir la inflamación. Esta técnica se basa en los puntos exteriores localizados en las inserciones del músculo cuadrado, de manera que la posición en el lado bucal derecho e izquierdo en la parte posterior de la mandíbula esté con la cara oclusal de la línea de oclusión. Por lo que se toma desde la comisura hasta la parte anterior del lóbulo de la oreja, sobre piel, como puntos de referencia, utilizando en este estudio una cinta métrica de 20 cm. Las longitudes preoperatoria, y postoperatorias hasta las 72 horas se anotaron en la boleta de recolección de datos. Las medidas preoperatorias

¹ Para realizar este estudio se contó con la colaboración de los laboratorios Menarini, quienes proporcionaron muestras médicas de KETOPROFENO (FASTUM) y DEXKETOPROFENO TROMETAMOL (ENANTYUM), tratando pre y postoperatoriamente a 12 pacientes con cada medicamento en las dosis recomendadas.

para cada lado fueron sustraídos de los postoperatorios. La técnica de
variabilidad con esta técnica clasifica a los pacientes como : No inflamación,
inflamación leve con una diferencia de 10 mm o menos moderado tomados (si
la diferencia fue entre 11 a 20 mm, severo si la diferencia fue entre 21 a 30. Mm.
La medida se reportó a las 24, 48 y 72 horas



BOLETA DE
RECOLECCIÓN DE
DATOS

**BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
EFECTIVIDAD COMPARATIVA A DOBLE CIEGO DE ANALGÉSICOS Y
ANTIINFLAMATORIOS**

La Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala mejora día a día la calidad postoperatoria de los pacientes que son tratados quirúrgicamente. Para esto se desea investigar las propiedades que tienen algunos medicamentos de disminuir la inflamación y el dolor en pacientes tratados de Cirugía de Terceras Molares Inferiores, por lo que se necesita de su total colaboración, disposición y autorización para poder realizar dicho estudio.

NOTA : Estoy de acuerdo en colaborar en todo lo que se necesite para la realización de este estudio.

Nombre y firma del paciente

CUESTIONARIO

DATOS GENERALES

Nombre Completo _____

Dirección _____

Teléfono _____ Edad _____ Sexo _____ Ocupación _____

Familiar más cercano que lo acompañe : _____

HISTORIA MÉDICA ANTERIOR :

Hospitalizaciones en últimos 2 años : _____

Toma algún medicamento : _____

Alérgico a algún medicamento : _____

Enfermedades sistémicas : _____

Ha comido en las últimas 4 horas : _____

Medicamento proporcionado A _____ B _____

CUESTIONARIO

1. ¿ A sentido dolor después de la cirugía ?

DOLOR											
No dolor			Leve			Moderado			Severo		
24 hrs	48 hrs	72 hrs	24 hrs	48 hrs	72 hrs	24 hrs	48 hrs	72 hrs	24 hrs	48 hrs	72 hrs

INFLAMACION											
Medida en Cm	Preoperatoria		Postoperatorio		24 horas pos-op		48 horas pos-op		72 horas pos-op		
	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I	

2. La intensidad del dolor es ?

Leve

Moderado

Severo

INSTRUCCIONES POS-OPERATORIAS

Estas son las indicaciones que usted debe seguir después de la cirugía, recuerde que debe seguirlas tal y como se le indican. Con ello usted se sentirá mejor y me ayudará a que los datos que necesito sean verdaderamente reales.

1. En el sitio de la operación se ha dejado una gasa, la cual debe mordarla por una hora, pasada esa hora quítela y no se ponga nada más.
2. Después de quitarse la gasa, inicie con ejercicios de abrir hasta donde sea posible, 20 veces cada hora durante tres días.
3. Guarde reposo relativo (no en cama), al acostarse en la noche, mantenga la cabeza en alto y evite realizar todo tipo de ejercicios, caminar bajo el sol, y cargar objetos pesados, durante una semana.
4. Durante dos días comer alimentos suaves (puré, huevos, gelatinas, carnes suaves, etc). Luego dieta libre, de acuerdo con lo que se pueda tolerar.
5. Durante el día de hoy, evite todo movimiento o acción que perturbe la cicatrización, tal como enjuagarse, escupir, fumar, o tomar con pajilla.
6. No debe de tocarse la herida con la lengua, los dedos o algún otro objeto extraño.
7. Es normal que durante las primeras horas se sienta ligero sabor a sangre, pero es mejor que trague y no debe escupir.
8. Tome el medicamento entregado, un comprimido/cápsula, cada 8 horas durante tres días, NO LO DEJE DE TOMAR.
9. Protéjase con vaselina o crema la cara en el lugar en donde se hizo la intervención y colóquese una bolsa de hielo envuelta en una toalla delgada 15 minutos cada hora, solo por el día de hoy, mañana y los siguientes dos días, colóquese lienzos de agua caliente.
10. Cepílese sus dientes, tenga cuidado de no lastimar la(s) herida(s), recuerde que mientras más higiene tenga usted, menor probabilidad de que se infecte.
11. Su próximas citas son :

1. día _____ Hora _____
2. día _____ Hora _____
3. día _____ Hora _____

INSTRUCTIVO PARA LLENAR EL CUESTIONARIO

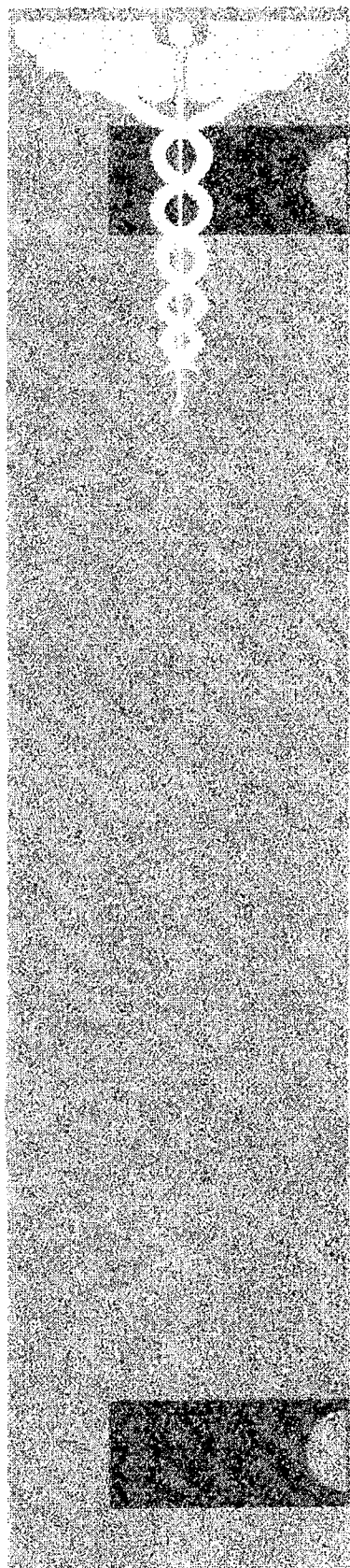
1. Se preguntarán los datos generales del paciente y se anotarán en el cuestionario:

- A. Nombre completo : Primer nombre y dos apellidos
- B. Dirección : Calle y avenida, número de casa, zona y colonia
- C. Teléfono : del domicilio y trabajo
- D. Edad : en números
- E. Sexo : F si es femenino y M si es masculino
- F. Ocupación : La que desempeñe en este momento
- G. Nombre del familiar más cercano que lo acompañe : Primer nombre y dos apellidos.

2. Se preguntará al paciente sobre su Historia Médica Anterior y se anotarán los datos en el cuestionario :

- A. Si por alguna razón a estado hospitalizado en los últimos dos años, y la razón por la que estuvo hospitalizado.
- B. Si está tomando actualmente algún medicamento y la razón por la cual lo está tomando.
- C. Si es alérgico a algún medicamento, como penicilina, aspirina, anestésico local, sulfas, etc.
- D. Si el paciente padece de alguna enfermedad sistémica
- E. Si el paciente ha comido en las últimas 4 horas, sino ha ingerido alimentos se recomendará al paciente que coma algo.

3. Se anotará en el cuestionario con una X cual medicamento se le proporcionará al paciente en la línea que corresponda.
4. Se le dará una dosis preoperatoria de una cápsulas ó comprimidos de Ketoprofeno y Dexketoprofeno trometamol.
5. Se tomará la medida en centímetros de la comisura labial a la parte anterior del lóbulo antes de la cirugía y se anotará dicha medida en la boleta de recolección de datos.
6. Después de la cirugía se volverá a medir el área, se anotará en la boleta de recolección de datos, y se procederá a preguntarle al paciente las preguntas del cuestionario :
 - A. A la pregunta No. 1 del cuestionario, se preguntará al paciente si siente o no dolor, y la respuesta se anotará en el cuadro correspondiente colocando una X.
 - B. A la pregunta No. 2. Siente un dolor que no aguanta, o el dolor que siente es un dolor fuerte pero que si lo soporta, o es mínimo el dolor. La respuesta se anotará en el cuadro correspondiente.
7. A las 24, 48 y 72 horas se harán la misma medición del lóbulo anterior de la oreja y la comisura labial, y dicha medida se anotará en el cuadro correspondiente en la tabla de mediciones. También se harán las mismas preguntas anteriores, las respuestas se colocarán en la Tabla de Mediciones.



PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

CUADRO 1

PACIENTES TRATADOS QUIRÚRGICAMENTE DE TERCERAS MOLARES INFERIORES INCLUIDAS UNILATERAL Y BILATERALMENTE, EN POSICIÓN MESIOANGULAR PRE Y POSTMEDICADOS CON KETOPROFENO Y DEXKETOPRENO TROMETAMOL, FACULTAD DE ODONTOLOGÍA, UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, FEBRERO A MAYO 2001

			TOTAL
Px tratados con Ketoprofeno	8	4	12
Px tratados con Dexketoprofeno			
Trometamol	5	7	12
TOTAL DE PACIENTES	13	11	24

FUENTE : Boleta de recolección de datos

ANÁLISIS CUADRO 1

De los 13 pacientes tratados unilateralmente, 8 se medicaron con Ketoprofeno (50 mg) y 5 con Dexketoprofeno (25 mg). De los 11 pacientes tratados bilateralmente 4 fueron medicados con Ketoprofeno (50 mg) y 7 con Dexketoprofeno (25 mg), formando un total de 12 pacientes con cada grupo de medicamento y 24 pacientes en total.

CUADRO 2

MEDIA ARITMÉTICA EN CIRUGÍAS DE TERCERAS MOLARES INFERIORES INCLUIDAS EN POSICIÓN MESIOANGULAR, EN PACIENTES MEDICADOS CON KETOPROFENO Y DEXKETOPROFENO TROMETAMOL, FACULTAD DE ODONTOLOGÍA, UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, FEBRERO A MAYO 2001

Medidas en centímetros de la goma de daltro o parte anterior del Bucle de la goma	PREOPERATORIO	POSTOPERATORIO	24 HORAS	48 HORAS	72 HORAS
	9.2	9.3	10	10	9.3
	9.5	9.5	10.2	10.5	10
	9.3	10	9.8	9.5	9.3
	8.5	9	8.7	8.5	8.5
	9.8	10.8	10.5	10	10.5
	11.2	11.2	12.5	12.5	11.5
	8.5	9	9	9	9
	9.3	9.3	9.7	9.5	9.9
	9	9.5	10	9.5	10.4
	8.5	8.7	9.1	8.9	9.1
	9.5	9.5	10.5	10.5	9.5
	9.7	9.7	10.5	10.5	10
	11.2	11.2	12	12	12
	9	9.5	9.4	9.4	9
	9.8	9.8	10.3	10	9.2
	10.4	10.5	10.5	10.4	9.5
	9	9.3	9.5	9.4	8.5
	9.3	9.3	9.5	10.1	10.5
	9.5	9.5	10	10.5	10.3
	9.46	9.69	10.05	9.99	9.75
	9.5	9.7	9.5	9.5	9.5
	10.5	10.5	11.5	10.5	10.5
	9.8	10	10.3	11	11
	10	11	11.5	11	10.5
	8.9	9	9.5	9.3	9.3
	10	10	10.2	10.3	10
	10	10	10.2	10	10
	9	9.5	10	10	9.5
	9.8	9.8	10.5	10	9.9
	10.4	10.5	10.5	10.5	10.4
	10.1	10.2	10.5	10.5	10.3
	10	10.2	10.7	10.7	10.5
	9.8	9.8	10	9.9	9.8
	10.2	10.5	10.7	10.5	10.4
	10.4	10.5	10.7	10.7	10.5
	11	11	11.6	11.6	11.5
	9.95	10.12	10.48	10.56	10.21

FUENTE ; Boleta de recolección de datos.

ANÁLISIS CUADRO 2

La media aritmética de las medidas en centímetros para ambos medicamentos es : con Dexketoprofeno a las 24 horas es de 10.05 Cm, a las 48 es de 9.99 y a las 72 horas es de 9.75 cm, tomando en cuenta que las medidas pre y postoperatoria son 9.46 y 9.69 cm. En cuanto a las medidas pre y postoperatorias, del Ketoprofeno fueron 9.95 y 10.12 cm observándose que a las 24 horas presentó una media de 10.48, mientras que a las 48 y 72 horas presentó una media de 10.36 y 10.21 cm.

Medicamento	Preoperatoria	Postoperatoria	24 horas	48 horas	72 horas
Dexketoprofeno	9.46	9.69	10.05	9.99	9.75
Ketoprofeno	9.95	10.12	10.48	10.36	10.21

CUADRO 3

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS EN CIRUGÍAS DE TERCERAS MOLARES INFERIORES INCLUIDAS EN POSICIÓN MESIOANGULAR, EN PACIENTES MEDICADOS CON DEXKETOPROFENO TROMETAMOL Y KETOPROFENO, EN LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA, UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, FEBRERO A MAYO, 2001

	Intervalo de clase en centímetros	FRECUENCIA PREOPERATORIO	FRECUENCIA POSTOPERATORIO	FRECUENCIA 24 HORAS	FRECUENCIA 48 HORAS	FRECUENCIA 72 HORAS
	8.5-8.9	3	1	1	2	2
	9.0-9.4	7	6	3	3	6
	9.5-9.9	6	7	4	3	3
	10.0-10.4	1	0	5	5	4
	10.5-10.9	0	3	4	4	2
	11-11.4	2	2	0	0	0
	11.5-11.9	0	0	0	0	1
	12.-12.4	0	0	1	1	1
	12.5-12.9	0	0	1	1	0
KETOPROFENO	8.5-8.9	1	0	0	0	0
	9.0-9.4	1	1	0	1	1
	9.5-9.9	4	4	2	2	4
	10.0-10.4	8	5	5	4	5
	10.5-10.9	1	4	6	6	4
	11-11.4	1	2	0	2	1
	11.5-11.9	0	0	3	1	1
	12.-12.4	0	0	0	0	0
12.5-12.9	0	0	0	0	0	

FUENTE : Boleta de recolección de datos

ANÁLISIS CUADRO 3

El intervalo de clase del Ketoprofeno a las 24 y 48 horas, en su mayoría se encuentra entre 10.5-10.9 cm, donde las medidas preoperatorias están entre 10.0-10.4 cm. Con el Dexketoprofeno las medidas a las 24 y 48 horas se encuentran entre 10-10.4 cm, y en el preoperatorio están entre 9.0-9.4 cm. A las 72 horas el intervalo se encuentra entre 9-9.4 y 10-10.4 con el Dexketoprofeno y Ketoprofeno respectivamente. Se observa con esto que para ambos medicamentos el efecto antiinflamatorio es el mismo, ya que a las 72 horas ambos medicamentos regresaron a las medidas preoperatorias

CUADRO 4

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS SEGÚN ÍNDICE DE VARIACIÓN DE MEDIDAS EN CENTÍMETROS DE CIRUGÍAS DE TERCERAS MOLARES INFERIORES INCLUIDAS EN POSICIÓN MESIOANGULAR, EN PACIENTES MEDICADOS CON KETOPROFENO Y DEXKETOPROFENO TROMETAMOL, FACULTAD DE ODONTOLOGÍA, UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, FEBRERO A MAYO 2001

	Intervalo de clase en centímetros	FRECUENCIA POSTOPERATORIO	FRECUENCIA 24 HORAS	FRECUENCIA 48 HORAS	FRECUENCIA 72 HORAS
	0-0.2	13	4	6	10
	0.3-0.5	5	7	5	5
	0.6-0.8	0	5	4	3
	0.9-1.1	1	2	3	1
	1.2-1.4	0	1	1	0
	1.4-1.6	0	0	0	0
KETOPROFENO	0-0.2	14	5	6	11
	0.3-0.5	2	4	5	4
	0.6-0.8	0	4	2	0
	0.9-1.1	0	2	2	0
	1.2-1.4	0	0	1	1
	1.4-1.6	0	1	0	0

FUENTE : Boleta de recolección de datos

Análisis cuadro 4

Este cuadro muestra los índices de variación de resultados del proceso inflamatorio presentado por los pacientes con el uso de Ketoprofeno y Dexketoprofeno trometamol, según dosis (50 mg y 25 mg respectivamente) y duración recomendada por el fabricante. Éstos índices sirvieron para realizar la clasificación de inflamación, la cual varía entre leve (0.1 a 1 cm), moderada (1.1-2 cm), severa (2.1-3.0 cm) y grave, mayor de 3.1 cm. La efectividad de ambos medicamentos es similar, ya que la diferencia de las medidas a las 24 horas están entre 0-0.2 y 0.3-0.5 cm, a las 48 y 72 horas 0-0.2 cm para el Ketoprofeno y Dexketoprofeno trometamol respectivamente encontrándose entre un grado de inflamación leve para ambos medicamentos.

CUADRO 5

PROCESO INFLAMATORIO EN CIRUGÍAS DE TERCERAS MOLARES INFERIORES INCLUIDAS EN POSICIÓN MESIOANGULAR, MEDICADOS CON KETOPROFENO Y DEXKETOPROFENO TROMETAMOL, SEGÚN CLASIFICACIÓN DE LEVE A SEVERO DESDE EL POST-OPERATORIO HASTA LAS 72 HORAS, FACULTAD DE ODONTOLOGÍA, UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, FEBRERO A MAYO 2,001

	KETOPROFENO				DEXKETOPROFENO			
	Normal	Leve	Moderado	Severo	Normal	Leve	Moderado	Severo
Post-operatorio	6	10	0	0	10	9	0	0
24 horas	1	15	0	0	6	12	1	0
48 horas	3	12	1	0	2	16	1	0
72 horas	6	9	1	0	5	14	0	0

FUENTE : Boleta de recolección de datos

ANÁLISIS CUADRO 5

En este cuadro se identifican a los 24 pacientes tratados formando un total de 35 extracciones quirúrgicas de terceras molares inferiores incluidas en posición mesioangular, de las cuales 16 se premedicaron con Ketoprofeno y 19 con Dexketoprofeno, durante el postoperatorio hasta las 72 horas con 1 comprimido/cápsula cada 8 horas. El Dexketoprofeno presentó similar efectividad antiinflamatoria que el Ketoprofeno encontrándose la mayoría, entre normal y leve, pero el dexketoprofeno se administró a menor dosis.

CUADRO 6

EVALUACIÓN DEL DOLOR A LAS 24, 48 Y 72 HORAS DESPUES DE LA CIRUGÍA DE
TERCERAS MOLARES INFERIORES INCLUIDAS EN POSICIÓN MESIOANGULAR EN PACIENTES MEDICADOS CON KETOPROFENO Y
DEXKETOPROFENO TROMETAMOL EN LA FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA, UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, FEBRERO A MAYO 2,001

		24 HORAS				48 HORAS				72 HORAS			
		No dolor	Leve	Moderado	Severo	No dolor	Leve	Moderado	Severo	No dolor	Leve	Moderado	Severo
Ketoprofeno	Unilaterales	8	0	0	0	7	0	0	1	7	1	0	0
	Bilaterales	4	0	0	0	2	1	1	0	4	0	0	0
Subtotales Unilaterales + Bilaterales		12	0	0	0	9	1	1	1	11	1	0	0
Dexketoprofeno Trometamol	Unilaterales	3	2	0	0	2	2	1	0	4	1	0	0
	Bilaterales	6	1	0	0	6	0	1	0	6	1	0	0
Subtotales Unilaterales + Bilaterales		9	3	0	0	8	2	2	0	10	2	0	0
SUBTOTALES		21	3	0	0	17	3	3	1	21	3	0	0

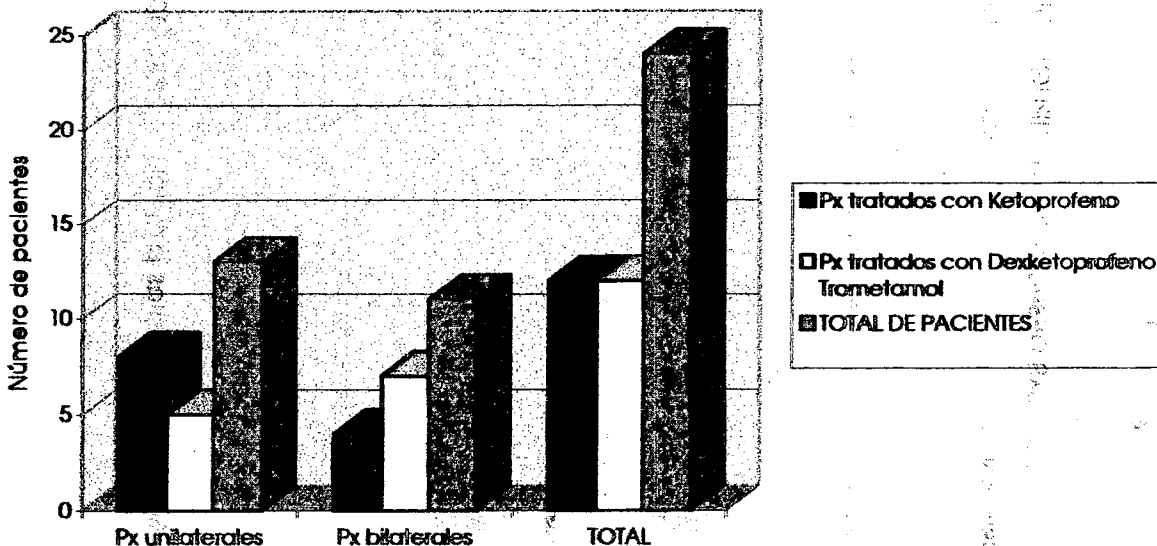
FUENTE : Boleta de recolección de datos

ANÁLISIS CUADRO 6

Los datos muestran que la mayor efectividad analgésica se dio en los pacientes que ingirieron Ketoprofeno a las 24, 48 y 72 horas.

GRÁFICA 1

PACIENTES TRATADOS QUIRÚRGICAMENTE DE TERCERAS MOLARES INFERIORES INCLUIDAS EN POSICIÓN MESIOANGULAR, CON KETOPROFENO Y DEXKETOPROFENO TROMETAMOL, FACULTAD DE ODONTOLOGÍA, UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, FEBRERO A MAYO 2001



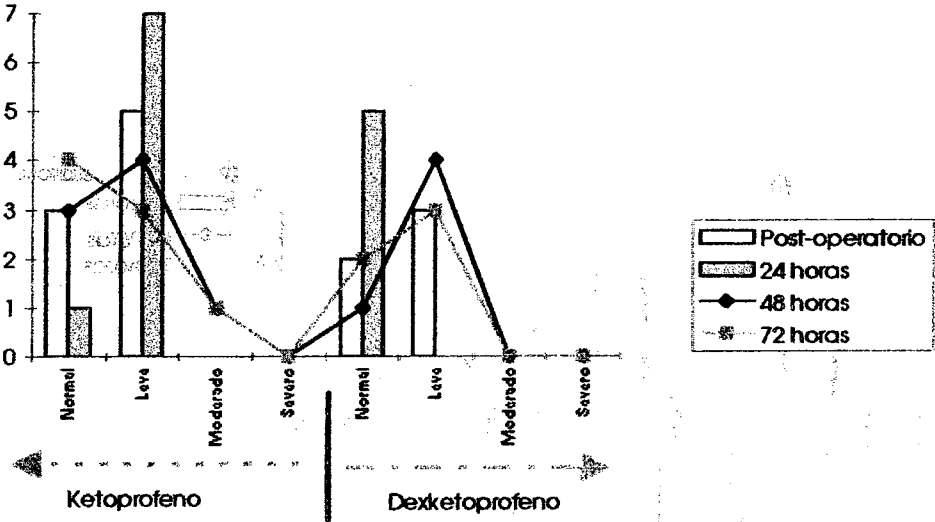
FUENTE : Boleta de recolección de datos

ANÁLISIS GRÁFICA 1

Para determinar la efectividad antiinflamatoria y analgésica del Ketoprofeno y Dexketoprofeno trometamol, se tomaron en cuenta pacientes tratados quirúrgicamente de terceras molares inferiores incluídas en posición mesioangular, con un total de 24 pacientes divididos en 2 grupos de 12 cada uno, entre ellos se encuentran pacientes a los que se les realizó cirugía en forma unilateral y bilateral.

GRÁFICA 2

PROCESO INFLAMATORIO PRESENTADO EN PACIENTES TRATADOS QUIRÚRGICAMENTE DE TERCERAS MOLARES INFERIORES INCLUIDAS UNILATERALES EN POSICIÓN MESIOANGULAR, CON KETOPROFENO Y DEXKETOPROFENO TROMETAMOL, SEGÚN CLASIFICACIÓN LEVE A SEVERO, DESDE EL POSTOPERATORIO HASTA LAS 72 HORAS, FACULTAD DE ODONTOLOGÍA, UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, FEBRERO A MAYO 2001



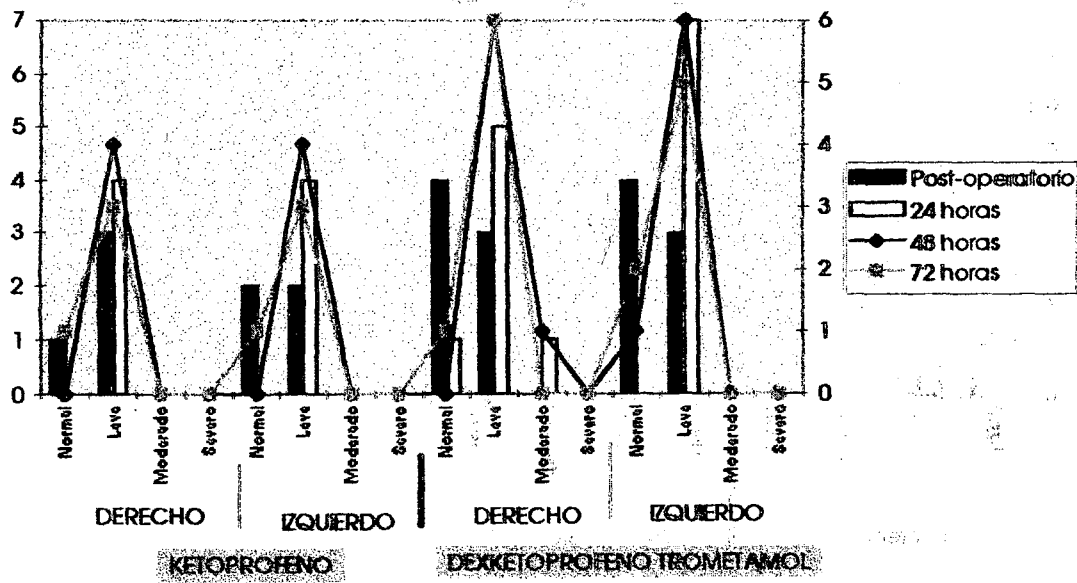
FUENTE : Boleta de recolección de datos

ANÁLISIS GRÁFICA 2

Esta gráfica muestra el efecto antiinflamatorio del Ketoprofeno en 8 pacientes a una dosis de 50 mg, 1 cápsula cada 8 horas y Dexketoprofeno trometamol en 5 pacientes a una dosis de 25 mg, 1 comprimido cada 8 horas, los cuales fueron tratados quirúrgicamente de terceras molares inferiores incluídas en posición mesioangular unilaterales, donde se observa que el dexketoprofeno presentó mejor efectividad a menor dosis y en menor tiempo, encontrándose la mayor parte de pacientes entre el rango de normal y leve, en el postoperatorio, 24, 48 y 72 horas.

GRÁFICA 3

PROCESO INFLAMATORIO PRESENTADO EN PACIENTES TRATADOS QUIRÚRGICAMENTE DE TERCERAS MOLARES INFERIORES INCLUIDAS BILATERALES, EN POSICIÓN MESIOANGULAR, CON KETOPROFENO Y DEXKETOPROFENO TROMETAMOL, SEGÚN CLASIFICACIÓN LEVE A SEVERO, DESDE EL POSTOPERATORIO HASTA LAS 72 HORAS, FACULTAD DE ODONTOLOGÍA, UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, FEBRERO A MAYO 2001



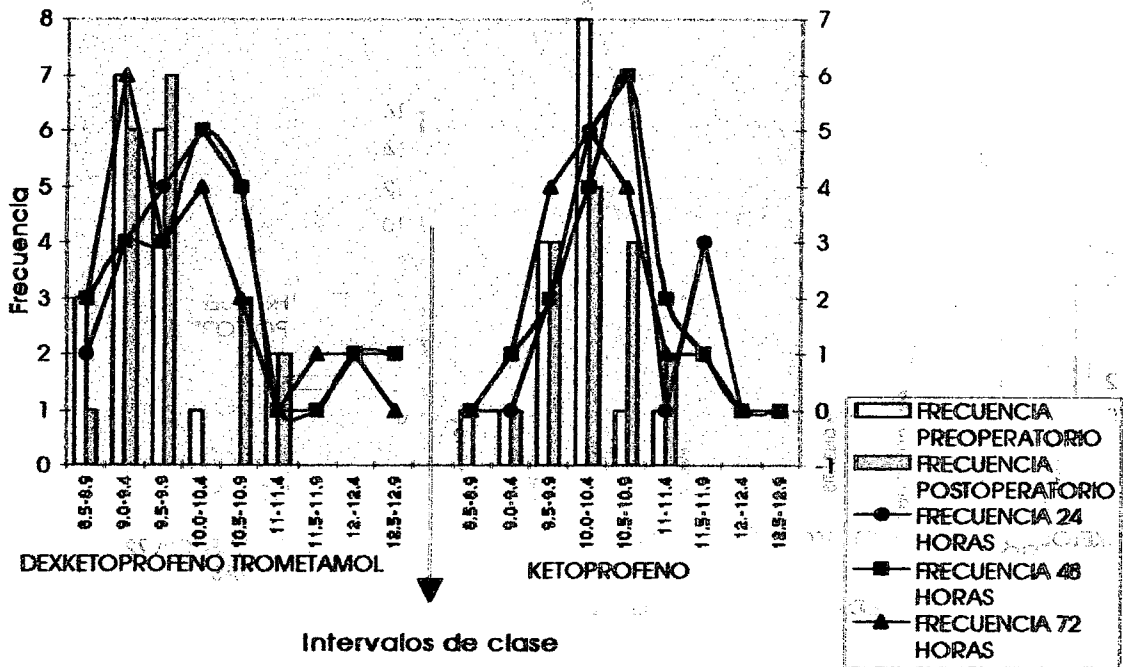
FUENTE : Boleta de recolección de datos.

ANÁLISIS GRÁFICA 3

La gráfica representa a los pacientes tratados quirúrgicamente de terceras molares inferiores incluídas bilaterales en posición mesioangular, de los cuales 4 ingirieron Ketoprofeno, 50 mg y 7 Dexketoprofeno trometamol, 25 mg, presentando un proceso inflamatorio leve en forma simultánea para ambos medicamentos, pero con mayor rapidez de efectividad antiinflamatoria el Dexketoprofeno trometamol.

GRÁFICA 4

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS EN CIRUGÍAS DE TERCERAS MOLARES INFERIORES INCLUIDAS EN POSICIÓN MESIOANGULAR, EN PACIENTES MEDICADOS CON KETOPROFENO Y DEXKETOPROFENO TROMETAMOL, EN LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, FEBRERO A MAYO 2001



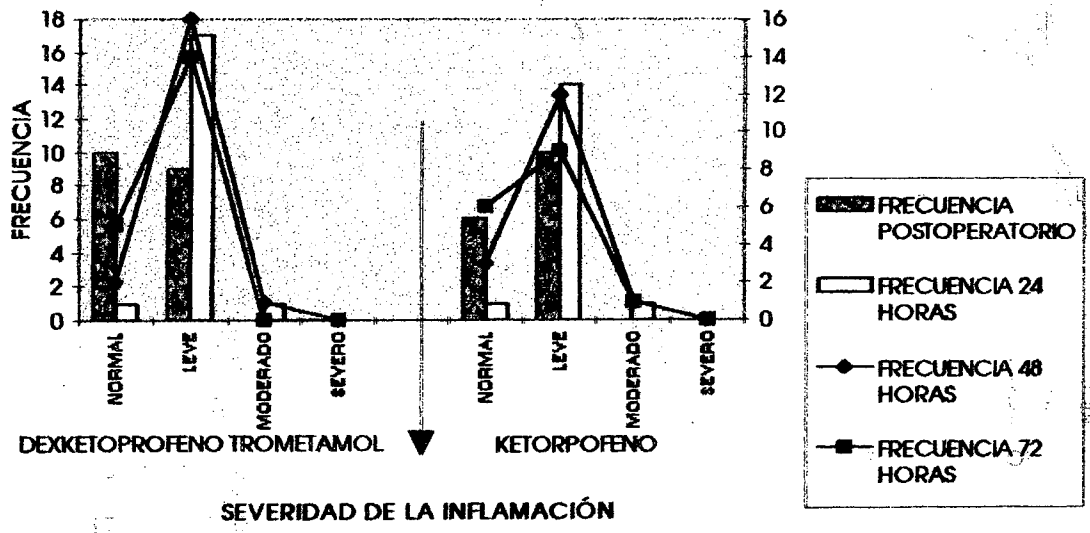
FUENTE : Boleta de recolección de datos

ANÁLISIS GRÁFICA 4

El intervalo de clase del Ketoprofeno a las 24 y 48 horas en su mayoría es de 10.5-10.9 cm, mientras que con el Dexketoprofeno trometamol es de 10-10.4. A las 72 horas de realizada la cirugía, con el dexketoprofeno trometamol se observa una mayoría de intervalo entre 9-9.4 cm, y el otro medicamento se encuentre entre 10-10.4 cm

GRÁFICA 5

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE CIRUGÍAS DE TERCERAS MOLARES INFERIORES INCLUIDAS EN POSICIÓN MESIOANGULAR, EN PACIENTES MEDICADOS CON KETOPROFENO Y DEXKETOPROFENO TROMETAMOL, EN LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA, UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, FEBRERO A MAYO 2.001



FUENTE : Boleta de recolección de datos.

ANÁLISIS GRÁFICA 5

Con ambos medicamentos, la inflamación se encontró en su mayoría en los valores considerados como leve y normal, observándose que la efectividad fue similar a las 48y 72 horas.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El Ketoprofeno y Dexketoprofeno trometamol son AINES con propiedades analgésicas y antiinflamatorias. Este estudio muestra que dosis por vía oral, preoperatorias y postoperatorias, cápsulas de 50 mg de Ketoprofeno y comprimidos de 25 mg de Dexketoprofeno trometamol, una hora antes del tratamiento quirúrgico, y las siguientes dosis una hora después del mismo y cada 8 horas por 5 días, muestran la reducción significativa del dolor y la inflamación después de la Cirugía de terceras molares inferiores incluidas en posición mesioangular en forma unilateral o bilateral.

Las contraindicaciones de uso de ambos medicamentos son pocas, pero para evitar cualquier interacción de los fármacos con enfermedades sistémicas, se escogieron 24 pacientes libres de enfermedades como tuberculosis, glaucoma, diabetes mellitus, trastornos coronarios, hipertensión arterial, etc. Se dividieron en 2 grupos hombres y mujeres, en forma aleatoria, uno del grupo A y otro del grupo B, comprendidos entre los 18 y 25 años de edad, no tomándose en cuenta para este estudio mujeres embarazadas

La técnica usada para medir la inflamación muestra que el Ketoprofeno y Dexketoprofeno reducen la inflamación seguida de cirugía de terceras molares

inferiores incluidas en posición mesioangular. Los pacientes mostraron clara inflamación a las 24 horas y un descenso de la misma a las 48 y 72 horas. La razón probable de este descenso se debe a que con la dosis preoperatoria se alcanzó la concentración plasmática máxima de ambos medicamentos (1 ó 2 horas), y al ingerir las siguientes dosis, la distribución del medicamento en el área afectada, continuó por el torrente sanguíneo después de efectuada la cirugía.

El índice de variación utilizado por Beime y Hollander en su estudio con metilprednisolona, clasificaron la inflamación de la siguiente manera: Leve (0.1-1 cm), Moderada (1.1-2 cm), Severa (2.1-3 cm) y grave (mayor de 3 cm).⁽¹⁾ Esta clasificación se utilizó en este estudio, observándose que en los resultados para ambos medicamentos, los pacientes tratados quirúrgicamente de terceras molares inferiores incluidas en posición mesioangular, se clasificaron como leve. (ver cuadros 4 y 5). Con el Dexketoprofeno trometamol los resultados obtenidos presentan un proceso inflamatorio leve en forma similar para ambos medicamentos, pero con mayor rapidez de efectividad antiinflamatoria el Dexketoprofeno trometamol, ya que con este medicamento, los pacientes llegaron rápidamente a la normalidad.

Los pacientes en el grupo tratado con Ketoprofeno, no reportaron dolor a las 24 horas, pero a las 48 horas un paciente presentó dolor moderado y uno

severo, disminuyéndose a las 72 horas. Con Dexketoprofeno trometamol, los pacientes reportaron no dolor y dolor leve a las 24 horas, a las 48 horas, 2 pacientes presentaron dolor leve, 2 moderado y el resto no presentó dolor, y a las 72 horas, la mayoría de pacientes no presentaron dolor. Esto demuestra que la efectividad analgésica para ambos medicamentos es similar, mostrándose ligeramente menos efectividad con Dexketoprofeno.

COMPROBACIÓN DE LA HIPÓTESIS

Dados los resultados obtenidos al realizar el estudio, con dosis preoperatorias y postoperatorias hasta las 72 horas del Ketoprofeno y Dexketoprofeno trometamol, no se rechaza la hipótesis, y se concluye que el efecto antiinflamatorio y analgésico del Dexketoprofeno trometamol en dosis de 25 mg un comprimido cada 8 horas, dosis menor que el Ketoprofeno 50 mg una cápsula cada 8 horas, no disminuyen. Encontrándose que ambos medicamentos son efectivos, pero el Dexketoprofeno trometamol, tiene mayor rapidez de acción antiinflamatoria, y conserva los efectos analgésicos entre leve y no dolor.

CONCLUSIONES

Al finalizar el presente trabajo, se llegaron a las siguientes conclusiones:

1. La efectividad antiinflamatoria del Dexketoprofeno trometamol no disminuyó al reducir la dosis en miligramos en comparación con el Ketoprofeno.
2. La efectividad antiinflamatoria del Dexketoprofeno trometamol mostró ser similar al Ketoprofeno, ya que a las 24 horas el 48.6% de las cirugías realizadas en pacientes medicados con dicho medicamento presentaron inflamación leve mientras que con Ketoprofeno el 40.1% de los pacientes presentaron inflamación leve. A las 48 horas el 34.3% presentó inflamación leve con Ketoprofeno y el 45.7% con Dexketoprofeno Trometamol, pero a las 72 horas el 14.3% están dentro del límite normal con Dexketoprofeno y el 17.1% con Ketoprofeno, mientras que el 40 y 25.7% están dentro del límite leve en pacientes medicados con Dexketoprofeno y Ketoprofeno. Se presentó el 2.8% de las cirugías inflamación moderada en pacientes que se medicaron con Ketoprofeno.
3. El Ketoprofeno mostró ser mas efectivo, al evaluar la analgesia en los pacientes, ya que a las 24 horas el 100% de los pacientes no refirió dolor, a

las 48 horas, el 8% refirió dolor leve, el 8% dolor moderado y el 8% dolor severo, y a las 72 horas el 91% de los pacientes no refirió dolor, mientras que el 8% refirió dolor leve.

4. El Dexketoprofeno trometamol mostró que su efectividad analgésica es menor, ya que al evaluar a los pacientes, a las 24 horas el 25% de los pacientes refirió dolor leve, a las 48 horas el 66% no refirió dolor, el 16% dolor leve y el 16% dolor moderado. A las 72 horas el 83% de los pacientes dijeron no presentar dolor, mientras que el 16% dijo tener dolor leve.

5. No se produjeron acontecimientos adversos graves en ningún tipo de paciente, solo 3 indicaron haber presentado somnolencia, 2 de ellos con Dexketoprofeno trometamol y 1 con Ketoprofeno.

6. La potencia antiinflamatoria del Dexketoprofeno trometamol fue siempre equivalente a la obtenida con dosis dobles a el Ketoprofeno con un período de acción más rápido.

7. En base a los buenos resultados generales obtenidos (inflamación leve y normal; dolor leve y no dolor), se concluye que la PREMEDICACIÓN debe de realizarse en todo tratamiento quirúrgico, debido a que la concentración plasmática de los medicamentos se alcanza entre la primera y segunda hora, y por lo tanto se produce la inhibición de prostaglandinas y COX-2, principales metabolitos que desencadenan inflamación y dolor.

RECOMENDACIONES

Después de realizar el presente estudio se dan las siguientes recomendaciones:

1. Cualquiera de los dos medicamentos, Ketoprofeno y Dexketoprofeno trometamol, se recomiendan para su uso en procesos leves y moderados de dolor e inflamación, siguiendo siempre las dosis recomendadas por el fabricante.
2. Se sugiere realizar estudios comparativos entre éstos medicamentos y otros AINES, ya que en este estudio solo se incluyen el Ketoprofeno y Dexketoprofeno trometamol, y hay otros AINES con los cuales no se ha comparado su efecto analgésico y antiinflamatorio y que también son de mucho uso como tratamiento analgésico y antiinflamatorio, permitiendo una mejor condición del período postoperatorio en pacientes.
3. Se sugiere PREMEDICAR antes de realizar cualquier tratamiento quirúrgico debido a que la concentración máxima del medicamento se alcanza entre la primera y segunda hora después de ingerido el mismo, por lo que la distribución del mismo en el área afectada continúa en el torrente

sanguíneo, y produce anticipadamente la inhibición de prostaglandinas y COX-2, metabolitos implicados en la inflamación y dolor.

4. Se recomienda el uso de Dexketoprofeno trometamol antes que el Ketoprofeno, ya que la efectividad de el primero es a la mitad de la dosis recomendada con el Ketoprofeno.

LIMITACIONES

Las complicaciones que se dieron durante la realización del estudio fueron las siguientes :

1. Entre las complicaciones quirúrgicas presentadas durante el tratamiento con los 24 pacientes fue la presencia de alveolo seco bilateral de una paciente, la cual fue secundaria a la mala higiene oral que la misma presentó al examen clínico.
2. Entre los efectos secundarios de los medicamentos, 3 pacientes refirieron presentar somnolencia después de ingerir el medicamento, de ellos 2 pacientes lo presentaron con el uso de Dexketoprofeno trometamol y 1 paciente con Ketoprofeno.
3. Los pacientes al no seguir las Indicaciones postoperatorias de higiene bucal, reposo, uso de medicamento en dosis y horas recomendadas y tratamiento conservador con hielo y calor, pueden presentar poca efectividad de los analgésicos y antiinflamatorios con mayor prolongación de edema y dolor.

4. Uno de los pacientes al no seguir las indicaciones postoperatorias de reposo, alteró la efectividad antiinflamatoria y analgésica del medicamento, presentando aumento en medidas del área donde se le extrajo la tercera molar inferior. Se confirmó que el paciente no realizó reposo al realizarle preguntas sobre el seguimiento de las indicaciones postoperatorias.

18. BIBLIOGRAFÍA

1. Beirne, Ross, Brian Hollander, M.S. -- *The effect of methylprednisolone on pain, trismus, and swelling after removal of third molars.* -- pp. 135 - 138. -- En *Oral Surgery, Oral Medicine Oral Pathology.* -- Vol. 61, No.2 (February, 1,986)
2. *Bioquímica de harper* /Robert K. Murray ... (et al.) ; trad. por Ma. Del Rosario Carsolio P. -- 12ª ed.--México: Editorial El Manual Moderno, 1,992.--740 p.
3. Cawson, R.A. -- *Farmacología odontológica* /R.A. Cawson, R.G. Spector ; trad. por Octavio Gómez Dantés. -- 3ª ed. --México: Editorial El Manual Moderno, 1,984. -- 372 p.
4. Ciancio, Sebastian. -- *Farmacología clínica para odontólogos* / Sebastián Ciancio, Priscilla C. Bourgault ; trad. por Jorge Orizaga Samperio. -- 3ª ed. -- México : Editorial El Manual Moderno, 1,990. -- 474 p.
5. *Diccionario enciclopédico ilustrado de la lengua española.* -- Barcelona : Editorial Ramón Sopena, 1,968. -- V. 3, 3120 p.
6. Dien Pham Huy. -- *Farmacología odontológica* /Dien Pham Huy, Bernard Rouveix ; trad. por María Pié Juste. -- Barcelona : Masson, 1,994. -- pp. 3 - 63



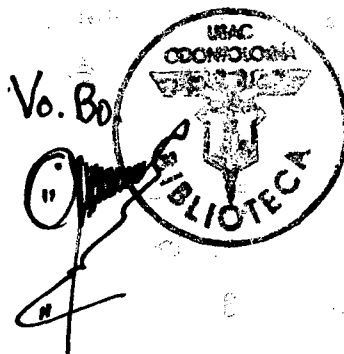
7. *Dolor y Utilización Clínica de los Analgésicos* / L. Aliaga... (et al.). -- Barcelona : Editorial MCR y MENARINI, 1,996. -- pp. 7-26
8. *Enciclopedia Autodidáctica Océano*. -- Barcelona: Editorial Océano, 1,987. -- 3. pp. 1,249 - 1,251
9. Fisher, S., E. McEntergart. -- *Factors affecting the onset an severity of pain following the surgical removal of unilateral impacted mandibular third molar teeth*. -- pp. 351-354. -- En *British Dental Journal*. -- Vol. 164 (1,988)
10. Fordyce, Wilbert. -- *Behavioral methods for chronic pain and illness* / Wilbert Fordyce. -- USA : MOSBY COMPANY, 1976. -- pp 75-100
11. Goth, Andrés. -- *Farmacología médica. Principios y conceptos* / Andrés Goth; trad. por Alberto Folch y Pl. -- 3º ed. -- México : Editorial Interamericana, 1,988. -- 651 p.
12. Guyton, Arthur. -- *Tratado de fisiología médica* / Arthur Guyton ; trad. por Federico Gago Badenas. -- 8º ed. -- España: Interamericana McGraw-Hill, 1,992. -- 1,063 p.
13. Harrison : *Principios de medicina interna* / Eugene Braunwald, ... (et al.), editores ; trad. por José Dante Amato Martínez. -- 7º ed. -- México : Interamericana McGraw - Hill, 1,989. -- V. 1, 1,591 p.
14. Herrera Monteagudo, Bernal. -- *Tratamiento quirúrgico de las piezas dentales incluidas*. -- Universidad de San Carlos, Facultad de Odontología, Area Médico Quirúrgica. -- Guatemala, 1,998. -- pp. 21



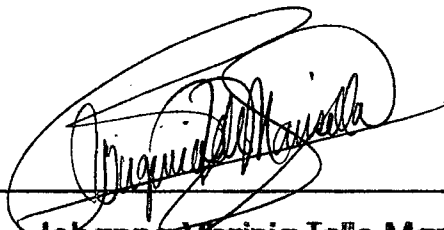
15. Hutt, A. J., J. Caldwell. -- *Quietalidad y analgesia. Actas del simposio internacional.* -- pp. 1- 58. -- En Drugs Supplement. -- Vol. 52 no 5 (1,996)
16. Katzung, Bertram . -- *Farmacología básica y clínica / Bertram Katzung; trad. por María del Rosario Carsolio Pacheco.* -- 4ª ed. -- México: Editorial El Manual Moderno, 1,991. -- 922 p.
17. Koerner, Karl R., Samuel Taylor. -- *Consideraciones farmacológicas en el tratamiento de los pacientes con cirugía bucal en la práctica odontológica general.* -- pp. 217-231. -- En Procedimientos básico en cirugía bucal. -- Karl Koerner, Director Huésped; trad por Claudia Patricia Cervera. -- México : Nueva editorial Interamericana, 1,994 (Clínicas odontológicas de Norte América Vol. 2)
18. Kruger, Gustavo. -- *Cirugía oral y Maxilofacial / Gustavo Kruger : trad. por Roberto Jorge Portear.* -- 5ª ed. -- México : Editorial Médica Panamericana. 1,986. -- pp. 81-87, 91
19. Kumar, Vinay. -- *Patología humana / Vinay Kumar ; trad. por Hermelinda Acuña.* -- 5ª e d. -- México : Nueva Editorial Interamericana, 1,995. -- 797 p.
20. *Las bases farmacológicas de la terapéutica / Alfred Goodman Gilman ... (et al.).* -- 8ª ed. -- México: Editorial Médica Panamericana, 1,991. -- 1,751 p
21. Laskin, Daniel. -- *Cirugía bucal y Maxilofacial / Daniel Laskin : trad. por Mario Amarino.* -- Argentina : Editorial Panamericana. 1988. -- pp. 58-59, 70-73



22. Loebl, Suzanne. -- *Manual de fármacos para el enfermero* / Suzanne Loebl, George Spratto, and Estelle Heckheimer ; trad por Ricardo Yáñez Ávila. -- México : Editorial LIMUSA., 1986. -- 892 p.
23. Monheim, Leonard. -- *Anestesia local y control del dolor en la práctica dental* / Leonard Monheim ; trad. por Salvador Lerman. -- Argentina : Editorial Mundi., 1962. -- 513 p.
24. Mortimer, Charles. -- *Química* / Charles E. Mortimer; trad. por Jaime Gerrero Santafé. -- México : Grupo Editorial Iberoamérica., 1983. -- 767 p.
25. Pallash, Thomas J. -- *Pharmacology for dental students and practitioners*. -- Philadelphia : LEA & FEBIGER, 1980. -- 458 p
26. Robbins, Stanley. -- *Patología estructural y funcional* / Stanley Robbins, Ramzi Cotran, Vinay Kumar ; trad. por Isabel Álvarez Baleriola. -- 4ª ed. -- Barcelona : Interamericana McGraw-Hill, 1990. -- V. 1, 739 p /
27. Valdeavellano Pinot, Roberto. -- *Dolor facial*. -- Guatemala : Editorial Universitaria, 1994. -- 205 p. (Colección Editorial Universitaria Vol. No. 90)

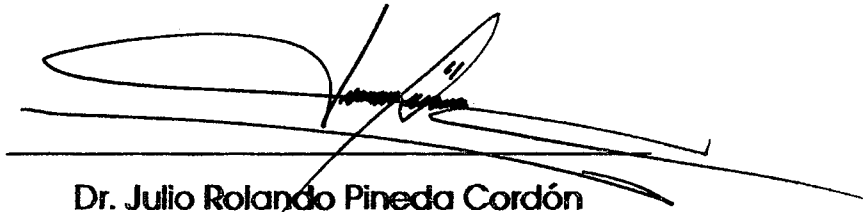


- 5 JUN. 2001



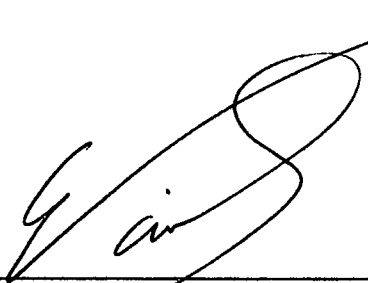
Jehanna Virginia Tello Mansilla

Sustentate de tesis



Dr. Julio Rolando Pineda Cordón

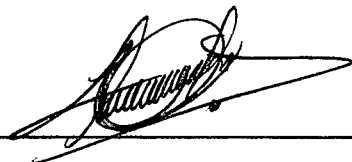
Asesor de tesis



Dr. Estuardo Vaidés Guzmán

Revisor de tesis

Comisión de tesis



Dra. Alma Lucrecia Chinchilla de Ralón

Revisor de tesis

Comisión de tesis

IMPRÍMASE :



Dr. Otto Raúl Torres Bolaños

Secretario

