



**UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE ODONTOLOGÍA

**“COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD ANALGÉSICA DEL
PARACETAMOL, IBUPROFENO Y PARACETAMOL
ASOCIADO A CLONIXINATO DE LISINA EN EL
TRATAMIENTO POSTOPERATORIO DE EXODONCIAS
SIMPLES EN PACIENTES ATENDIDOS EN LA CLÍNICA
ODONTOLÓGICA DOCENTE ASISTENCIAL ULADECH –
FILIAL TRUJILLO, DURANTE EL AÑO 2016”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL
DE CIRUJANO DENTISTA**

AUTOR

BACILIO AMARANTO, REYMA EVELYN

ASESOR

Mgtr. VÁSQUEZ PLASENCIA, CESAR ABRAHAM

TRUJILLO – PERÚ

2018

Título

“COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD ANALGÉSICA DEL PARACETAMOL, IBUPROFENO Y PARACETAMOL ASOCIADO A CLONIXINATO DE LISINA EN EL TRATAMIENTO POSTOPERATORIO DE EXODONCIAS SIMPLES EN PACIENTES ATENDIDOS EN LA CLÍNICA ODONTOLÓGICA DOCENTE ASISTENCIAL ULADECH – FILIAL TRUJILLO, DURANTE EL AÑO 2016”

FIRMA DE JURADO Y ASESOR

Dr. Elías Ernesto Aguirre Siancas

Presidente

Mgr. Edwar Richard Morón Cabrera

Miembro

Mgr. Juan Luis Pairazamán García

Miembro

Mgr. César Abraham Vásquez Plasencia

Asesor

Agradecimiento

Agradezco infinitamente a Cristo nuestro Señor por guardar de mí con sus bendiciones, bondad y amor a lo largo de mis estudios, por fortalecerme en los momentos difíciles y por permitirme lograr mis sueños anhelados.

Agradezco a mis padres por su apoyo, sus enseñanzas y valores inculcados para ser una mejor persona cada día.

Gracias a mis hermanos Waldir y Gissela, regalo más hermoso que la vida me ha dado, por su compañía, comprensión y apoyo brindado en cada momento de mi vida.

A mis buenos amigos, por su apoyo y amistad brindada.

A mis docentes de los diferentes cursos de la carrera por sus enseñanza y experiencia transmitida en mi formación académica.

Gracias a todos los pacientes niños y adultos que fueron atendidos en mi formación clínica y a quienes aceptaron participar en esta investigación.

Al Dr. Pablo Millones Gómez, por la confianza, los consejos y sugerencias brindadas para la mejora de esta investigación.

Dedicatoria

A Dios que siempre ha cuidado y cuidará de mí en todo momento de mi vida.

A la mujer que más admiro, Reyna Amaranto Chávez, por su ejemplo de perseverancia y constancia para salir adelante. Mi Coini sinónimo de amor, de ternura, de nobleza, de grandeza y fortaleza. Orgullosa de ti siempre estaré mamá.

Resumen

El objetivo de la presente investigación fue comparar la efectividad analgésica del paracetamol, ibuprofeno y paracetamol asociado a clonixinato de lisina, en el tratamiento postoperatorio de exodoncias simples. El estudio se ejecutó en la Clínica Odontológica de la Universidad Católica los Ángeles de Chimbote (Trujillo, Perú), entre enero y agosto del 2016. La muestra estuvo conformada por 39 pacientes que requerían exodoncias simples, distribuidos aleatoriamente en tres grupos, grupo A: Paracetamol 500 mg (monoterapia). Grupo B: Ibuprofeno 400 mg (monoterapia). Grupo C: Paracetamol 500 mg asociado a Clonixinato de lisina 125 mg (terapia combinada). Los tres tratamientos con las mismas indicaciones, de tomar una tableta cada seis horas por tres días, siendo ingerida la 1ª tableta 5 minutos después de la exodoncia. El medicamento de rescate fue diclofenaco sódico de 50 mg. El dolor postoperatorio se midió utilizando la Escala Visual Análoga (EVA), a la 1h, 8h y 24h post exodoncia. El análisis estadístico de la evolución de las tres terapias, se realizaron empleando el test t de Student, ANOVA y test de Tuckey, con un nivel de significancia de $p < 0.05$. Los valores obtenidos demostraron que la combinación analgésica de paracetamol asociado a clonixinato de lisina, fue más efectiva a la 1h y 8h. A las 24h, no existieron diferencias en los tres grupos de estudio, concluyendo que la analgesia de la terapia combinada de Paracetamol asociado a Clonixinato de lisina, es superior a la producida por la dosis estándar de Ibuprofeno y Paracetamol en el tratamiento del dolor postoperatorio de exodoncias simples.

Palabras claves: paracetamol, ibuprofeno, clonixinato de lisina, exodoncia simple.

Abstract

The objective of the present investigation was to compare the analgesic effectiveness from the paracetamol, ibuprofen and paracetamol associate to lysine clonixinate, in the postoperative treatment of simple exodontias executed in the dental clinic from the Catholic University “Los Angeles de Chimbote” (Trujillo, Peru), between January and August 2016. The sample consisted of 39 patients requiring simple exodontias, randomly distributed into three groups, group A: paracetamol 500mg (monotherapy). Group B: ibuprofen 400mg (monotherapy). Group C: paracetamol 500mg associated with lysine clonixinate 125mg (combination therapy). The three treatments with the same indications, to take one tablet every six h for three days. The first tablet is ingested five minutes after the extraction. The rescue medication was diclofenac sodium 50mg. The evaluations of analgesic effectiveness were measured in the Visual Analogue Scale (VAS), at 1h, 8h and 24h after surgery. The statistical analysis of the evolution of the 3 drugs was determined using Student's t test, ANOVA and Tuckey's t test, with a level of significance of $p < 0.05$. The values obtained showed that the analgesic combination of paracetamol associated with lysine clonixinate, was more effective at 1 h and 8 h. Concluding that the analgesia of the combination therapy of paracetamol associated with lysine clonixinate is upper to the dose of ibuprofen and Paracetamol in the treatment of postoperative pain of simple exodontia.

Key words: paracetamol, ibuprofen, lysine clonixinate, simple exodontia.

CONTENIDO

Agradecimiento...	iii
Dedicatoria.....	iv
Resumen... ..	v
Abstract.....	vi
Contenido... ..	vii
Índice de tablas... ..	ix
I. INTRODUCCIÓN	10
II. REVISIÓN DE LITERATURA... ..	12
III. HIPÓTESIS	44
IV. METODOLOGÍA... ..	44
4.1 Diseño de la investigación... ..	44
4.2 Población y muestra.....	45
4.3. Definición y operacionalización de variables e indicadores	48
4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	50
4.5 Plan de análisis	53
4.6. Matriz de consistencia	54
4.7. Principios éticos.....	56
V. RESULTADOS	57
5.1 Resultados.....	57
5.2 Análisis de resultados... ..	61
VI. CONCLUSIONES.....	68
Aspectos complementarios	69

Recomendaciones...	69
VI. Referencias bibliográficas...	70
VII. Anexos...	89

Índice de tablas

Tabla 1.

Comparación de la efectividad analgésica del paracetamol, ibuprofeno y paracetamol asociado a clonixinato de lisina en el tratamiento postoperatorio de exodoncias simples en pacientes atendidos en la clínica odontológica docente asistencial Uladech – filial Trujillo, durante el año 2016.....57

Tabla 2.

Comparación de la efectividad analgésica del paracetamol en el tratamiento postoperatorio de exodoncias simples en pacientes atendidos en la clínica odontológica docente asistencial Uladech – filial Trujillo, durante el año 2016..... 58

Tabla 3.

Comparación de la efectividad analgésica del ibuprofeno en el tratamiento postoperatorio de exodoncias simples en pacientes atendidos en la clínica odontológica docente asistencial Uladech – filial Trujillo, durante el año 2016..... 59

Tabla 4.

Comparación de la efectividad analgésica del paracetamol asociado a clonixinato de lisina en el tratamiento postoperatorio de exodoncias simples en pacientes atendidos en la clínica odontológica docente asistencial Uladech - filial Trujillo, durante el año 2016... ..60

I. Introducción

El dolor de origen odontogénico es un síntoma crítico con prevalencia del 12% en la región orofacial y es una de las razones principales por la cual los pacientes buscan asistencia odontológica, para su debido tratamiento.^{1,2} Este tipo de dolor suele ser agudo y puede relacionarse con varios diagnósticos potenciales que incluyen la pulpitis sintomática irreversible, como un diagnóstico pulpar, periodontitis apical sintomática y absceso apical agudo como diagnóstico apical. Así también, se relaciona con distintos procedimientos relativamente no invasivos, como es el caso de la exodoncia simple, considerado como el procedimiento ambulatorio más común entre las cirugías orales.²⁻⁴

Después de la exodoncia simple, los pacientes presentan efectos secundarios como el dolor postoperatorio e inflamación de los tejidos,⁵ razón por la cual, surgen nuevas estrategias de manejo del dolor con nuevas modalidades analgésicas, que pueden ir variando desde tratamientos que incluyen la monoterapia o terapia combinada, esta última que consiste en asociar dos analgésicos para proporcionar un inicio rápido y una duración prolongada de la acción, combatiendo el dolor en múltiples sitios de acción.^{6,7}

Actualmente, en el tratamiento del dolor postoperatorio se utilizan analgésicos como los AINEs, corticoides, así también el paracetamol,⁸⁻¹⁰ por su efecto terapéutico, el mismo que se origina por la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), que determina la inhibición de la producción de prostaglandinas.¹¹ En diversos estudios clínicos se han asociado diferentes fármacos como el paracetamol,⁸⁻¹⁰ ibuprofeno, metamizol, el grupo de los Coxib, entre otros,¹²⁻¹⁶ aplicados en el tratamiento del dolor post exodoncia de terceros molares. Sin embargo, hay poca información en fuentes bibliográficas virtuales, que refieran estudios de

combinación analgésica en el manejo del dolor post exodoncia simple. Haciéndose necesario, evaluar si es suficiente el empleo de uno o la asociación de dos analgésicos, en este modelo de dolor.^{12, 16} Por esta razón, en este estudio se comparó la efectividad analgésica del paracetamol, ibuprofeno y paracetamol asociado a clonixinato de lisina en el tratamiento del dolor post exodoncia simple, con el propósito de conocer la efectividad analgésica de las dos terapias y en base a los resultados tener una propuesta de alternativa farmacológica, para los pacientes que se realicen dicho tratamiento.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1 Bases teóricas

Dolor

El dolor es una experiencia multidimensional que implica nocicepción así como aspectos emocionales y cognitivos, que pueden modular su percepción.¹⁷

La experiencia del dolor, hoy en día, sigue siendo un problema complejo de explicar. A través del tiempo, se han realizado varias definiciones sobre él con la intención de encontrar su mejor descripción. Los antiguos griegos lo llamaban "algos", en referencia al dolor físico en alguna parte del cuerpo (siento dolor, estoy enfermo, sufro, etc). Así también, reconocían al mismo tiempo al dolor como un componente interno, el mismo que hoy en día llamamos psíquico (estoy angustiado, afligido, preocupado, etc.).¹⁷

El diccionario de la Real Academia de Lengua Española, lo define como: “Sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior”.¹⁸

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, lo define como: “Sensación y experiencia sensorial desagradable asociada con un daño tisular real o potencial o descrita en términos de tal daño”.³

El Comité del Instituto de Medicina sobre el Dolor, Discapacidad y Comportamiento de Enfermedades Crónicas, destacó la naturaleza compleja del dolor. Señalando que la experiencia del dolor es más que un simple proceso sensorial. Siendo una percepción compleja que involucra niveles más altos del sistema nervioso central, estados emocionales y procesos mentales superiores.¹⁹

Steads²⁰ (2016), señala que: “El dolor es una experiencia subjetiva, que no se puede medir fácilmente y requiere conciencia”.

Chapman, et al.²¹ (2016) lo define como: "Lo que dice la persona que lo experimenta, existe cada vez que dice que sí".

Por lo tanto, el dolor es el resultado de una compleja interacción entre los sistemas de señalización, la modulación desde los centros superiores y la percepción única del individuo.^{22, 23}

Sin embargo, la literatura de la fisiología del dolor, explica que este síntoma se origina por estímulos llamados noxas y son detectados por receptores sensoriales específicos llamados nociceptores. Los nociceptores son identificados como fibras C y fibras A δ ; que responden selectivamente a estímulos inocuos y nocivos. Dichos nociceptores son terminaciones nerviosas libres con cuerpos celulares en los ganglios de las raíces dorsales con terminación en el asta dorsal de la medula espinal y se encuentran en la superficie del cuerpo (piel), en los tejidos más profundos (músculos, tendones, huesos) y en los órganos internos.^{24, 17,22}

A través del tiempo se han hecho diferentes propuestas para la clasificación del dolor, fundamentadas en su etiología, expectativa de vida, región afectada, intensidad, tiempo de duración, etc.²⁵ Por el tiempo de duración, el dolor puede ser agudo o crónico. Según su patogenia, neuropático, nociceptivo y psicógeno. Según la localización, somático y visceral. Según el curso, continuo e irruptivo. Según la intensidad, leve, moderado y severo.²⁶

En la atención clínica, los profesionales de la salud deben ser cuidadosos con los pacientes que presenten este síntoma. La comprensión y comunicación con ellos es importante, porque así se obtendrá la información necesaria para saber el origen y el tipo

de dolor que los aqueja, con la finalidad de diagnosticar correctamente e indicar el tratamiento más adecuado.²⁷

Dolor post operatorio

El dolor postoperatorio se origina como consecuencia de la estimulación nociceptiva, debido a la lesión tisular de diversa etiología como: intervención quirúrgica, distensión vesical e intestinal, espasmos musculares, lesiones nerviosas, entre otras. Las que inducen la liberación de sustancias sensibilizadoras de los nociceptores. Para alcanzar su máxima intensidad en las primeras 24 horas para luego ir disminuyendo.⁵

La Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA), señala que: “El dolor postoperatorio, es el que está presente en el paciente debido a la enfermedad, al procedimiento quirúrgico y a sus complicaciones o a una combinación de ambos, caracterizado por ser un dolor agudo, limitado en el tiempo, predecible y evitable. Su mal control afecta de manera negativa a la calidad de vida y recuperación funcional del paciente, con el aumento del riesgo de complicaciones postquirúrgicas, que en algunos casos podría asociarse al aumento de morbilidad como también al riesgo de desarrollar dolor crónico persistente”.²⁸

Hoy en día, el dolor postoperatorio, sigue siendo un problema y una importante necesidad global en la atención clínica en todas las áreas de la salud. Es por eso que la farmacología presenta diferentes opciones con la fabricación de diversos analgésicos provenientes de distintas sustancias químicas con distintas propiedades, mecanismos de acción, efectos bioquímicos, fisiológicos, de absorción, de distribución, etc., para que el profesional, pueda elegir la mejor alternativa farmacológica para su paciente, de acuerdo al procedimiento al que haya sido sometido, porque el adecuado manejo del dolor es un

indicador de buena práctica clínica y de calidad asistencial que deben saber brindar todos los profesionales de la salud.^{12, 28}

Exodoncia simple

La exodoncia dental es un procedimiento que incorpora la aplicación correcta de principios quirúrgicos, físicos y mecánicos para lograr la remoción de un diente.²⁹

Gay³³ (2004), refiere que la extracción dentaria, es el procedimiento quirúrgico bucal más realizado, el mismo que se realiza con el objetivo de extraer alguna pieza dentaria, para lo cual se debe actuar sobre la articulación alveolodentaria (sinartrosis, sinfibrosis o gonfosis) que está formada por encía, hueso, diente y periodonto.

Una de las clasificaciones más aceptadas sobre exodoncia dental, es la que considera el grado de dificultad, dividiéndose en exodoncias simples y complejas.³¹

La exodoncia simple es un acto quirúrgico que consiste en realizar maniobras con diversos instrumentos, hasta lograr luxar el diente del proceso alveolar por la ruptura del ligamento periodontal y el despegamiento de la inserción epitelial, para conseguir la avulsión de la pieza dentaria; con el menor trauma posible.^{31, 32}

La exodoncia simple genera un trauma inherente a los tejidos del periodonto, originándose una lesión tan pronto termina la cirugía con el inicio de producción y liberación de prostaglandinas, las que aparecen en concentraciones significativas sólo una hora después del trauma, sucediendo de esta manera, la percepción de dolor.^{34, 35}

La comprensión de las razones por las que se extraen los dientes, es fundamental para los esfuerzos por mejorar la salud oral, por este motivo, un gran número de estudios transversales han investigado los motivos de la pérdida de dientes en diferentes países.³⁰

Chestnutt, et al.³⁰ (2000) investigó las razones que llevan a un paciente a que se realice una extracción dental. Donde obtuvo como resultados que el motivo de la extracción fue caries dental (51%), enfermedad periodontal (21%), ortodoncia (11%) y endodoncia fallida (4%). Pericoronitis, trauma, y otras razones representaron el 5,5% de las extracciones, mientras que, en el 7,5% de los casos, los pacientes solicitaron la extracción con preferencia a otros tratamientos.

En la actualidad, la extracción dentaria es una intervención que debe considerarse como último recurso.³³ Por esta razón, la odontología viene innovando con avances científicos, con tratamientos de conservación dentaria como también diversas medidas preventivas, constituyéndose en un enfoque diferente a años pasados, buscando crear la conciencia en la población de mantener su dentición natural.³⁶

Dolor postexodoncia

Después de la extracción de una pieza dentaria, el paciente puede experimentar dolor,³⁵ el mismo que puede alcanzar un grado de severidad que puede variar entre pacientes. El dolor postoperatorio, está relacionado significativamente con la cantidad de trauma quirúrgico realizado. La extirpación quirúrgica de dientes impactados o la cirugía periodontal ósea, son intervenciones más traumáticas y pueden producir dolor más intenso en comparación con una exodoncia dental sin complicaciones.^{3, 19}

Hay poca información disponible en la literatura sobre la experiencia del dolor después de la exodoncia dental simple. La mayor parte de los estudios se centran en el dolor postoperatorio después de la extirpación quirúrgica de terceros molares impactadas o en la efectividad de diferentes opciones farmacéuticas para combatir el dolor posquirúrgico.

Khateeb, et al.¹⁹ (2008) demostró en su estudio que el 82% de los pacientes que se realizaron exodoncias dentales simples, experimentaron dolor moderado en la noche del día de la cirugía; y hasta el 16% de los pacientes continuaron experimentando este dolor post extracción dentaria después de una semana.¹⁹

El dolor postoperatorio se origina como respuesta a la lesión tisular, donde hay liberación de mediadores químicos, incluyendo histamina, serotonina, prostaglandinas, entre otros. Así también, se relaciona con fenómenos reparativos que el organismo pone en marcha, para el inicio y evolución de los procesos dolorosos e inflamatorios como: dolor, edema, aumento de la temperatura local y otros.^{34,37}

Diferentes estudios refieren que el dolor post exodoncia de terceros molares inferiores, usando anestésicos locales convencionales, se clasifica entre dolor moderado y grave durante las primeras 24 horas después de la cirugía, con un pico de intensidad máxima (dolor aseverado) entre las 6 y 8 horas tras la intervención. En cambio el edema alcanza el punto máximo entre 48 y 72 horas después de exodoncia de terceros molares retenidos.^{34, 37, 38} Esta afirmación coincide con lo sugerido por Urquhart⁹ (1994), quien destacó que la principal necesidad de tratamiento analgésico para el dolor post exodoncia simple sería en las primeras 24 a 48 horas. Así también, Khateeb¹⁹ (2008) recomienda a los profesionales de la salud oral, indicar a sus pacientes, analgésicos durante la primera semana después de la exodoncia dental simple.

Analgésicos

Los analgésicos son un grupo de medicamentos que actúan en las vías de conducción del dolor del Sistema Nervioso Central (SNC), originando analgesia, aliviando o haciendo desaparecer el dolor.³⁹

Tripathi⁴⁰ (2008), los define como: “Fármacos que calman el dolor actuando sobre el sistema nervioso central o sobre mecanismos periféricos sin producir una alteración significativa de la conciencia”.

Pueden ser: analgésicos opiáceos similares a la morfina, analgésicos no opiáceos antipiréticos, similares al ácido acetilsalicílico o agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y las combinaciones. De todos ellos, los AINEs son los más recetados en el campo odontológico.²⁷

La función de estos fármacos no es erradicar el origen del dolor, sino más bien es de brindar alivio al paciente sobre este síntoma. Otra manera de utilizar estos fármacos es como coadyuvantes en el tratamiento de una determinada etiología, combinándolos con otros medicamentos, como los antibióticos.⁴¹

AINEs

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se encuentran entre los fármacos más prescritos y consumidos en el mundo.⁴² La razón que explica su consumo masivo es por la condición de su venta con o sin receta médica.⁴³

Los AINEs como también el paracetamol, incluyen un grupo de fármacos con estructuras químicas diferentes, que forman junto a la medicación coadyuvante el primer escalón del tratamiento del dolor propuesto por la OMS (Organización Mundial de la Salud) o que complementa la analgesia en los demás escalones.^{44, 45}

Estos analgésicos configuran la familia más numerosa de fármacos que comparten mecanismos de acción y actividades terapéuticas similares (antiinflamatoria, analgésica y antipirética). Además de tener efectividad similar para controlar el dolor y presentar variabilidad en su perfil de seguridad.⁴⁶

Tripathi⁴⁰ (2008), define a los AINEs como una clase de fármacos con actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria en diferentes medidas, que a diferencia de la morfina, no causan pérdida de la conciencia, no deprimen el sistema nervioso central, no incitan dependencia física, no muestran riesgo de abuso y son efectivos en el dolor de causa inflamatoria. Actúan principalmente sobre los mecanismos periféricos del dolor, además de elevar el umbral del dolor en el sistema nervioso central.

La efectividad analgésica de este grupo de fármacos es limitada (efecto techo) y no dosis dependiente (el incremento de la dosis puede prolongar el efecto, pero no produce más analgesia y aumenta la incidencia de efectos secundarios). En el área médica han demostrado ser efectivos en el tratamiento del dolor leve o moderado, y en algunos casos pueden controlar el dolor intenso de componente inflamatorio, postquirúrgico y cólico.⁴⁷ En el campo odontológico son empleados para tratar el dolor de origen dental, ya que el daño producido en los tejidos por lesiones cariosas, abscesos u otros procedimientos, como la exodoncia dental, corresponde a la causa primaria de este tipo de dolor.⁴¹

Fisiopatología de la ciclooxigenasa (COX)

La enzima ciclooxigenasa (COX) o la prostaglandina endoperóxido H sintasa (PGHS) es la enzima clave en la conversión del ácido araquidónico (AA) en prostaglandinas (PG).⁴⁸ El ácido araquidónico es un ácido graso poliinsaturado de la serie omega-6. Precursor de la biosíntesis de activos llamados eicosanoides, que desempeñan papeles importantes en una serie de respuestas biológicas, que incluyen inflamación, alergia e inmunomodulación.^{49 -51}

El primer paso de la biosíntesis de eicosanoides es la liberación de AA a partir de los fosfolípidos de la membrana, a través de la acción de las fosfolipasas.^{51,52}

El siguiente paso se bifurca en dos vías oxidativas enzimáticas. Primero con la vía de lipoxigenasa (LOX), con el principal producto de leucotrieno A4 (LTA4), 5-HETE y lipoxinas. LTA4 luego es catalizado por LTA4 hidrolasa para formar LTB4 mientras está conjugada con glutatión por LTC4 sintasa para formar LTC4 que luego se convierte en LTD4 y LTE4, por metabolismo extracelular. Segundo con la vía de la COX, con las prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. Sintetizados a partir de ácidos esenciales poliinsaturados.^{49,51, 52}

En 1991 se identificaron dos isoformas de COX, ahora designadas como: ciclooxigenasa 1 (COX1) y ciclooxigenasa 2 (COX2), con genes independientes y diferentes patrones de expresión génica en mamíferos.^{53 -55}

Las ciclooxigenasas son proteínas integrales, glicosiladas y homodiméricas que consisten en subunidades de 70 kDa. Cada subunidad tiene una molécula de hemo y un sitio catalítico y pasa a través de los lados hidrofóbicos de las hélices anfipáticas para entrar en una capa de membranas de fosfolípidos.⁵⁶

La COX-1 se expresa constitutivamente en la mayoría de las células,⁵⁷ se localiza en el retículo endoplásmico y membrana nuclear, utiliza el AA exógeno,⁵⁸ es esencial para el mantenimiento de los estados fisiológicos normales de los tejidos, regula funciones como la generación de Tromboxanos A2 (TxA2) en las plaquetas, Pgl2 en el endotelio y mucosa gástrica y la PgE2 en el riñón, los cuales son indispensables para mantener la hemostasia vascular, la función gástrica y la función renal normal.⁵⁹

La COX-2 es una isoforma inductible, localizada principalmente en la membrana nuclear, emplea el AA endógeno y exógeno,⁵⁸ puede ser estimulada o inducida por diversos mediadores químicos de la inflamación, que incluyen citoquinas, endotoxinas y factores de crecimiento.^{27,60, 61} Razón por la cual, no se encuentra en la mayoría de los tejidos en

condiciones normales,⁶² y se expresa en grandes cantidades dentro de 2-4 horas en condiciones patológicas (a menudo inflamatorias).⁶³ Dentro de sus principales funciones biológicas están, la inflamación, vasodilatación, resorción ósea y muchos eventos patológicos.⁵⁸ Por lo tanto, mantiene los mecanismos inflamatorios y origina prostaglandinas que están involucradas en muchos procesos fisiológicos y patológicos, como inducir el desarrollo del edema, rubor, fiebre e hiperalgesia.^{49,58}

Moreno⁶¹ (2005) señala en su estudio que la COX-2 también sería constitutiva en ciertos tejidos, pero ante la existencia de diversos procesos inflamatorios, la expresión de la COX-2 aumenta hasta 20 veces mientras que la COX-1 no lo hace o en menor grado.

Estructuralmente las dos isoformas de la COX-1 y la COX-2 presentan pequeñas diferencias.⁶⁰ Las mismas que conducen a sus importantes diferencias farmacológicas y biológicas. El sitio activo de COX-1 es más pequeño que el de COX-2. Varias sustituciones, incluida la sustitución de Ile434 en COX-1 con Val434 en COX-2, aumentan el volumen relativo del sitio activo de COX-1.⁶⁴ En parte, el descubrimiento de que los sitios activos de COX-1 y COX-2 son de diferentes tamaños, condujo a la farmacología a desarrollar inhibidores específicos de COX-2.⁶⁵ Además, la diferencia de tamaño entre los sitios activos es consistente con el hallazgo de que la COX-1 se inhibe completamente por la acetilación de la aspirina, mientras que la COX-2 aún puede convertir el AA en 15- *R*-HETE después del tratamiento con aspirina,⁶⁶ y que el ácido dihomo- γ -linolénico y el ácido eicosapentaenoico son mejores sustratos para la COX-2 humana que la COX-1.^{58,67}

AINEs e inhibición de la síntesis de las prostaglandinas

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son una clase heterogénea de fármacos que incluyen a la aspirina y varios otros inhibidores no selectivos y selectivos de COX.⁶²

El principal mecanismo de acción para los AINEs es la inhibición de las enzimas COX, que catalizan la conversión del ácido araquidónico en diversos eicosanoides, incluido el tromboxano y diversas prostaglandinas.^{68 -70}

Las prostaglandinas se producen en los tejidos inflamados y el tratamiento con AINEs inhibe la producción de prostaglandinas y regula negativamente los síntomas patológicos relacionados con la inflamación, el dolor y la hinchazón. Durante la inflamación, los niveles de ARNm, proteína y actividad de COX-1 no cambian, pero los niveles de COX-2 aumentan drásticamente y, como resultado, aumenta la producción de prostaglandinas las que impulsan la transmisión del dolor.⁵⁸ Motivo por el cual los AINEs son utilizados en el área clínica para reducir la liberación de sustancias y mediadores inflamatorios, por ende prevenir la activación de los nociceptores terminales y lograr el alivio del dolor.⁷¹

La analgesia es la razón principal que se atribuye a este grupo de fármacos (AINEs), además de su actividad terapéutica antiinflamatoria y antipirética.⁷²

Durante varios años, los investigadores han intentado identificar tipos más seguros y más efectivos de medicamentos antiinflamatorios,⁵³ AINEs como la indometacina, naproxeno e ibuprofeno se unen al canal hidrófobo de isoenzimas COX y las suprime.^{73,74} La aspirina es el único supresor de COX que forma un enlace covalente con él (por acetilación). La acetilación del aminoácido serina 530 impide la unión de AA al sitio activo, lo que provoca una supresión irreversible de la enzima.⁷⁵

Otros AINEs compiten con AA por su unión al sitio activo y causan la supresión irreversible de las dos isoenzimas. Los medicamentos mencionados suprimen las dos

isoenzimas mencionadas de forma idéntica de modo que se reducen las dosis suficientes para reducir la inflamación, el riesgo de irritación estomacal y el daño a la mucosa del tracto digestivo.⁷⁶

Por lo tanto, hasta la fecha, la investigación está centralizada en la producción de fármacos que son inhibidores selectivos de la COX-2,^{77, 40} como es el caso de los coxibs, entre los que han sido comercializados están el celecoxib, parecoxib, etoricoxib, valdecoxib; autorizados por la Food and Drug Administration de EE.UU.⁷¹

Efecto analgésico de los AINEs

Las prostaglandinas inducen hiperalgesia porque afectan las propiedades de transducción de las terminaciones nerviosas libres, en estos casos, los estímulos que normalmente no provocan dolor son capaces de hacerlo. Los AINEs no modifican el dolor inducido por la liberación directa de prostaglandinas sino que bloquean el mecanismo de sensibilización del dolor inducido por bradicinina, THF α , interleucinas (IL) y otras sustancias algésicas. Por lo tanto son más efectivos contra el dolor asociado a inflamación, incluso en el caso de dolor dental agudo o post extracción.⁴⁰

Efecto antiinflamatorio de los AINEs

La capacidad de los AINEs para reducir la inflamación depende del tipo de proceso inflamatorio, participación relativa de algunos eicosanoides en él y también de la posibilidad de que actúen. Además, por mecanismos de acción independientes de la inhibición de las ciclooxigenasas. Al inhibir la síntesis de prostaglandinas y

tromboxanos, los AINE reducen su actividad sensibilizadora de las terminaciones sensitivas, así como la actividad vasodilatadora y quimiotáctico, interfiriendo de esta forma en uno de los mecanismos iniciales de la inflamación.⁷⁸

Efecto antipirético de los AINEs

La fiebre es una respuesta fisiológica compleja desencadenada por estímulos infecciosos o asépticos. Las elevaciones en la temperatura corporal ocurren cuando las concentraciones de prostaglandina E₂ (PGE₂) aumentan en ciertas áreas del cerebro.

El mecanismo de acción antipirético de los AINEs es por la inhibición de la COX y reduce los niveles de PGE₂ dentro del hipotálamo.⁷⁹

Principales grupos químicos de AINEs⁷¹

a) Salicilatos:

ASA (ácido acetilsalicílico)

Diflunisal

b) Derivados pirazolónicos:

Aminofenazona (dipirona o metamizol)

Fenilbutazona

Azaprofazona

c) Derivados del para-aminofenol:

Acetaminofen (paracetamol o tylenol)

d) Derivados del ácido acético:

Indometacina

Sulindaco

Glucametacina

e) Derivados carboxílicos y pirrolpirrólicos:

Etodolaco

Ketorolaco

f) Derivados del ácido fenilacético:

Diclofenaco (voltaren)

Aclofenaco

Tolmetina

Fenclofenaco

g) Derivados del ácido n-acetilantranílico:

Ácido mefenámico

Niflumico

Meclofenamico

Clonixinato de lisina

h) Derivados del ácido propiónico:

Ibuprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno

Flurbiprofeno, Fenoprofeno, Oxaprozina

i) Derivados enólicos

Piroxican

Meloxican

Tenoxican

j) Nimesulida, sulfonilida

k) Grupo naftilalcanonas:

Nabumetona

Reacciones adversas de los AINEs

Los efectos comúnmente asociados al grupo de los AINEs son a nivel gastrointestinal, renal, cardiovascular, encefálico (pacientes que usan betabloqueadores), hematológicas, respiratorio, dermatológicas y en sistema nervioso central.^{27, 47}

AINEs en la odontología

En la actualidad, en la práctica odontológica, los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), son los fármacos analgésicos más recomendados en distintos procedimientos,⁸⁰ para minimizar el edema y el dolor postquirúrgico, en el manejo del dolor pulpar, en enfermedad periodontal y traumatismos, así como en tratamientos ortodóncicos, entre otros.^{3, 81}

La efectividad de este grupo de analgésicos en el tratamiento del dolor postoperatorio, se basa en estudios clínicos donde se han utilizado modelos clínicos de dolor agudo de extracción de terceros molares.³

La Organización Mundial de la Salud sugiere al paracetamol y AINEs, como primera medida analgésica.³⁵ Así también Myles⁸² (2007), sugiere en su estudio, el uso de analgésicos orales como paracetamol, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), tramadol y/o oxicodona para el tratamiento del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugías menores.

Paracetamol

El paracetamol (acetaminofén) se sintetizó por primera vez en 1878 y se introdujo en la práctica clínica en 1890. Es fármaco que tiene poca o ninguna actividad antiinflamatoria y aunque no es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE), tiene propiedades (analgésicas y antipiréticas) similares a las de los AINEs^{83, 84} y es altamente insoluble e

inestable en soluciones acuosas. También se ha desarrollado una formulación intravenosa (IV) que según algunos estudios refieren superaría con éxito estos problemas.⁸⁵

Acción farmacológica

El paracetamol a diferencia de los AINEs, tiene débil acción antiinflamatoria periférica. Sin embargo muestra una buena acción antipirética y analgésica.⁸⁴

Aunque el mecanismo de acción del paracetamol no se conoce con exactitud, se cree que parte de su acción analgésica puede ser el resultado de la inhibición de la ciclooxigenasa de acción central y con efectos débiles en la inhibición de síntesis de prostaglandinas en los tejidos periféricos. Esta acción central podría explicar el efecto antipirético del paracetamol y los efectos periféricos mínimos podrían ser responsables de la falta de irritación gástrica y anomalías de la coagulación (excepto en combinación con anticoagulantes orales), que a menudo se asocian con los AINEs.⁶

La farmacocinética del paracetamol, indica que se absorbe bien por vía oral y que sólo una tercera parte de la dosis se une con las proteínas plasmáticas y su distribución en el organismo es bastante uniforme. El metabolismo del paracetamol ocurre principalmente en el hígado, donde se relaciona con el ácido glucurónico y con sulfato para después ser eliminado por excreción renal. La semivida plasmática es de 2 a 3 horas. Los efectos después de una dosis oral duran entre 3 y 5 horas.^{6, 40}

Indicaciones terapéuticas

Paracetamol es el analgésico más utilizado por su efectividad analgésica y antipirético en el control del dolor leve o moderado, causado por afecciones articulares, otalgias, cefaleas, dolor odontogénico, neuralgias, procedimientos quirúrgicos menores etc., y

para el dolor más intenso suele ser combinado con opiáceos, otro AINE, anestésicos locales y otros medicamentos adyuvantes.⁸⁶

También es eficaz para el tratamiento de la fiebre, como la originada por infecciones virales, la fiebre post vacunación, etc.⁸⁷

En el área odontológica, son prescritos con mayor frecuencia, en el tratamiento de la fiebre y el dolor en pacientes quirúrgicos ambulatorios.^{35, 40, 88}

Posología y forma de administración

Paracetamol en tabletas de 500 mg, vía oral. Dosis en adultos, una tableta cada seis a ocho horas con suficiente cantidad de agua. No administrar más 4000 mg diarios.^{89, 90}

Reacciones adversas

Ocurren cuando se toma este analgésico por un período prolongado de tiempo y/o en dosis altas. La literatura refiere que en estos casos se puede ver, síntomas de alergia (ronchas, hinchazón, picazón), ojos o piel amarilla, diarrea, pérdida del apetito, náuseas, vómitos o deposiciones con sangre. Ante estos casos se debe dejar de tomar el fármaco.⁹⁰

La Administración de Alimentos y Fármacos de EE. UU anunció en el 2011, la inexistencia de peligro inmediato para los pacientes que toman productos combinados de paracetamol con receta oral. Aclarando que los riesgos se producen principalmente cuando los pacientes toman múltiples productos que contienen paracetamol al mismo tiempo y superan la dosis máxima de 4 g en un período de 24 horas.⁹¹

Ibuprofeno

Es un fármaco sintetizado en Inglaterra a inicios de los sesenta e introducido en América en 1974. Fue utilizado como tratamiento para la artritis reumatoide y posteriormente en los ochenta como tratamiento de dismenorrea, inflamación y fiebre.³⁷

Acción farmacológica

El ibuprofeno, es un AINE derivado de la familia del ácido propiónico que posee actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética utilizado en el tratamiento del dolor leve a moderado. Su acción se basa principalmente en la inhibición de la actividad de la COX. Sus características farmacocinéticas se atribuyen a su buena absorción por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas pico entre una y dos horas después de la toma del medicamento. Sin embargo, como inhiben la función plaquetaria, no deben ser administrados junto con anticoagulantes porque al igual que otros AINEs, puede disminuir la acción diurética y antihipertensiva de las tiazidas, la furosemida y los betabloqueadores. Los alimentos no modifican la biodisponibilidad total ni la magnitud de la absorción, pero retardan la velocidad de la misma en 30 a 60 minutos. Se metaboliza principalmente en el hígado por hidroxilación y conjugación y se excreta por la orina y la bilis.^{37, 40}

Indicaciones terapéuticas

En el área médica, el ibuprofeno, es indicado para el tratamiento de síntomas y signos en pacientes con artritis reumatoide, incluyendo la juvenil (enfermedad de Still), espondilitis anquilosante, artrosis y otras artropatías no reumatoideas (seronegativas); afecciones reumáticas no articulares, tales como hombro congelado (capsulitis), bursitis, tendinitis, tenosinovitis y dolor lumbar. También puede indicarse en lesiones de partes blandas, en el dolor postoperatorio, fracturas, postparto, dolor de cabeza (migraña), etc.⁹²

Posología y forma de administración

En la odontología, el ibuprofeno, ha demostrado ser efectivo en adultos en dosis de una tableta de 400 - 600 mg cada seis a ocho horas.⁴⁰

Reacciones adversas

Con una incidencia menor al 1 % por sobredosis (con probable relación causal entre el ibuprofeno y tales reacciones), pueden presentarse a nivel cardiovascular, sistema nervioso central, gastrointestinal, hematológico, respiratorio, dermatológico, sensorial y renal.⁹²

Ibuprofeno en la odontología

Posterior al procedimiento de exodoncia dental, los pacientes comúnmente experimentan dolor, inflamación y trismo en diversos grados. El dolor postoperatorio ocurre debido a alteraciones en el sistema nervioso central y periférico, relacionados con el trauma de la cirugía. La lesión tisular causa la liberación de la COX-2, que induce la liberación de prostaglandinas. Las prostaglandinas sensibilizan los nociceptores periféricos e inducen respuestas inflamatorias, por esta razón, se explica la administración de los AINEs, de los cuales, el ibuprofeno es el más conocido e indicado en el tratamiento de dolor agudo y crónico en diferentes dosis (200,400, 600 y 800 mg).^{3, 7,37}

Jain, et al.⁹³ (1986) investigaron la efectividad analgésica del ibuprofeno en el dolor post exodoncia, encontrando que el ibuprofeno de 400 mg es superior a 650 mg de aspirina y 600-1000 mg de acetaminofén. Mientras McQuay, et al.⁹⁴ (1992) encontró que el ibuprofeno de 400 mg fue superior a 30 mg de codeína. Así mismo, Seymour et al.⁹⁵ (1996) concluyeron en que no existen diferencias entre dosis de 400 y 600 mg de ibuprofeno, por lo que dosis superiores no ofrecen ventajas.

Actualmente el ibuprofeno es utilizado como control positivo en la mayor parte de ensayos clínicos,^{38, 96 - 99} donde estudian la efectividad analgésica de distintos AINEs después de la extracción quirúrgica de los terceros molares.

Clonixinato de lisina

Es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo que actúa principalmente a nivel periférico.¹⁰⁰ Derivado de antranílico semejante a la estructura química del ácido flufenámico. Su fórmula estructural es (2- [3-cloro-o-toluidina] piridin-3 lisina carboxilato).³⁴

Acción farmacológica

Fármaco caracterizado por su actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Se sabe relativamente poco sobre su mecanismo de acción. Sin embargo, se le atribuye la inhibición de síntesis de prostaglandinas. Dicha acción es predominante sobre la enzima catalizadora de la síntesis de prostaglandinas mediadoras de la inflamación COX-2, con menor actividad sobre la enzima catalizadora de la síntesis de prostaglandinas de la mucosa gastrointestinal y de los riñones COX-1, donde dichas sustancias ejercen una función protectora.¹⁰¹

El clonixinato de lisina permite una total y rápida absorción en el estómago, iniciando su actividad dentro de los primeros 15 a 30 minutos después de haberse ingerido.

Alcanzando una concentración plasmática máxima entre los 40 y 60 minutos, después de su administración, con efectividad analgésica de seis a ocho horas. Su biodisponibilidad es en promedio del 56%, con alguna variación individual. La vida media plasmática del clonixinato de lisina en seres humanos es de $1,75 \pm 0,10$ horas (Media \pm E.S.). A las 24 horas, el 60% de la dosis es excretada por la orina en forma de metabolitos 4' y 8' hidroxilado y 2' metoxilado; sólo un 1% aparece en las heces en el mismo período de tiempo. La concentración en la leche es 7 a 10% de la concentración plasmática.^{101, 102}

Indicaciones terapéuticas

En el campo médico, es empleado por su capacidad de vasoconstrictor de los vasos cerebrales y antimigrañoso,¹⁰³⁻¹⁰⁵ lo que permite un alivio rápido, eficaz y seguro de

jaquecas y cefaleas. Además de ser usado para el tratamiento del dolor de origen visceral.¹⁰⁶

Posología y forma de administración

La dosis efectiva de clonixinato de lisina por vía oral, en pacientes con dolor, de etiología diversa e intensidad moderada a severa, es de 125 o 250 mg. En adultos y niños mayores de 12 años, salvo indicación médica, un comprimido de 125 o 250 mg tres o cuatro veces al día, a intervalos de seis a ocho horas, según la intensidad del dolor. Deben ingerirse los comprimidos enteros, sin masticar y con abundante líquido. Dosis máxima diaria seis comprimidos.

Estudios aplicados a diversos tratamientos con clonixinato de lisina, lo han reportado como una buena alternativa analgésica, bien tolerado que el ácido acetil-salicílico,¹⁰⁷ diclofenaco,¹⁰⁸ naproxeno¹⁰⁴ y paracetamol.¹⁰⁹

En el Perú, el principio activo de clonixinato de lisina se encuentra registrado en la forma farmacéutica de comprimidos de 125 mg y en ampollas de 200 mg/4ml para uso parenteral (tanto aplicación IM como EV).¹⁰⁶

Reacciones adversas

En dosis terapéuticas el clonixinato de lisina es un medicamento bien tolerado. Excepto cuando se administra a individuos predispuestos, quienes pueden presentar náuseas, vómitos, gastritis y somnolencia.¹⁰¹

Clonixinato de lisina en la odontología

En el campo odontológico, el clonixinato de lisina es utilizado como apoyo a la elección de otros analgésicos.²⁶

Estudios previos evidencian que este analgésico es un fármaco no esteroideo soluble en agua con una poderosa acción antiinflamatoria, antipirética y analgésica, con una rápida y efectiva acción clínica.¹¹⁰

Aunque el clonixinato de lisina se ha estudiado como un buen analgésico postoperatorio en el área médica; tanto por vía oral e intravenosa,^{109, 111, 112} en la odontología se han hecho estudios en exodoncias de terceros molares por vial oral.

Alvares, et al.¹¹³ (1997) compararon la efectividad analgésica del clonixinato de lisina versus al paracetamol en tratamiento del dolor post extracción de terceros molares. Donde encontraron que el clonixinato de lisina presentó mayor efectividad analgésica que el paracetamol. Así también, Martí, et al.¹¹⁴ (1993) comparó la efectividad analgésica del clonixinato de lisina frente a paracetamol en el dolor post exodoncia dental, donde encontró que no había diferencia estadísticamente significativa entre los dos analgésicos. Sin embargo, no hay registro de estudios disponibles en bases de datos electrónicas actuales, donde se hayan hecho evaluaciones de la efectividad analgésica de clonixinato de lisina, como terapia combinada con otro AINE en el tratamiento del dolor post exodoncia simple.³⁴

Interacción de los fármacos

La interacción farmacológica se puede considerar desde el punto de vista farmacocinético o farmacodinámico, cuando se administran dos fármacos en forma conjunta, donde sus efectos pueden ser:

- Aditivos: corresponde a la suma de los efectos que produce cada fármaco por separado.
- Subaditivo o antagónico: cuando el efecto es menor que la suma de cada agente por separado.

- Sinérgico o supraditivo: cuando el efecto es mayor que la suma de los efectos por separados de cada fármaco.⁷⁸

Combinación de analgésicos para el tratamiento del dolor postoperatorio en exodoncias simples

El dolor postoperatorio implica múltiples vías que incluyen fuentes nociceptivas, inflamatorias y neuropáticas. En la transmisión del dolor participan diferentes moléculas, lo que significa que existen múltiples objetivos farmacológicos sobre los que actuar y por lo tanto, una amplia gama de fármacos que se utilizarán siguiendo la fisiología del dolor.¹¹⁵

La experiencia del dolor postoperatorio mal manejado y relacionado con un tratamiento odontológico como la exodoncia simple, puede llevar a los pacientes a evitar o posponer el tratamiento. Por este motivo, el manejo del dolor postoperatorio es un componente crucial en la atención clínica, dado que la mayoría de los pacientes que se someten a ésta cirugía son tratados en clínicas ambulatorias, razón por la cual surgen nuevas estrategias del manejo del dolor, con nuevas modalidades analgésicas para que los odontólogos tengan diferentes opciones de tratamientos adicionales, que pueden proporcionar alivio del dolor rápido y efectivo.^{6,7}

En la práctica clínica, para el alivio del dolor postoperatorio, se emplea la monoterapia donde se administra un solo analgésico o también la terapia multimodal que implica la administración de dos o más agentes analgésicos,¹¹⁶ donde se podrían emplear AINEs u opioides (dolor más severo),^{3, 5, 38} con el objetivo de proporcionar una analgesia superior con menos efectos secundarios,¹¹⁶ a través de la combinación de múltiples mecanismos de acción, es decir, combinar diferentes farmacodinámicas (sinérgicas o efectos aditivos)

y farmacocinética , en el contexto de un modelo de dolor agudo predecible, para inhibir el inicio de las señales de dolor.^{115, 117}

En diversos estudios,¹¹⁸⁻¹²¹ se han asociado analgésicos de inicio rápido y acción corta, como el paracetamol (acetaminofen), analgésicos de inicio lento y duración prolongada como: codeína, tramadol entre otros. Así también, han demostrado efectos aditivos y/o sinérgicos, con reducciones en las puntuaciones de dolor o los requisitos analgésicos postoperatorios en humanos,¹¹⁷ y sugieren a la terapia combinada como un enfoque racional para el manejo del dolor por su efectividad.^{122, 123}

En el manejo del dolor dental se han reportado numerosos estudios clínicos con el uso de combinaciones de paracetamol o AINEs con opioides.³

Actualmente, existen nuevas opciones de analgésicos combinados, que pueden proporcionar inicio rápido y duración prolongada de la efectividad analgésica combatiendo el dolor en múltiples lugares de acción. Para el dolor de moderado a moderadamente intenso, el tramadol o medicamentos de combinación como el tramadol con paracetamol o la codeína con paracetamol son recomendados. Para el dolor severo, se recomienda el uso de opioides o combinaciones de opioides.¹²

En una revisión sistemática realizados por Derry, et al.¹²⁴ (2013) en tres ensayos clínicos en personas con dolor moderado o intenso post extracción de terceros molares. Determinaron que la combinación de ibuprofeno y paracetamol proporcionaba una mejor analgesia, con menos eventos adversos, que cualquier otro fármaco utilizado como monoterapia. Así mismo, Kraglund¹⁶ (2014) en una revisión de 21 ensayos controlados aleatorios de doble enmascaramiento, con 1.909 pacientes; determinó que una combinación de paracetamol (acetaminofén) asociado a un AINE proporcionaba analgesia superior a la proporcionada por cualquiera de los fármacos sólo.

La analgesia multimodal es un enfoque prometedor para controlar el dolor postoperatorio, tanto para pacientes ambulatorios que tienen procedimientos quirúrgicos menores como para pacientes hospitalizados sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. Para los pacientes que experimentan dolor intenso, los opiáceos sistémicos combinados, los AINEs, los analgésicos epidurales o la infiltración y bloqueo de la herida pueden proporcionar un control del dolor más efectivo. Por lo tanto, la analgesia multimodal tiene un gran potencial para mejorar el período de recuperación postoperatoria.¹¹⁷

Analgésico óptimo para tratamiento del dolor postoperatorio

El tratamiento del dolor es un derecho universal de los seres humanos consagrado como tal en la Carta de Derechos Humanos de las Naciones Unidas desde el año 2000.²⁸

La terapia analgésica óptima para pacientes ambulatorios debe ser eficaz, sin riesgo de adicción y tolerancia, bajo riesgo de reacciones adversas y comodidad de administración.^{3, 37}

Antecedentes

Macleod, et al.¹²⁵ (2002) hicieron un ensayo prospectivo, aleatorizado y doble ciego, con el objetivo de investigar la efectividad analgésica del paracetamol versus paracetamol asociado a codeína, en el tratamiento del dolor post exodoncia de terceros molares impactados, en una muestra de 82 individuos asignados al azar para recibir cualquiera de los fármacos de estudio. El instrumento de medición utilizado fue, la Escala Visual Análoga (EVA) línea horizontal de 10 cm. en la que los puntos finales se definieron como: 0 cm, “sin dolor en absoluto” y 10 cm, “el peor dolor que puedo imaginar”. Las evaluaciones se hicieron una hora después de la cirugía y a cada hora hasta cumplirse el

periodo de 12 horas. Sus resultados expusieron que el aumento de la intensidad del dolor durante 12 horas, fue significativamente menor en los pacientes que recibieron paracetamol más codeína con 0,45 cm/h, que en los que recibieron paracetamol solo con 1,81 cm/h. con una diferencia de 1,13 cm/h (95 % CI: 0,18 a 2,08). En los dos grupos de tratamiento la diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,03$) siendo más efectiva la terapia de combinación analgésica. La analgesia de rescate fue ibuprofeno de 200 mg, utilizado por 24 pacientes (62 %) del grupo de paracetamol más codeína y 30 pacientes (75 %) del grupo que recibieron paracetamol solo. Los dos tratamientos presentaron efectos adversos, siete pacientes (18 %) en el grupo de dosis combinada, cinco pacientes (13 %) en el grupo de paracetamol solo. Los efectos adversos no se relacionaron con los fármacos en estudio. En conclusión, la combinación de paracetamol de 1000 mg más codeína de 30 mg fue significativamente superior que la dosis sola de Paracetamol de 1000 mg, en el control del dolor durante 12 horas después de la exodoncia de terceros molares.

Noronha. et al.¹²⁶ (2009) compararon la efectividad analgésica del clonixinato de lisina, paracetamol y dipirona después de la extracción de terceros molares inferiores. Su muestra fue de 90 individuos con edad promedio de 22,3 años ($\pm 2,5$). Cada paciente recibió su medicamento elegido al azar (Dipirona de 500 mg, Paracetamol de 750 mg, Clonixinato de lisina de 125 mg) junto con las indicaciones de ingesta, una hora antes de la cirugía y otra tableta después de la cirugía, luego en intervalos de seis horas después de la primera dosis durante 24 horas. Dieron la libertad de usar cualquier analgésico como rescate. El instrumento utilizado fue la Escala Visual Análoga (EVA), línea de 10 cm en la que se midió el dolor presentado en los pacientes a la 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después del

procedimiento quirúrgico. Los pacientes registraron el nivel de su dolor, de acuerdo con una escala decimal, 0 cm, sin dolor; 0.1-3 cm, dolor ligero; 3.1-7 cm, dolor moderado; 7.1-10 cm, dolor intenso. Los resultados obtenidos en la medición de la variable, intensidad del dolor, según EVA en diferentes períodos de tiempo para los 3 fármacos estudiados fueron: clonixinato de lisina posterior a la cirugía 1.00 punto, desde la primera hora, hasta 24 horas después, la valoración 2.00 puntos. Paracetamol: inmediatamente después de la cirugía hasta 2 horas después de la extracción 3.00 puntos. A las 4 horas, 2.00 puntos. 6 horas, 3.00 puntos, de 8 horas a las 24 horas 2,00 puntos. Dipyrone: luego de la exodoncia, 1.00 punto; a la 1 hora 2.00 puntos y a partir de la 3 hora hasta las 24 horas, 3,00 puntos. Los resultados de este estudio mostraron que el clonixinato de lisina, dipirona y paracetamol, como monoterapias, son eficientes en el control del dolor postoperatorio en la cirugía de los terceros molares inferiores impactados. Concluyendo que el clonixinato de lisina posee una actividad analgésica similar a la de la dipirona y el paracetamol, sin ningún impacto sustancial en el control del dolor postoperatorio en comparación con los demás fármacos en estudio.

Daniel, et al.¹²⁷ (2011) en su estudio doble ciego, aleatorizado, compararon la efectividad analgésica y tolerabilidad de 5 combinaciones farmacológicas, en el dolor post exodoncia de terceros molares. Una tableta de ibuprofeno de 200 mg, paracetamol de 500 mg más una tableta de placebo (grupo de tratamiento de prueba); dos tabletas de ibuprofeno de 200 mg y paracetamol de 500 mg (grupo de tratamiento de prueba); dos tabletas de ibuprofeno de 200 mg y codeína 12,8 mg (grupo de tratamiento de referencia); dos tabletas de paracetamol de 500 mg y codeína de 15 mg (grupo de tratamiento de referencia) y dos tabletas de placebo. Todos los fármacos se administraron como dosis

única. Los medicamentos de rescate fueron: tramadol de 100 mg, ketorolaco de 30 mg (IV/IM), paracetamol e hidrocodona. Utilizaron la Escala Visual Análoga (EVA) donde se hicieron las evaluaciones del dolor a las 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2 horas y a cada hora hasta cumplirse las 12 horas después de la dosis, registradas por los mismos pacientes, en una línea horizontal (EVA) de 100 mm, “sin dolor” (0 mm en el lado izquierdo) y “peor dolor” (100 mm a lado derecho). Además evaluaron el alivio del dolor en una escala ordinal de 5 puntos (0 = Ninguno, 1 = Un poco, 2 = Algo, 3 = Mucho; 4=completo. La suma de resultados en la intensidad del dolor y la puntuación del alivio del dolor fueron: un comprimido de ibuprofeno de 200 mg y paracetamol de 500 mg (tratamiento de prueba) – tiempo 0-4h (3.64) 0-6h (3.66) y 0-8h (3.40). dos tabletas de ibuprofeno de 200 mg y paracetamol de 500 mg (tratamiento de prueba) – tiempo 0-4h (3.93) 0-6h (4.06) y 0-8h (3.92). dos comprimidos de ibuprofeno de 200 mg y codeína de 12,8 mg (grupo de tratamiento de referencia) – tiempo 0-4h (3.44) 0-6h (3.46) y 0-8h (3.24). dos comprimidos de paracetamol de 500 mg y codeína de 15 mg (grupo de tratamiento de referencia) – tiempo 0-4h (3.18) 0-6h (2.87) y 0-8h (2.50). Grupo placebo – tiempo 0-4h (0.57) 0-6h (0.58) y 0-8h (0.57). Los resultados para la suma de las diferencias de intensidad del dolor y alivio del dolor 0-4, 0-6 y 0-8 horas fueron cuantitativamente similares. En las comparaciones por parejas, dos comprimidos de ibuprofeno de 200 mg y paracetamol de 500 mg resultaron estadísticamente significativo que los otros tratamientos del estudio. Así mismo, un comprimido de la combinación de una sola pastilla de ibuprofeno de 200 mg y paracetamol de 500 mg fue estadísticamente superior que dos comprimidos de paracetamol más codeína. En conclusión, la dosis de dos tabletas de ibuprofeno de 200 mg y paracetamol de 500 mg, fue superior a las demás dosis

estudiadas. Sin embargo, todas las dosis combinadas tuvieron mejor efectividad analgésica que el placebo.

Asmat AA, et al³⁵ (2012) compararon la eficacia analgésica entre paracetamol y naproxeno sódico post exodoncia simple de molares mandibulares en pacientes distribuidos en tres grupos: 40 recibieron paracetamol de 500 mg. cada 8 horas, 38 recibieron naproxeno sódico de 550 mg cada 12 horas y 40 recibieron ibuprofeno (Grupo testigo) de 400 mg cada 8 horas, según los criterios establecidos. El procedimiento fue estandarizado, evaluándose la eficacia analgésica mediante la Escala Visual Analógica (EVA) a la 1, 8, 24 y 48 horas posteriores a la toma inicial del medicamento. Los resultados mostraron que el naproxeno sódico presentó mayor eficacia a la 1 hora post exodoncia simple; mientras que paracetamol lo presentó a las 24 horas, concluyendo que el naproxeno sódico es más eficaz como analgésico, mientras que a las 24 horas, lo es paracetamol.

Pérez, et al.¹²⁸ (2013) compararon la efectividad analgésica, antiinflamatoria, control de trismus y tolerabilidad de la combinación de clonixinato de lisina y diclofenaco versus ibuprofeno o ketorolaco, como tratamiento pos extracción de un tercer molar mandibular impactado. Los pacientes fueron elegidos de manera aleatoria, en tres grupos: grupo A, ibuprofeno de 600 mg (tratamiento estándar); grupo B, clonixinato de lisina de 250 mg más diclofenaco de 50 mg (tratamiento de prueba) y Grupo C, ketorolaco de 10 mg (control positivo). Las tres terapias fueron indicadas cada 8 horas por 4 días, post exodoncia dentaria. Todas las cirugías fueron hechas por el mismo cirujano maxilofacial. Se hicieron dos evaluaciones, de la intensidad del dolor y del alivio del dolor percibido por el paciente,

con la Escala Visual Análoga (EVA) de 0 mm como: “no dolor” a 100 mm como: “máximo dolor”. Los controles en EVA, se realizaron a los 15 minutos y cada hora hasta cumplirse las seis horas del postoperatorio. Posteriormente se evaluaron las variables de prueba a las 24, 48 y 72 horas. Obtuvieron el siguiente resultado: grupo A, ibuprofeno 6.0 ± 12.9 mm, grupos B, clonixinato de lisina asociado a diclofenaco 2.0 ± 4.9 mm, 4.8 ± 9.1 mm y grupo C, ketorolaco 11.0 ± 19.9 mm. El grupo B, clonixinato de lisina asociado a diclofenaco presento menor intensidad de dolor, seis horas después de la cirugía y durante la terapia pos exodoncia (72 horas). El grupo de ketorolaco, presentó menor efectividad analgésica (88.5 ± 18.5 mm) que el grupo A, ibuprofeno (94.3 ± 7.5 mm), mientras que los pacientes del grupo B, clonixinato de lisina asociado a diclofenaco sintieron alivio de dolor total y constante (100 ± 0 mm) indicando que la dosis combinada de fármacos es superior a las dosis individuales. Finalmente se concluye que, la efectividad analgésica de la dosis combinada fue superior a la originada por la dosis estándar de ibuprofeno y menos equivalente a la producida por el ketorolaco, en el tratamiento del dolor pos extracción del tercer molar mandibular impactado.

Pérez, et al.¹²⁹ (2014) compararon la efectividad analgésica y antiinflamatoria, el control del trismo y la tolerabilidad de la combinación de clonixinato de lisina de 125 mg y tramadol de 25 mg vs tramadol de 50 mg solo, después de la exodoncia de los terceros molares mandibulares impactados. Eligieron a 40 pacientes al azar divididos en 2 grupos, sometidos a la mencionada intervención quirúrgica. Cada paciente recibió su medicamento con indicaciones de tomar una tableta cada 8h por 4 días. Cuando el dolor postoperatorio alcanzó una intensidad moderada o severa, los pacientes recibieron la primera dosis de la medicación. La intensidad del dolor y el alivio del dolor, se midieron

con la Escala Visual Analógica (EVA), línea de 10 cm, expresada como 0 cm “ningún dolor o malestar” y 10 cm, “dolor o malestar máximo”. El alivio del dolor se registró en una escala de puntuación verbal (VRS) de 5 puntos: 0, sin alivio; 1, alivio suave; 2 alivio moderado; 3, suficiente alivio; y 4, alivio completo. Las mediciones en (EVA) y (VRS), se realizaron a cada hora durante las primeras seis horas. Posterior a este tiempo, las evaluaciones se hicieron de forma ambulatoria de seis a 96 horas (24, 48, 72 y 96 horas post cirugía). El medicamento de rescate utilizado fue ketorolaco sublingual (30 mg). Otras variables de resultado informadas y registradas fueron: reacciones farmacológicas adversas, presencia de una respuesta inflamatoria y control del trismo. Los resultados fueron: el efecto analgésico de clonixinato de lisina asociado a tramadol fue superior a las cinco y seis horas postoperatorias basadas en las puntuaciones de EVA. En la evaluación posterior a las 24 horas, la intensidad del dolor había disminuido en ambos grupos de tratamiento, independientemente de la escala empleada. El clonixinato de lisina asociado a tramadol causó disminución significativa en el dolor de aproximadamente 20% en comparación con tramadol, basándose sólo en la EVA ($60,1 \pm 12,5$ y $78,3 \pm 14,7$); frente al producido por clonixinato de lisina asociado a tramadol ($24,7 \pm 5,1$ y $40,6 \pm 5,7$). Basándose únicamente en la VRS, hubo una disminución significativa del dolor de hasta 41% y 32% en el grupo clonixinato de lisina asociado a tramadol en comparación con el grupo tramadol. Además, los pacientes del grupo de clonixinato de lisina asociado a tramadol informaron que el tiempo medio para alcanzar un efecto analgésico evidente era de $33,9 + 3,6$ minutos en comparación con el tiempo medio de $71,6 \pm 9,8$ minutos logrado en el grupo tramadol, es decir, clonixinato de lisina asociado a tramadol redujo el tiempo hasta el inicio del efecto analgésico en un 50%. En conclusión, la efectividad analgésica de la combinación terapéutica del clonixinato de lisina asociado a tramadol fue superior a la

de una dosis estándar de tramadol solo, en el tratamiento post exodoncia de terceros molares inferiores parcial o totalmente impactados.

Atkinson, et al.¹³⁰ (2015) estudiaron la relación analgésica, dosis y respuesta de diferentes dosis combinadas de paracetamol e ibuprofeno en el tratamiento del dolor post cirugía de terceros molares. En su muestra incluyeron a pacientes que hayan alcanzado dolor moderado post exodoncia (puntuación ≥ 40 mm), en la Escala Visual Analógica (EVA) de 100 mm (dolor moderado [EVA 40-69 mm] o dolor severo [EVA ≥ 70 mm]) y anestésico (general o local). Los grupos de estudio fueron: dosis combinada completa (paracetamol 1000 mg más ibuprofeno 300 mg), combinación de dosis media (paracetamol 500 mg más ibuprofeno 150 mg), combinación de dosis cuarta (paracetamol 250 mg más ibuprofeno 75 mg) y placebo. Cada paciente registró su intensidad de dolor en EVA, línea de 100 mm, representada con 0 mm = “sin dolor” y 100 mm = “peor dolor imaginable”. Las evaluaciones se realizaron, antes de la asignación al azar, a los 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 1,5 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h y 6 h, después de la primera dosis. Luego se midieron cada 2 h hasta finalizar el período de estudio. El analgésico de rescate fue oxycodone 5 mg. el tiempo y la cantidad de esta medicación fue evaluada al final del período de estudio o antes de tomar mencionado fármaco. Así también, se evaluó la tolerabilidad de la medicación del estudio, por los efectos adversos. Sus resultados demostraron que el efecto global de la dosis combinada en 24 horas, fue estadísticamente significativo a las demás. Las comparaciones terapéuticas entre el grupo placebo y cada tratamiento activo, dieron como resultado que todos los grupos de dosis combinadas; paracetamol de 1000 mg más ibuprofeno de 300 mg = 20.12 (3.29); paracetamol de 500 mg más ibuprofeno de 150 mg = 20.44 (3.56); paracetamol de 250 mg más ibuprofeno

de 75 mg = 19.25 (2.95) y placebo = 6.63 (2.83), proporcionaron efectividad analgésica superior comparado con el placebo. Los participantes del grupo placebo experimentaron el alivio del dolor global más pobre = 2.10 (0.19), comparado a los pares analgésicos, paracetamol de 1000 mg más ibuprofeno de 300 mg = 2.83 (0.24); paracetamol de 500 mg más ibuprofeno de 150 mg = 3.03 (0.22); paracetamol de 250 mg más ibuprofeno de 75 mg = 2.72 (0.19), que mostraron ser significativamente mejores que el placebo. En conclusión, se determinó que todas las dosis de la combinación aplicadas proporcionaron un alivio del dolor superior y seguro al placebo, en pacientes adultos después de la cirugía de exodoncia de terceros molares.

III. Hipótesis

La terapia combinada con paracetamol asociado a clonixinato de lisina presenta mayor efectividad analgésica que las monoterapias con paracetamol e ibuprofeno en el tratamiento postoperatorio de exodoncias simples en pacientes atendidos en la clínica odontológica docente asistencial Uladech - filial Trujillo, durante el año 2016.

IV. Metodología

4.1 Diseño de la investigación

- **Tipo de investigación**

Cuantitativo.

- **Nivel de la investigación de las tesis.**

De nivel aplicativo.

- **Diseño de la investigación.**

Experimental.

Prospectivo.

Analítico.

Longitudinal.

4.2 Población y muestra

- **Población:**

Pacientes que fueron atendidos de manera regular en el área de cirugía de la clínica odontológica docente asistencial Uladech - filial Trujillo, entre el mes de enero y agosto del año 2016.

- **Muestra:**

El tipo de muestreo de esta investigación fue probabilístico, conformada por 39 pacientes, distribuidos en tres grupos con 13 individuos cada uno.

El tamaño de muestra fue determinado considerando como el parámetro de la efectividad analgésica promedio del paracetamol e ibuprofeno y la siguiente fórmula:

$$n = \frac{2 * (\mu_1 + \mu_2)^2 * \sigma^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2} \quad \text{Donde:}$$

n Número de pacientes por grupo.

$Z_{\alpha/2} = 1.960$ Valor Z al 5% de error tipo I.

$Z_{\beta} = 1.645$ Valor Z al 5% de error tipo II.

$\mu_1 = 70.15$ Promedio en la escala EVA con paracetamol a la hora 1 post exodoncia.¹²⁷

$\mu_2 = 54.05$ Promedio en la escala EVA con ibuprofeno a la hora 1 post exodoncia.¹²⁷

$\sigma = 11.30$ Desviación estándar en la escala EVA con ibuprofeno a la hora 1 post exodoncia dental.

Reemplazando se obtuvo:

$$\square = \frac{2 * (1.96 + 1.645)^2 * 11.30^2}{(70.15 - 54.05)^2}$$

$$\square = 13 \square\square\square\square\square\square\square\square/\square\square\square\square\square$$

Criterios de selección de pacientes que conformaron la muestra

Criterios de inclusión:

- Paciente sin enfermedad sistémica (ASA I).
- Aceptar voluntariamente participar en el estudio de investigación.
- Tener como indicación la exodoncia de una diente monorradicular con fines protésicos u ortodóncicos, piezas dentarias con diagnóstico estomatológico de pulpitis irreversible y necrosis pulpar sin proceso periapical.
- Pacientes en edad de 18 a 40 años.
- Que el tiempo operatorio fuera como máximo 45 minutos.
- Pacientes con grado de instrucción mínima que le permita hacer el llenado del instrumento de evaluación.
- Pacientes que firmaron la hoja de consentimiento informado, aceptando su participación voluntario en este estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que manifestaron ser alérgicos a algunos de los fármacos utilizados en el estudio.
- Pacientes que estuvieron recibiendo algún tipo de terapia farmacológica por vía oral o vía parenteral antes de la intervención por lo menos una semana.
- Pacientes que presentaron indicación de exodoncia en piezas con tratamiento de conductos realizados mayor a seis meses.
- Pacientes que requirieron exodoncias de molares o que requirieron colgajo u odontosección y/o osteotomía.
- Pacientes fumadores, alcohólicos y/o drogadictos.
- Pacientes que presentaron enfermedades sistémicas.
- Pacientes gestantes.
- Pacientes que presentaron alteraciones físicas y mentales que pudieran impedir el cumplimiento de las indicaciones post exodoncias.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad gastrointestinal o ulcera durante el último año.
- Pacientes que refirieron haber tenido infección, inflamación una semana previa a la cirugía.

Criterios de eliminación:

- Complicaciones durante la cirugía.
- Pacientes en los que el tiempo del procedimiento quirúrgico excedió los 45 minutos.
- Pacientes que no cumplieron con el tratamiento farmacológico indicado.

4.3. Definición y operacionalización de variables e indicadores.

VARIABLES	Definición conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Valores finales	Tipo de variables	Escala de medición de valores
Efectividad analgésica	Capacidad que tiene un fármaco u analgésico para reducir el dolor. ¹³¹	Intensidad del dolor reportado por el paciente mediante la escala visual análoga (0-10) a la 1, 8 y 24 horas post exodoncia simple. ¹³²	Escala Visual Análoga (0-10).	0,1,2,3,4,5,6,7,8, 9,10	Cuantitativo	De razón
Fármaco analgésico	Los analgésicos son un grupo de fármacos que actúan en las vías de conducción del dolor del Sistema Nervioso Central (SNC), produciendo analgesia, aliviando o haciendo	Analgésicos empleados en el control del dolor y la inflamación postquirúrgicos, en el manejo del dolor pulpar, en afecciones periodontales y traumatismos, así como en tratamientos	Tipo de analgésico	Paracetamol de 500 mg. Ibuprofeno de 400 mg. Paracetamol de 500 mg. asociado a	Cualitativa	Nominal

	desaparecer el dolor. ¹³³	ortodóncicos, entre otros. ¹³⁴		Clonixinato de lisina de 125 mg.		
--	--------------------------------------	-------------------------------------------	--	----------------------------------	--	--

4.4 Técnica e instrumento de recolección de datos

El presente, fue un estudio de comparación clínica controlado aleatorizado, ciego simple y probabilístico en grupos paralelos. Realizado en la Clínica Odontológica de la Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, sede Trujillo entre enero y agosto del 2016. El trabajo se realizó con los pacientes atendidos en la asignatura de Cirugía Bucal y Maxilofacial II.

Para la ejecución del presente estudio, se contó con la aprobación del comité de ética de la escuela de odontología de la Universidad Católica los Ángeles de Chimbote, considerando los principios de la Declaración de Helsinki y la ley General de salud de Perú (Ley N. 268429).¹³⁵

Técnica

Del procedimiento quirúrgico:

El procedimiento quirúrgico fue estandarizado y ejecutado por los estudiantes de la asignatura Cirugía Bucal y Maxilofacial II. Bajo la estricta supervisión del docente del curso y la investigadora.

Cada intervención duró 45 minutos como máximo a partir de la colocación de la anestesia.

El protocolo empleado en cada intervención quirúrgica fue el siguiente:

- Diagnóstico adecuado: examen clínico del paciente, llenado de historia y estudio radiográfico.
- Asepsia (yodopovidona) y antisepsia (clorhexidina al 0.12%) del campo operatorio.
- Colocación de campos operatorios estériles.
- Anestesia local, lidocaína al 2% con vasoconstrictor (epinefrina) al 1:80.000. La técnica de aplicación fue de acuerdo a la pieza dentaria a extraer.

- Comprobar sensibilidad de la zona anestesiada.
- Sindesmotomía.
- Luxación de la pieza dentaria con elevador recto acanalado.
- Prehensión de la pieza dentaria y expansión del alveolo, usando el fórceps adecuado para cada pieza.
- Extracción propiamente dicha.
- Control de bordes óseos.
- Sutura para afrontar los tejidos blandos, utilizando hilo de sutura no absorbible seda negra 3/0 de punta redonda no cortante. En cada lesión se hicieron 2 puntos simples discontinuos.
- Apósito compresible con una gasa estéril embebida en suero fisiológico por 30 minutos.
- Elaboración de la receta con indicaciones del analgésico a tomar y las recomendaciones de cuidado post cirugía imprescindibles en estos casos.
- Control postquirúrgico y retiro de puntos siete días después de la exodoncia.^{32, 136, 137}

De la conformación de grupos

Si el paciente aceptaba colaborar con su participación en el estudio y firmaba el consentimiento informado (ver anexo1); se realizaba un sorteo, para elegir el tratamiento analgésico que llevaría.

Posteriormente se brindaron las indicaciones postoperatorias a los pacientes, indicándoles la terapia analgésica de acuerdo al grupo asignado.

La muestra estuvo conformada por 39 pacientes, 13 individuos para cada grupo (A, B y C).

- Grupo A: cada paciente recibió después de la cirugía, paracetamol de 500 mg, con indicaciones de tomar una tableta cada seis horas por tres días.

- Grupo B: cada paciente recibió después de la cirugía ibuprofeno de 400 mg, con indicaciones de tomar una tableta cada seis horas por tres días.
- Grupo C: cada paciente recibió paracetamol de 500 mg más clonixinato de lisina de 125 mg con indicaciones de tomar una tableta de cada fármaco cada seis horas por tres días.

Cada paciente ingirió la primera tableta de analgésico con agua, cinco minutos después de haberse culminado la cirugía.

El medicamento de rescate fue diclofenaco sódico de 50 mg, analgésico que siempre estuvo a disposición, en caso algún paciente lo requiriera.

De las evaluaciones

A cada paciente se hizo la entrega de una ficha (ver anexo 2); con la escala visual Análoga (EVA), línea horizontal, expresada en un extremo marcado con el número, 0 como: “sin dolor” y en el otro extremo con el número 10 como: “máximo dolor”. Donde el mismo paciente (previa instrucción), marcaba el punto que mejor describía la intensidad de su dolor.

Las evaluaciones de intensidad del dolor en EVA, se realizaron a la 1 h, 8 h y 24 h después de ejecutarse la extracción dentaria.

Cada paciente permaneció en la clínica hasta cumplirse las 8 horas después de tomar la primera tableta, para hacer la segunda evaluación. Luego pasaron a retirarse a sus casas.

Para la tercera y última evaluación, algunos pacientes fueron citados a la clínica y a otros hubo que visitarlos a sus casas para la seguridad del cumplimiento de la dosis indicada y para que registraran su intensidad de dolor en EVA.

Instrumento de recolección de datos

Para evaluar la intensidad del dolor se utilizó la escala visual análoga (EVA). Una línea horizontal de 10 cm. con un extremo marcado con el “0” valorado como “sin dolor” y en el otro extremo con el número “10” valorado como el “máximo dolor”.

Sin dolor _____ Máximo dolor
1 10

Cada paciente seleccionó el número que mejor identificaba la intensidad de su dolor.

Así también se estableció a considerar que el investigador, dejó puntuar al paciente sin interferir ni juzgar al paciente al momento de la evaluación. Una vez haya puntuado el paciente, hubo que validar la puntuación con el paciente (saber si había comprendido el instrumento y el significado de la puntuación).^{126, 132}

3.5 Plan de análisis

Los datos recolectados fueron registrados en una base de datos elaborada en IBM SPSS Statistic y presentados en tablas con medias y desviaciones estándar.

La evolución de la efectividad analgésica de los tres tratamientos, a la primera hora, 8 horas y 24 horas después de la intervención quirúrgica fue determinada con las pruebas de normalidad (shapiro west) y homocedasticidad, empleando el test t de Student, ANOVA y test de Tuckey con un nivel de significancia de $p < 0.05$.

4.6 Matriz de consistencia

Título. “Comparación de la efectividad analgésica del paracetamol , ibuprofeno y paracetamol asociado a clonixinato de lisina en el tratamiento postoperatorio de exodoncias simples en pacientes atendidos en la clínica odontológica docente asistencial Uladech - filial Trujillo, durante el año 2016”.

Enunciado del problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Población y muestra
¿Cuál es la diferencia entre la efectividad analgésica del paracetamol , ibuprofeno y paracetamol asociado a clonixinato de lisina en el tratamiento postoperatorio de exodoncias simples en pacientes atendidos en la clínica odontológica docente asistencial	<p>Objetivo general: Comparar la efectividad analgésica del paracetamol, ibuprofeno y paracetamol asociado a clonixinato de lisina en el tratamiento postoperatorio de exodoncias simples en pacientes atendidos en la clínica odontológica docente asistencial Uladech - filial Trujillo, durante el año 2016.</p> <p>Objetivos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la efectividad analgésica del paracetamol en el tratamiento postoperatorio de exodoncias simples en pacientes atendidos en la 	La terapia combinada con paracetamol asociado a clonixinato de lisina presenta mayor efectividad analgésica que las monoterapias con paracetamol e ibuprofeno en el tratamiento postoperatorio de exodoncias simples en pacientes atendidos en la clínica odontológica docente asistencial	<ul style="list-style-type: none"> • Efectividad Analgésica. • Fármaco analgésico. 	<p>Población: pacientes atendidos de manera regular en el área de cirugía de la clínica odontológica docente asistencial Uladech- filial Trujillo, durante el año 2016.</p> <p>Muestra: 39 pacientes, 13 pacientes por cada grupo.</p>

<p>Uladech - filial Trujillo, durante el año 2016 ?.</p>	<p>clínica odontológica docente asistencial Uladech - filial Trujillo, durante el año 2016.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la efectividad analgésica del ibuprofeno en el tratamiento postoperatorio de exodoncias simples en pacientes atendidos en la clínica odontológica docente asistencial Uladech - filial Trujillo, durante el año 2016. • Evaluar la efectividad analgésica del paracetamol asociado a clonixinato de lisina en el tratamiento postoperatorio de exodoncias simples en pacientes atendidos en la clínica odontológica docente asistencial Uladech - filial Trujillo, durante el año 2016. 	<p>Uladech - filial Trujillo, durante el año 2016.</p>		
----------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------	--	--

3.7. Principios éticos

El estudio se llevó a cabo siguiendo las normas éticas de la Declaración de Helsinki.¹³⁵

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética de la escuela de odontología (ver anexo 3).

V. Resultados

5.1 Resultados

Tabla 1. Comparación de la efectividad analgésica del paracetamol, ibuprofeno y paracetamol asociado a clonixinato de lisina en el tratamiento postoperatorio de exodoncias simples en pacientes atendidos en la clínica odontológica docente asistencial Uladech - filial Trujillo, durante el año 2016.

		Valores del dolor según la escala visual análoga (EVA)					
		1 hora	Tukey	8 horas	Tukey	24 horas	Tukey
Paracetamol	Media	3.23	C	3.62	C	1.08	A
	D. Estándar	0.83		1.56		1.19	
Ibuprofeno	Media	2.08	B	3.08	B	0.69	A
	D. Estándar	0.95		1.12		0.85	
Paracetamol + clonixinato lisina	Media	0.92	A	1.38	A	0.31	A
	D. Estándar	1.12		0.96		0.63	
ANOVA	Test T	18.243		11.514		2.273	
	P	0.000		0.000		0.118	

Fuente: datos proporcionados por el investigador.

Se muestran los valores del dolor según la escala visual análoga (EVA), de tres terapias analgésicas, paracetamol, ibuprofeno y del paracetamol asociado al clonixinato de lisina. Encontrándose en las tres terapias, diferencia estadísticamente significativa ($p=0.000<0.05$), tanto a la primera hora como a las 8 horas. Sin embargo, a las 24 horas todos los tratamientos presentaron valores estadísticamente similares ($p=0.118>0.05$). Así también, se pueden observar que los valores alcanzados a la primera hora y a las 8 horas, fueron menores con el paracetamol que con el ibuprofeno, y este menor que el paracetamol asociado al clonixinato de lisina.

Tabla 2. Comparación de la efectividad analgésica del paracetamol en el tratamiento postoperatorio de exodoncias simples en pacientes atendidos en la clínica odontológica docente asistencial Uladech - filial Trujillo, durante el año 2016.

	Valores del dolor según la escala visual análoga (EVA)		
	1 hora	8 horas	24 horas
Media	3.23	3.62	1.08
D. Estándar	0.83	1.56	1.19
Variación		0.38	-2.15
Test T		0.811	-4.937
P		0.433	0.000

Fuente: datos proporcionados por el investigador.

Los valores alcanzados por el paracetamol, no fueron estadísticamente significativos, entre la primera hora (3.23 puntos) y 8 horas (3.62 puntos) post exodoncia simple, con variación de 0.38 puntos en la escala visual análoga (EVA) ($p=0.433>0,05$). A diferencia de los valores conseguidos a las 24 horas (1.08 puntos), donde el dolor disminuyó en 2.15 puntos en la escala, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.000<0.05$), en comparación con el dolor presentado en la primera hora.

Tabla 3. Comparación de la efectividad analgésica del ibuprofeno en el tratamiento postoperatorio de exodoncias simples en pacientes atendidos en la clínica odontológica docente asistencial Uladech- filial Trujillo, durante el año 2016

Valores del dolor según la escala visual análoga (EVA)			
	1 hora	8 horas	24 horas
Media	2.08	3.08	0.69
D. Estándar	0.95	1.12	0.85
Variación		1.00	-1.38
Test T		2.793	-3.102
P		0.016	0.009

Fuente: datos proporcionados por el investigador.

La efectividad analgésica del ibuprofeno no fue evidente entre la primera hora (2.08 puntos) y 8 horas (3.08 puntos) post exodoncia simple, sino al contrario, el dolor referido por los pacientes en la escala del dolor EVA, aumentó 1 punto, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.016<0,05$). A diferencia del control realizado a las 24 horas, donde se muestra que el dolor disminuyó en 1.38 puntos de la escala, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.009<0.05$) en comparación con el dolor de la primera hora.

Tabla 4. Comparación de la efectividad analgésica del paracetamol asociado a clonixinato de lisina en el tratamiento postoperatorio de exodoncias simples en pacientes atendidos en la clínica odontológica docente asistencial Uladech - filial Trujillo, durante el año 2016.

	Valores del dolor según la escala visual análoga (EVA)		
	1 hora	8 horas	24 horas
Media	0.92	1.38	0.31
D. Estándar	1.12	0.96	0.63
Variación		0.46	-0.62
Test T		1.032	-1.979
P		0.323	0.071

Fuente: datos proporcionados por el investigador.

La efectividad analgésica del paracetamol asociado al clonixinato de lisina no fue estadísticamente significativo entre la primera hora (0.92 puntos) y 8 horas (1.38 puntos) post exodoncia simple, aumentando en la escala del dolor 0.46 puntos ($p=0.323>0,05$). A las 24 horas el dolor disminuyó 0.62 puntos en la escala ($p=0.071>0,05$) en comparación con el dolor de la primera hora, sin alcanzar diferencia estadística en ambos controles.

5.2 Análisis de resultados

El propósito de este estudio fue evaluar la efectividad analgésica que se podría lograr con la combinación de dos fármacos. El paracetamol y clonixinato de lisina, son medicamentos que de manera separada (monoterapia) tienen un potencial analgésico similar. Sin embargo son diferentes en cuanto a su mecanismo de acción y estructura química.¹³⁸

En la presente investigación se ha buscado evaluar si el efecto analgésico combinado de dos fármacos (paracetamol asociado a clonixinato de lisina) es superior a las monoterapias administradas con paracetamol e ibuprofeno, luego de realizar exodoncias simples.

El paracetamol e ibuprofeno, fueron elegidos para este estudio, por su efectividad analgésica y buen perfil de tolerabilidad en los pacientes. Además por ser los analgésicos más indicados en la odontología,¹³³ como monoterapias en el tratamiento de dolor agudo postoperatorio.¹³⁹

El ibuprofeno, es considerado por varios estudios como un analgésico con excelente ratio de eficacia y seguridad, en procedimientos dentales que generan intensidad de dolor moderado a severo.¹⁴⁰⁻¹⁴⁴ Además de ser utilizado como control positivo en diversos ensayos clínicos,^{38, 99} donde estudian la efectividad analgésica de distintos AINEs en el dolor post exodoncias de terceros molares.

En el presente estudio, se evidenció que la combinación de paracetamol asociado a clonixinato de lisina, alcanzó superioridad analgésica significativa frente al paracetamol e ibuprofeno (monoterapias), tanto a la primera hora y 8 horas. Lo cual indicaría la existencia del efecto sinérgico.

En la actualidad, no hay una explicación exacta del origen del efecto sinérgico producido por la combinación de fármacos analgésicos, pero si existen hipótesis que explican por qué la

combinación de fármacos analgésicos proporciona mejor alivio del dolor, que los fármacos individuales. La explicación se encontraría en la combinación de dos agentes analgésicos con diferentes mecanismos de acción. O la posibilidad de que un agente puede alterar la farmacocinética o farmacodinamia del otro, produciendo concentraciones plasmáticas más altas y mayor efectividad. Así también, a que un agente puede alterar la sensibilidad nociceptiva del otro agente. O como también, es posible que las diferencias genéticas en los pacientes pueden explicar la efectividad de la combinación en comparación con agentes únicos.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷

Como se puede observar, el montaje de datos experimentales, la evidencia clínica y la literatura farmacológica, sugieren que el efecto sinérgico puede deberse a distintos mecanismos.

En este caso, el efecto sinérgico se explicaría, en la coadministración de dos fármacos. clonixinato de lisina, perteneciente a la familia de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y paracetamol, que aunque no es un AINE, tiene propiedades similares a las de los AINEs.⁸³ Los dos analgésicos procedentes de diferentes grupos. El paracetamol es un derivado del para-aminofenol y clonixinato de lisina un derivado del ácido n-acetiltranílico. Ambos analgésicos diferenciados por su mecanismo de acción. Por lo tanto, este resultado puede atribuirse al bloqueo de vías del dolor a diferentes niveles de manera simultánea.^{115, 117} Hecho que también coincide con la teoría general de interacción farmacológica, donde establece que al combinar dos fármacos con mecanismos de acción diferente, es posible obtener el efecto farmacológico conocido como sinergia. Así también cuando el efecto combinado es mayor que la suma de cada efecto por separado, el efecto sinérgico sería de potenciación.^{115, 117}

A nivel farmacocinético, la sinergia podría deberse al aumento de la concentración local en el sitio receptor, producido por acción del paracetamol sobre el clonixinato de lisina o viceversa, ya que cada fármaco posee un lugar de acción diferente.

El paracetamol es un fármaco del que se desconoce con exactitud su mecanismo de acción. Swierkosz, et al.¹⁴⁸ (2002) señala en su investigación que el paracetamol inhibe una variante de la enzima COX que es diferente a las variantes COX-1 y COX-2, denominada ahora COX-3.

El clonixinato de lisina es un analgésico que actúa principalmente en la inhibición de la COX, enzima responsable de la producción de prostaglandinas, las que ya sea por su acción directa sobre las terminaciones nerviosas que transmiten el impulso doloroso o porque modulan la acción de otros mensajeros químicos, como bradiquininas, histamina, sistema del complemento, etc., generan la respuesta dolorosa e inflamatoria. Estudios recientes, tanto in vitro como in vivo, demuestran que el clonixinato de lisina es un anti prostaglandínico que actúa principalmente inhibiendo la COX-2 y en menor grado en la COX-1.^{128, 149}

A nivel farmacodinámico, el efecto de sinergia, podría suceder por la activación de mensajeros generados por el paracetamol y/o clonixinato de lisina que podrían promover un efecto cooperativo. También, debido a que ambos analgésicos inhibirían con distintas velocidades isoformas diferentes de las enzimas ciclooxigenasas, para finalmente conseguir una efectividad analgésica superior al que presenta cada fármaco cuando es indicado de manera separada.¹⁴⁹

Varios estudios,¹²⁵⁻¹³⁰ han investigado al clonixinato de lisina como monoterapia y como medicamento de apoyo a otros analgésicos (AINEs u opiáceos), pero no lo han asociado al

paracetamol, en el tratamiento del dolor postoperatorio. En el campo odontológico ha sido estudiado en el tratamiento del dolor post exodoncia de terceros molares, sin embargo, no hay registro de estudio en fuentes electrónicas actuales, donde se haya estudiado este analgésico combinando con otro AINE y menos aplicado al tratamiento del dolor post exodoncia simple.

Por ejemplo, Noronha, et al.¹²⁶ (2009) encontraron efectividad analgésica similar entre el clonixinato de lisina de 125 mg, paracetamol de 750 mg y dipirona de 500 mg como monoterapias, evaluados a la 1, 2,4, 6, 8, 12 y 24 horas post exodoncia de terceros molares inferiores. Lo que demuestra que tanto el paracetamol de 750 mg y clonixinato de lisina de 125 mg (monoterapias) obtienen efectividad analgésica similar a la 1, 8 y 24 horas (evaluaciones realizadas en este estudio), en el dolor post extracción de terceros molares. A diferencia de este estudio, donde combinamos los mismo analgésicos (paracetamol de 500 mg y clonixinato de lisina de 125 mg) aplicados al dolor post exodoncia simple, donde indicaría que cuando se administran juntos, alguno de ellos potenciaría su efectividad, logrando una analgesia superior a la obtenida con los mismos fármacos por separado.

Así también, diversos estudios,^{125 -130} han demostrado que con la coadministración de dos fármacos analgésicos, resulta una mejor terapia para manejo del dolor, en comparación a las monoterapias.

Macleod, et al.¹²⁵ (2002), encontraron que la disminución de intensidad del dolor, fue significativamente menor en pacientes que recibieron, paracetamol de 1000 mg combinado con codeína 30 mg. que en aquellos que recibieron paracetamol de 1000 mg solo como monoterapia, de una hora a 12 horas. En el tratamiento post exodoncia de terceros molares. De igual forma, Pérez, et al.¹²⁹ (2014) demostraron que la eficacia analgésica posquirúrgica

de la terapia combinada de clonixinato de lisina de 125 mg y tramadol 25 mg fue superior al obtenido con tramadol de 50 mg solo. A la 1, 2, 3, 4, 5, 6, 24, 48, 72, y 96 horas después de la extirpación quirúrgica de terceros molares mandibulares impactados. Así mismo, Pérez Urizar, et al.¹²⁹ (2013) indicaron que la terapia combinada de clonixinato de lisina de 250 mg asociado a diclofenaco de 50 mg alcanzó efectividad analgésica superior a la producida por la dosis estándar de ibuprofeno de 600 mg y ketorolaco de 10 mg. A las 24, 48 y 72 horas, en el tratamiento del dolor post extracción del tercer molar mandibular impactado. Todos estos hallazgos coinciden con los resultados de este estudio y a pesar que han considerado distintas combinaciones farmacológicas, dosis y aplicaciones, esta investigación también ha demostrado la efectividad analgésica superior de la terapia combinada de clonixinato de lisina de 125 mg y paracetamol de 500 mg, frente a la analgesia producida por la administración de un solo fármaco, paracetamol de 500 mg e ibuprofeno de 400 mg. Tanto a la primera y 8 horas en el dolor post exodoncia simple.

Lo que demostraría una vez más, que la asociación de dos AINEs supera la potencialidad analgésica a cuando se administran los mismos fármacos como monoterapias. Así también, sucedería cuando se usa la combinación analgésica de dos AINEs, frente a otro AINE (monoterapia); como el ibuprofeno, que a pesar de ser el más indicado en la odontología por su efectividad,¹²⁸ cuando es comparado con una terapia combinada, suele ser superado.

Con respecto a la evaluación del dolor, realizada a la primera hora versus las ocho horas, se observó diferencia en cuanto a la efectividad analgésica en los tres tratamientos. Donde a la primera hora el alivio del dolor alcanzado fue superior en comparación a las ocho horas tanto con paracetamol, ibuprofeno y la terapia combinada de paracetamol asociado a clonixinato de lisina.

Estos resultados podrían relacionarse con el anestésico local y su explicación estaría en que cada intervención quirúrgica tuvo como tiempo máximo 45 minutos, a partir de la aplicación del anestésico (lidocaína al 2%). Una vez terminada la cirugía cada paciente ingirió el fármaco elegido de manera aleatoria, para después de una hora hacerse la primera evaluación con la escala visual análoga (EVA). Sobre el anestésico utilizado, estudios refieren, que el periodo de latencia de la lidocaína al 2% es de dos a tres minutos, para prolongarse esta acción entre 40 y 60 minutos en el tejido pulpar. Mientras que en los demás tejidos como: piel, membranas, mucosas y demás; su tiempo de duración sería de dos a tres horas.^{40, 150-153} Esto indicaría que la primera evaluación se realizó dentro del tiempo del efecto anestésico de la lidocaína, por lo tanto no se podría saber con exactitud si la efectividad analgésica mostrada en los resultados, fueron producidos por los analgésicos o por el efecto de la anestesia. A diferencia de las otras evaluaciones realizadas a las ocho horas y 24 horas. Donde los datos serían más confiables porque el efecto de la anestesia en los tejidos ya no se encontraría. Además de considerar que distintos autores^{5, 38, 34, 37} refieren que el dolor postoperatorio incrementa durante las primeras ocho horas después de la cirugía, alcanzando su punto máximo a las 24 horas, para luego ir disminuyendo.

Otro encuentro importante de este estudio es cuando se compara el alivio del dolor alcanzado entre el paracetamol e ibuprofeno, donde el efecto analgésico de este último fue superior que paracetamol tanto a la primera hora, ocho horas y 24 horas.

Este resultado puede atribuirse a que el ibuprofeno y el paracetamol difieren en su mecanismo de acción. Así también, coincide con lo anunciado por Bailey, et al.¹⁵⁴ (2013) que el ibuprofeno en todas sus dosis tiene un efecto analgésico superior (principalmente de 400 mg) que el paracetamol, cuando es administrado de forma separada, en el tratamiento del dolor

postoperatorio. Del mismo modo, coincide con lo mencionado por Ferraiolo, et al.¹⁵⁵ (2014) que el ibuprofeno de 400 mg es un analgésico superior al paracetamol de 1000 mg. O también con lo mencionado por Cooper, et al.¹⁵⁶ (1989) y Hersh, et.al ¹⁵⁷ (2000) que ibuprofeno de 400 mg producen un mayor alivio del dolor que la aspirina 650 mg, paracetamol 1000 mg, o ibuprofeno 200 mg de dolor dental.

Por otro lado, el resultado de la evaluación del dolor en la escala visual análoga (EVA) realizadas a las 24 horas, donde se encontró que tanto el paracetamol, ibuprofeno y paracetamol asociado a clonixinato de lisina, lograron efectividad analgésica similar. Demostrando que a las 24 horas los tres tratamientos son eficaces para la disminución del dolor postoperatorio en exodoncias simples. Resultado que se puede atribuir probablemente no solo al efecto de los principios activos de cada fármaco, sino también podría deberse a la disminución de los mediadores del dolor e inflamación propios de este tipo de intervención, que suelen disminuir su presencia en las primeras 24 horas.^{5, 38, 34, 37}

VI. Conclusiones

Los resultados obtenidos nos permiten concluir que:

- El paracetamol asociado a clonixinato de lisina presentó efectividad analgésica superior al paracetamol e ibuprofeno como monoterapias, tanto en la primera hora y 8 horas post exodoncia simple. Sin embargo a las 24 horas, no hubo diferencia significativa en las tres terapias analgésicas post exodoncia simple.
- El paracetamol presentó efectividad analgésica similar, en la primera hora y a las ocho horas. Sin embargo, a las 24 horas el paracetamol presentó efectividad analgésica superior en comparación a la primera hora, en el tratamiento analgésico post exodoncia simple.
- El ibuprofeno presentó efectividad analgésica en la primera hora frente a las ocho horas. Sin embargo a las 24 horas demostró tener efecto superior en comparación a la primera hora y a las ocho horas en el tratamiento post exodoncias simples.
- El paracetamol asociado a clonixinato de lisina, presentó efectividad analgésica similar tanto en la primera hora y a las ocho horas. Así mismo, demostró efecto superior a las 24 horas frente a la primera hora, en el tratamiento analgésico post exodoncia simple.

Aspectos complementarios

Recomendaciones:

Se sugiere realizar nuevos estudios, de igual o mayor complejidad, así como la estandarización de variables farmacocinéticas o farmacodinámicas que puedan influir directamente en los resultados de la efectividad analgésica del clonixinato de lisina en terapias combinadas en el tratamiento del dolor post exodoncia simple.

Se sugiere realizar nuevos estudios, para evaluar la dosis adecuada de estos analgésicos como también sus posibles combinaciones con otros fármacos analgésicos.

Se sugiere realizar estudios donde se compare el efecto analgésico de la combinación del clonixinato de lisina asociado a otro fármaco analgésico, frente a clonixinato de lisina como monoterapia.

Por otro lado, se recomienda al profesional odontólogo, se mantenga siempre informado para actualizar sus conocimientos sobre algunos conceptos o investigaciones que se van realizando, como el de la administración de analgésicos combinados o en la monoterapia con la administración de AINEs y de esta manera poder brindar mejor atención a sus pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Mothanna K. AlRahabi. Predictors, prevention, and management of postoperative pain associated with nonsurgical root canal treatment: A systematic review. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2017; 12(5): 376-384.
2. Fonseca AB, Nixdorf DR, Shueb SS, John MT, Law AS, Durham J. Examining the Sensitivity and Specificity of 2 Screening Instruments: Odontogenic or Temporomandibular Disorder Pain? *J Endod*. 2017 Jan; 43(1):36-45.
3. Pozos AJ, Aguirre BG, Pérez UJ. Manejo clínico-farmacológico del dolor dental. *ADM*. 2008; 65(1):36-43.
4. Pouchain EC, Costa FW, Bezerra TP, Soares EC. Comparative efficacy of nimesulide and ketoprofen on inflammatory events in third molar surgery: a split-mouth, prospective, randomized, double-blind study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Jul; 44(7):876-84.
5. Vallejos NA, Ruano C, Ávila MP, Latorre S, Delgadillo J, Manosalva G, et al. Analgésicos en el paciente hospitalizado: Revisión de tema. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* 2015; 44 (1): 107-127.
6. Groudine S, Fossum S. Use of intravenous acetaminophen in the treatment of postoperative pain. *J Perianesth Nurs*. 2011 April; 26 (2):74-80.
7. When to give ibuprofen, In *Dental Abstracts*. [Internet]. 2013; sept [citado 2018 jun 14] ; 58 (5): 261-262. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0011848613000654>

8. Mariappan G, Saha BP, Sutharson L, Singh A, Garg S, Pandey L, Kumar D. Analgesic, anti-inflammatory, antipyretic and toxicological evaluation of some newer 3-methyl pyrazolone derivatives. *Saud Pharm J.* 2011 Apr; 19(2):115-22.
9. Urquhart E. Analgesic agents and strategies in the dental pain model. *J Dent.* 1994 Dec;22(6):336-41.
10. Olmedo MV, Gálvez R, Vallecillo M. Double-blind parallel comparison of multiple doses of ketorolac, ketoprofen and placebo administered orally to patients with postoperative dental pain. *Pain.* 2001 Feb 1;90 (1-2):135-41.
11. Benetello V, Sakamoto FC, Giglio FP, Sakai VT, Calvo AM, Modena KC, Colombini BL, Dionísio TJ, Lauris JR, Faria FA, Santos CF. The selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors valdecoxib and piroxicam induce the same postoperative analgesia and control of trismus and swelling after lower third molar removal. *Braz J Med Biol Res.* 2007 Aug; 40 (8):1133-40.
12. Mehlisch DR. The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain. *J Am Dent Assoc.* 2002 Jul;133 (7):861-871.
13. Breivik EK, Barkvoll P, Skovlund E. Combining diclofenac with acetaminophen or acetaminophen-codeine after oral surgery: a randomized, double-blind single-dose study. *Clin Pharmacol Ther.* 1999 Dec;66(6):625-35.
14. Au AH, Choi SW, Cheung CW, Leung YY. The Efficacy and Clinical Safety of Various Analgesic Combinations for Post-Operative Pain after Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Jun 8;10 (6):e0127611.
15. Bagán JV, López Arranz JS, Valencia E, Santamaría J, Eguidazu I, Horas M, Fornis M, Zapata A, Artigas R, Mauleón D. Clinical Comparison of Dexketoprofen Trometamol and Dipyron in Postoperative Dental Pain. *J Clin Pharmacol.* 1998 Dec;38(S1):55S-64S.

16. Kraglund F. Acetaminophen plus a nonsteroidal anti-inflammatory drug decreases acute postoperative pain more than either drug alone. *J Am Dent Assoc.* 2014 Sep;145(9):966-8.
17. Fabbro F, Crescentini C. Facing the experience of pain: a neuropsychological perspective. *Phys Life Rev.* 2014 Sep; 11(3):540-52.
18. Real Academia Española. Diccionario de lengua española. Edición del tricentenario. Actualización [Internet]. 2017 [citado 2018 Ene 14]. Disponible en: <http://www.rae.es/>
19. Al-Khateeb TH, Alnahar A. Pain experience after simple tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 May; 66 (5):911-917.
20. Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. *Surgery - Oxford International Edition.* 2009 Dec; 27 (12): 507 – 511.
21. Chapman LR, Lalkhen AG, Postoperative analgesia, *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* 2016; 17 (3): 144-150.
22. Ellison DL. Physiology of Pain. In *Critical Care Nursing Clinics of North America.* 2017; 29 (4): 397-406.
23. León DA .Afectividad y conciencia: la experiencia subjetiva de los valores biológicos. *Rev. Chil. Neuropsicol.* 2012; 7(3): 108-114.
24. Zegarra PJ. Bases fisiopatológicas del dolor. *Acta méd. peruana* [Internet]. 2007 Mayo [citado 2018 Ene 28] ; 24(2): 35-38. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172007000200007
25. López TF. Definición y Clasificación del dolor. *UCM.* 1996. 4; 49-55.
26. Puebla DF. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. *Oncología (Barc.)* [Internet]. 2005 Mar [citado 2018 feb 12] ; 28(3): 33-37.

Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000300006

27. Varvara G, Bernardi S, Cutilli T, Bianchi S, Sinjari B, Piattelli M. Anti-inflammatory steroid use in impacted third molar surgery: a systematic review. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017 Oct-Dec;31(4):1095-1099.
28. Pérez-Guerrero AC, Aragón MC, Torres LM. Dolor postoperatorio: ¿hacia dónde vamos?. *Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet]*. 2017 Feb [citado 2016 agosto 12] ; 24(1): 1-3. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462017000100001&lng=es
29. Petterson L. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery*. Segunda ed.1988.
30. Chestnutt IG, Binnie VI, Taylor MM. Reasons for tooth extraction in Scotland. *J Dent*. 2000 May;28(4): 295-297.
31. Millones-Gómez P, Huamaní-Muñoz W. Efectividad de la antibioticoterapia en la reducción de la frecuencia de alveolitis seca postexodoncia simple. Ensayo clínico aleatorizado de grupo en paralelo, controlado y ciego simple. *Cirugía Oral y Maxilofacial*. 2016 abril; 38(4): 181-187.
32. *Protocolos odontológicos*. 1st ed. Quito: Programa Nacional de Genética y Dirección Nacional de Normatización– MSP. 2014.
33. Gay C, Berini L. *Cirugía Bucal*. Barcelona: Oceano//ergon; 2004 .
34. Aravena P, Benso B, Bertín A, Aravena-Torres R. Efectividad de la profilaxis analgésica con clonixinato de lisina en exodoncias: ensayo clínico aleatorio. *J Oral Res*. 2013; 2(3): 125-130.

35. Asmat AA, Armas FA. Eficacia analgésica de paracetamol y naproxeno sódico post exodoncia simple: ensayo clínico aleatorizado y simple ciego. *Dental de Chile*. 2012; 103(3): 18-22.
36. Luna E, Aristizabal C, Arango AC, Betancur PA, Mejía PN, Ramírez OC. Factores sociales, culturales e históricos que influyeron en la pérdida dental de adultos mayores. *Valle de Aburrá* 2000. CES. 2001;14 (1).
37. Martínez JE, García GC, Blanco AJ, Gómez T J, Villar BB. Estudio de la eficacia analgésica del Dexketoprofeno Trometamol 25 mg. vs. Ibuprofeno 600 mg. tras su administración oral en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica oral. *Med. oral patol. oral cir. bucal (Ed.impr.)* [Internet]. 2004 Abr [citado 2017 enero 28] ; 9(2): 138-148. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-44472004000200006
38. Martínez EV, Paredes GJ, Valmaseda CE, Berini AL , Gay-Escoda C. Eficacia analgésica del diclofenaco sódico vs. ibuprofeno después de la extracción quirúrgica de un tercer molar inferior incluido. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. [Internet]. 2004 [citado 2016 junio 13] ; 9: 444-53. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/medicor/v9n5/11.pdf>
39. Torrez GC, Villarreal AM. Analgésicos en Pediatría. *Rev. Act. Clin. Med* [revista en la Internet]. [citado 2018 Ene 24]. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/raci/v8/v8_a02.pdf
40. Tripathi KD, “Farmacología en Odontología. Fundamentos”. 1ª Edición. Editorial Médica Panamericana (Buenos Aires, Argentina), 2008.
41. Maroto O. Frecuencia de prescripción de fármacos por parte de los docentes en la Clínica de Especialidades de ULACIT. *Revista electrónica de la Facultad de Odontología, ULACIT*. 2011; 4(1): 2011-2012.

42. Tomić M, Micov A, Pecikoza U, Radica Stepanović-Petrović, Chapter 1 - Clinical Uses of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Potential Benefits of NSAIDs Modified-Release Preparations, Editor(s): Bojan Čalija, In *Microsized and Nanosized Carriers for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*, Academic Press, 2017: 1-29.
43. Oscanoa-Espinoza T, Lizaraso-Soto F. Antiinflamatorios no esteroides: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. *Rev. gastroenterol. Perú* [Internet]. 2015 Ene [citado 2018 Ene 04] ; 35(1): 63-71. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292015000100007
44. Ortiz-Pereda V, López M, Arroita A, Aguilera L, Azkue J, Torre-Mollinedo F, A. Isla-Baranda. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol in pain treatment. *Gaceta Médica de Bilbao*. 2007;104: 148-55.
45. Escalera del dolor (Página de la OMS). [Internet]. 2018 [citado 2017 nov 04] Disponible en: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>
46. Sostres C, Lanás Á. [Appropriate prescription, adherence and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs]. *Med Clin (Barc)*. 2016 Mar 18;146(6):267-72.
47. Rivera-Ordóñez A. AINES: Su mecanismo de acción en el sistema nervioso central. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2006; 29(1): 36-40.
48. Rouzer, C.A., Marnett, L.J. Cyclooxygenases: Structural and functional insights. (2009) *Journal of Lipid Research*, 50 (SUPPL.), pp. S29-S34.
49. Batlouni. AINES: efectos cardiovasculares y renales. *Arq Bras Cardiol* 2010;94(4): 538-546.
50. Boyce JA. Eicosanoids in asthma, allergic inflammation, and host defense. *Curr Mol Med*. 2008 Aug;8(5):335-49.

51. Liu M, Yokomizo T. The role of leukotrienes in allergic diseases. *Allergol Int.* 2015 Jan;64 (1):17-26.
52. Murphy RC, Gijón MA. Biosynthesis and metabolism of leukotrienes. *Biochem J.* 2007 Aug 1; 405 (3):379-95.
53. Mirshafiey A, Taeb M, Mortazavi-Jahromi SS, Jafarnejhad-Ansariha F, Rehm BHA, Esposito E, Cuzzocrea S, Matsuo H. Introduction of β -d-mannuronic acid (M2000) as a novel NSAID with immunosuppressive property based on COX-1/COX-2 activity and gene expression. *Pharmacol Rep.* 2017 Oct;69(5):1067-1072.
54. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998 Mar 30; 104(3A):2S-8S.
55. Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998 May; 104 (5):413-21.
56. Smith, WL, Garavito, RM, DeWitt, DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. (1996) *Journal of Biological Chemistry*, 271 (52), pp. 33157-33160.
57. Tanabe T, Tohnai N. Cyclooxygenase isozymes and their gene structures and expression. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2002 Aug; 68-69:95-114.
58. Ikuo M. Distinct functions of COX-1 and COX-2. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators.* August 2002; 68–69: 165-175.
59. Whittle BJ, Higgs GA, Eakins KE, Moncada S, Vane JR. Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa. *Nature.* 1980 Mar 20; 284 (5753):271-3.
60. García MJ, Gómez-Reino J. Fisiopatología de la ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2. *Rev Esp Reumatol.* 2000;27: 33-5.

61. Moreno BM. Tolerabilidad de Aspirina. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2005 Sep; 12(6): 357-372.
62. Patricia A. Howard, Patrice Delafontaine. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Cardiovascular Risk. Journal of the American College of Cardiology. 2004; 43 (4): 519-525.
63. Cronstein BN. Cyclooxygenase-2-selective inhibitors: translating pharmacology into clinical utility. Cleve Clin J Med. 2002;69 (1): 13-9.
64. Gierse, J.K., McDonald, J.J., Hauser, S.D., Rangwala, S.H., Koboldt, C.M., Seibert, K. A single amino acid difference between cyclooxygenase-1 (COX-1) and -2 (COX-2) reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors. Journal of Biological Chemistry, 1996; 271 (26): 15810-15814.
65. Habeeb AG, Praveen Rao PN, Knaus EE. Design and synthesis of celecoxib and rofecoxib analogues as selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: replacement of sulfonamide and methylsulfonyl pharmacophores by an azido bioisostere. J Med Chem. 2001 Aug 30;44 (18):3039-42.
66. Bhattacharyya DK, Lecomte M, Dunn J, Morgans DJ, Smith WL. Selective inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-1 (cyclooxygenase-1) by valerylsalicylic acid. Arch Biochem Biophys. 1995 Feb 20; 317 (1):19-24.
67. Smith WL, Dewitt DL. Prostaglandin endoperoxido H sintasas-1 y -2. Adv. Immunol. 1996; 62: 167 – 215.
68. Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs- differences and similarities. N Engl J Med. 1991 Jun 13; 324 (24):1716-25.

69. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001 Dec 20; 345 (25):1809-17.
70. García Rodríguez LA. The effect of NSAIDs on the risk of coronary heart disease: fusion of clinical pharmacology and pharmacoepidemiologic data. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 Nov-Dec;19(6 Suppl 25):S41-4.
71. Pérez RA., López MA, Grau LI. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES).: Consideraciones para su uso estomatológico. *Rev Cubana Estomatol [Internet]*. 2002 Ago [citado 2017 Agos 30] ; 39(2): 119-138. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072002000200004
72. Clive P. Page, Michael J. Curtis, Morley C. Sutter, Michael J. A. Walker, Brian B. Hoffman. *Farmacologia Integrada*. 1998.
73. De Leval X, Dogné J-M, Neven P, Labasse A, Delarge J, Reginster J-Y, et al. Effects of nimesulide and indometacin on COX-1 and COX-2: a comparative study. *J Pharm Belg* 1999; 54 (3):89–90.
74. Bushra R, Aslam N. An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman Med J* 2010;25 (3):155–1661.
75. Lei J, Zhou Y, Xie D, Zhang Y. Mechanistic insights into a classic wonder Drug– Aspirin. *J Am Chem Soc* 2015;137 (1):70–3.
76. Matsui H, Shimokawa O, Kaneko T, Nagano Y, Rai K, Hyodo I. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. *J Clin Biochem Nutr* 2011;48 (2):107–11.
77. Bakhle Y. COX-2 and cancer: a new approach to an old problem. *Br J Pharmacol* 2001;134(6):1137–50.

78. Flores J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. 3ed. 1998.
79. Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med*. 2001 Sep;111 (4):304-15.
80. Smith E. NSAIDS for Managing Post-Operative Endodontic Pain in Patients who Present with Pre-Operative Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2016; 62 (5): 294-295.
81. Flores RJ, Guadalupe OM, Romero PJ, Barraza SH. Analgésicos en odontología: resultados de una encuesta sobre su uso clínico. *ADM. Revista ADM*. 2014; 71 (4): 171-177.
82. Myles PS, Power I, Clinical update: postoperative analgesia. In *The Lancet*. 2007; 369 (9564) : 810-812.
83. Chandrasekharan NV. Acetaminophen. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. 2007; 1-5.
84. Bonnefont J, Courade JP, Alloui A, Eschalier A. [Antinociceptive mechanism of action of paracetamol]. *Drugs*. 2003; 63 (2):1-4.
85. Uzun S, Erden IA, Canbay O, Aypar U. The effect of intravenous paracetamol for prevention of rocuronium injection pain. *Kaohsiung J Med Sci*. 2014 Nov;30(11):566-9.
86. Albrecht WC, Van AH, 4 Paracetamol and propacetamol for post-operative pain: contrasts to traditional NSAIDs, In *Baillière's Clinical Anaesthesiology*, 1995; 9 (3): 469-482.
87. Centro de atención farmacéutica (CAF DIGEMID). Paracetamol Liq. oral 100 mg/mL (gotas) Liq. oral 120 mg/5 mL Supositorio 100 - 300 mg Tableta 500 mg. (internet) [citado 2015 abr 23] Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?seccion=708>

88. García RM, Guardo LA, Matilla AA, Sevillano RB, Roncero LM, Villoria C. Eficacia de la asociación paracetamol-metamizol vs. Paracetamol - dexketoprofeno en manejo de dolor agudo postoperatorio. Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet]. 2013 Dic [citado 2017 May 12] ; 20 (6): 279-284. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462013000600001
89. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general al 3 de agosto de 2007.
90. Prospecto: información para el paciente. Panadol 500 mg comprimidos recubiertos con película. Paracetamol. [Internet]. Octubre 2017. [Citado 2017 abril 2]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/55478/Prospecto_55478.html.pdf
91. Questions and Answers about Oral Prescription Acetaminophen Products to be Limited to 325 mg Per Dosage Unit. U.S.FOOD. & DRUG Administration. [Internet]. 2016 Dic [citado 2017 abril 5] 2016. Disponible en : <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/informationbydrugclass/ucm239871.htm>
92. Centro de atención farmacéutica (CAF DIGEMID). Recomendaciones para el uso de Ibuprofeno y Dexibuprofeno: Decisión del CMDh. 2015. [Internet]. [citado 5 oct 5] . Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?seccion=3&IdItem=1872>
93. Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Kuebel JO, Walters PJ, Noveck C. Analgesic efficacy of low-dose ibuprofen in dental extraction pain. Pharmacotherapy. 1986 Nov-Dec;6 (6):318-22.
94. McQuay HJ, Carroll D, Guest P, Juniper RP, Moore RA. A multiple dose comparison of combinations of ibuprofen and codeine and paracetamol, codeine and caffeine after third molar surgery. Anaesthesia. 1992 Aug;47 (8):672-7.

95. Seymour RA, Ward-Booth P, Kelly PJ. Evaluation of different doses of soluble ibuprofen and ibuprofen tablets in postoperative dental pain. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1996 Feb;34 (1):110-4.
96. Gazal G, Al-Samadani KH. Comparison of paracetamol, ibuprofen, and diclofenac potassium for pain relief following dental extractions and deep cavity preparations. *Saudi Med J.* 2017 Mar;38 (3):284-291.
97. Bakshi R, Frenkel G, Dietlein G, Meurer-Witt B, Schneider B, Sinterhauf U. A placebo-controlled comparative evaluation of diclofenac dispersible versus ibuprofen in postoperative pain after third molar surgery. *J Clin Pharmacol.* 1994 Mar; 34 (3):225-30.
98. Rashwan WA. The efficacy of acetaminophen-caffeine compared to Ibuprofen in the control of postoperative pain after periodontal surgery: a crossover pilot study. *J Periodontol.* 2009 Jun;80 (6):945-52.
99. Kandreli MG, Vadachkoria NR, Gumberidze NSh, Mandzhavidze NA. [Pain management in dentistry]. *Georgian Med News.* 2013 Dec;(225):44-9.
100. Cayetti LM, De Los Santos R, Martí ML, Di Girolamo G, Niselman V. Lysine clonixinate versus aspirin in the treatment of gonarthrosis. 1995; 56 (9): 894-905.
101. Roemmers S.A.I.C.F. Dorixina Clonixinato de lisina Vía oral Comprimidos. [Internet]. 1998 ene [citado 2016 agosto 5]. Disponible en: https://www.roemmers.com.ar/sites/default/files/DorixinaComprimidos_1.pdf
102. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general. Clonixinato de lisina. 2005 junio. [Internet]. 2005 jun [citado 2016 febrero 3]. Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/51.HTM

103. Krymchantowski AV, Carneiro H, Barbosa J, Jevoux C. Lysine clonixinate versus dipyrone (metamizole) for the acute treatment of severe migraine attacks: a single-blind, randomized study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008 Jun;66 (2A):216-20.
104. Krymchantowski AV, Peixoto P, Higashi R, Silva A Jr, Schutz V. Lysine clonixinate vs naproxen sodium for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, crossover study. *MedGenMed.* 2005 Dec 14;7 (4):69.
105. Krymchantowski AV, Barbosa JS, Cheim C, Alves LA. Oral lysine clonixinate in the acute treatment of migraine: a double-blind placebo-controlled study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001 Mar;59 (1):46-9.
106. Formulario nacional de medicamentos esenciales / Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas; 2da. Ed.Lima: Ministerio de Salud; 2008. 815.
107. Pallapies D, Muhs A, Bertram L, Rohleder G, Nagyiványi P, Peskar BA. Efectos de dosis orales únicas de clonixinato de lisina y ácido acetilsalicílico en plaquetas funciones en el hombre *Eur J Clin Pharmacol.* 1996; 49 (5): 351-4.
108. Kramer EH, Sasseti B, Kaminker AJ, De Los Santos AR, Martí ML, Di Girolamo G.[Efectos del clonixinato de lisina en la función plaquetaria. Comparación con otros agentes antiinflamatorios no esteroideos]. *Medicina (B Aires).* 2001; 61 (3): 301-7.
109. De los Santos AR, Martí MI, Espinosa D, Di Girolamo G, Vinacur JC, Casadei A. Lysine clonixinate vs. paracetamol/codeine in postepistiotomy pain. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam.* 1998;48 (1):52-8.
110. López-Arellano R, Santander-García E, Andrade-Garda J, Alvarez-Avila G, Garduño-Rosas J, Morales-Hipólito E. Quantification of lysine clonixinate in intravenous injections by NIR spectroscopy, *Vibrational Spectroscopy.* 2009; 51(2): 255-262.

111. Eberhardt R, Zwingers T, Ulrich HG, Nagyivanyi P. Analgesic efficacy and tolerability of lysine-clonixinate versus ibuprofen in patients with gonarthrosis, *Current Therapeutic Research*,. 1995; 56 (6): 573-580.
112. Krymchantowski AV, Silva MT. Intravenous lysine clonixinate for the acute treatment of severe migraine attacks: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2003 Sep; 64(8):505-13.
113. Alvares PP, Novoa E. Efecto analgésico comparativo del clonixinato de lisina y paracetamol en intervenciones odontológicas menores. *Rev farmacol terap (Lima)*. 1997; 5(1-2).
114. Martí ML, De los Santos AR, Di Girolamo G, Gil M, Manero EO, Fraga C. Lysine clonixinate in minor dental surgery: double-blind randomized parallel study versus paracetamol. *Int J Tissue React*. 1993; 15 (5):207-13.
115. Matute CM, Montero MA. Pharmacological advances in the multimodal management of perioperative analgesia. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2017 Oct; 64 (8):467-471.
116. Hanna, MN, Ouanes, JP, Tomas VG. Postoperative Pain and Other Acute Pain Syndromes. In *Practical Management of Pain: Fifth Edition*. 2013; 271-297.
117. Jin F, Chung F. Multimodal analgesia for postoperative pain control. *J Clin Anesth*. 2001 Nov;13(7):524-39.
118. Doroschak AM, Bowles WR, Hargreaves KM. Evaluation of the combination of flurbiprofen and tramadol for management of endodontic pain. *J Endod*. 1999 Oct;25(10):660-3.
119. Bamgbose BO, Akinwande JA, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Arotiba GT, Ogunlewe MO. Effects of co-administered dexamethasone and diclofenac potassium on

- pain,swelling and trismus following third molar surgery. *Head Face Med.* 2005 Nov 7;1:11.
120. Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. *Pain.* 1997 Apr;70 (2-3):193-201.
121. De Craen AJ, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers JE, Kessels AG, Kleijnen J. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. *BMJ.* 1996 Aug 10; 313 (7053):321-5.
122. Cohen FL. Postsurgical pain relief: patients' status and nurses' medication choices. *Pain.* 1980 Oct;9 (2):265-74.
123. Smith I, Shively RA, White PF. Effects of ketorolac and bupivacaine on recovery after outpatient arthroscopy. *Anesth Analg.* 1992 Aug; 75 (2): 208-12.
124. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus paracetamol(acetaminophen) for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 24;(6).
125. Macleod AG, Ashford B, Voltz M, Williams B, Cramond T, Gorta L, Simpson JM.Paracetamol versus paracetamol-codeine in the treatment of post-operative dental pain: a randomized, double-blind, prospective trial. *Aust Dent J.* 2002Jun;47(2):147-51.
126. Noronha VR, Gurgel GD, Alves LC, Noman-Ferreira LC, Mendonça LL, Aguiar EG, Abdo EN. Analgesic efficacy of lysine clonixinate, paracetamol and dipyron in lower third molar extraction: a randomized controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009 Aug 1;14(8):e411-5.
127. Daniels SE, Goulder MA, Aspley S, Reader S. A randomised, five-parallel-group, placebo-controlled trial comparing the efficacy and tolerability of analgesic combinations

- including a novel single-tablet combination of ibuprofen/paracetamol for postoperative dental pain. *Pain*. 2011 Mar;152(3):632-42.
128. Pérez-Urizar J, Amaury de Jesús Pozos-Guillén, Ricardo Martínez-Rider, Irma Torres-Roque, Graciela Aguilera-Suárez, Miguel Gómez-Sánchez. Eficacia analgésica de la combinación de clonixinato de lisina y diclofenaco versus ibuprofeno o ketorolaco después de la extracción del tercer molar mandibular impactado. Estudio piloto. *Revista ADM* 2013; 70 (3): 126-133.
129. Perez-Urizar J, Martínez-Rider R, Torres-Roque I, Garrocho-Rangel A, Pozos-Guillen A. Analgesic efficacy of lysine clonixinate plus tramadol versus tramadol in multiple doses following impacted third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Mar;43(3):348-54.
130. Atkinson HC, Currie J, Moodie J, Carson S, Evans S, Worthington JP, Steenberg LJ, Bisley E, Frampton C. Combination paracetamol and ibuprofen for pain relief after oral surgery: a dose ranging study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 May;71(5):579-87.
131. Clive; curtis, michael; hoffman, brian; sutter, morley; walker, michael. *Farmacología integrada*. elsevier españa, 1998.
132. La Federación Latinoamericana de Asociaciones para el Estudio del Dolor. Escala Visual Análoga (EVA). [Internet]. 2017 jun [citado 2015 nov 11].
133. Elliot V. Hersh, Raymond A. Dionne. *Nonopioid Analgesics. Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*. 7ª Edición. 2017; 257-275.
134. Romero-Ruiz M, Herrero-Climent M, Torres-Lagares D, Gutiérrez-Pérez J. Protocolo de control del dolor y la inflamación postquirúrgica: Una aproximación racional. *RCOE* 2006 Abr; 11(2): 205-215.

135. Declaración de helsinki de la AMM – principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación médica mundial. 2013.
136. Bonnie L. Padwa, Stephen T. Sonis. Chapter 11 – Oral and Maxillofacial Surgery. *Dental Secrets (Fourth Edition)* 2015, Pages 248–270.
137. Guía de atención en cirugía oral básica facultad de odontología. Universidad de Colombia. Cód.B-OD-GU-05.004.001. 1 – 51.
138. Klinger de Souza, Guerzet A, Soares R, Souza L, Silveira P, Groppo F. Comparison between lysine and paracetamol for post tooth extraction pain control. *Rev. dor* . 2012 Dec; 13(4): 356-359.
139. Poveda RR, Bagán JV, Jiménez SY, Gallud RL. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice: A review. *Med. oral patol. oral cir.bucal (Internet)* [Internet]. 2007 Ene [citado 2017 Dic 18]; 12(1): 10-18.
140. González-Escalada J. La sinergia farmacológica aplicada a la analgesia: revisión de la combinación de ibuprofeno con codeína. *Rev Soc Esp Dolor*. 2010; 17 (1):51-60.
141. Peña AJ, Pinzón YZ, Regalado IN, Palencia R, Ferrigno M, Villamizar CA, et al. Analgesia en cirugía de terceros molares inferiores incluidos: Acetaminofén+Caféina vs. Ibuprofeno. *Journal Odont Col*. 2014;7(14):40-50.
142. Taggar T, Wu D, Khan AA. A Randomized Clinical Trial Comparing 2 Ibuprofen Formulations in Patients with Acute Odontogenic Pain. *J Endod*. 2017 May;43(5):674-678.
143. Cooper S. Five studies on Ibuprofen for post-surgical dental pain. *Am J Med*. 1984; Jul 13;77(1):70-77.
144. Pozzi A, Gallelli L. Pain management for dentists: the role of ibuprofen. *Ann Stomatol (Roma)*. 2011 Jul; 2(3-4 Suppl):3-24.

145. Chou TC. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacol Rev.* 2006 Sep; 58 (3):621-81. Review. Erratum in: *Pharmacol Rev.* 2007 Mar; 59 (1):124.
146. Barrera NP, Morales B, Torres S, Villalón M. Principles: mechanisms and modeling of synergism in cellular responses. *Trends Pharmacol Sci.* 2005 Oct; 26 (10):526-32.
147. Merry AF, Gibbs RD, Edwards J, Ting GS, Frampton C, Davies E, Anderson BJ. Combined acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2010 Jan;104(1):80-8.
148. Swierkosz TA, Jordan L, McBride M, McGough K, Devlin J, Botting RM. Actions of paracetamol on cyclooxygenases in tissue and cell homogenates of mouse and rabbit. *Med Sci Monit.* 2002 Dec;8(12):BR496-503.
149. Burian M, Geisslinger G. COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacol Ther.* 2005 Aug;107(2):139-54. Epub 2005 Apr 19.
150. Karm MH, Park FD, Kang M, Kim HJ, Kang JW, Kim S, Kim YD, Kim CH, Seo KS, Kwon KH, Kim CH, Lee JW, Hong SW, Lim MH, Nam SK, Cho JM. Comparison of the efficacy and safety of 2% lidocaine HCl with different epinephrine concentration for local anesthesia in participants undergoing surgical extraction of impacted mandibular third molars: A multicenter, randomized, double-blind, crossover, phase IV trial. *Medicine (Baltimore).* 2017 May;96(21):e6753.
151. Katz S, Drum M, Reader A, Nusstein J, Beck M. A prospective, randomized, double-blind comparison of 2% lidocaine with 1:100,000 epinephrine, 4% prilocaine with

- 1:200,000 epinephrine, and 4% prilocaine for maxillary infiltrations. *Anesth Prog.* 2010 Summer; 57 (2):45-51.
152. Evans G, Nusstein J, Drum M, Reader A, Beck M. A prospective, randomized, double-blind comparison of articaine and lidocaine for maxillary infiltrations. *J Endod.* 2008 Apr; 34 (4):389-93.
153. Mikesell A, Drum M, Reader A, Beck M. Anesthetic efficacy of 1.8 mL and 3.6 mL of 2% lidocaine with 1:100,000 epinephrine for maxillary infiltrations. *J Endod.* 2008 Feb; 34 (2):121-5.
154. Bailey E, Worthington HV, van Wijk A, Yates JM, Coulthard P, Afzal Z. Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 12;(12).
155. Ferraiolo DM, Veitz-Keenan A. Ibuprofen is superior to paracetamol for pain relief following third molar removal. *Evid Based Dent.* 2014 Dec; 15 (4):106-7.
156. Cooper SA, Schachtel BP, Goldman E, et al. Ibuprofen and acetaminophen in the relief of acute pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled study *J Clin Pharmacol.* 1989;29: 1026-1030. 14.
157. Hersh EV, Levin LM, Cooper SA, et al. Ibuprofen liquigel for oral surgery pain. *Clin Ther.* 2000;22: 1306-1318.

IV. ANEXO

ANEXO 1

UNIVERSIDAD CATOLICA LOS ANGELES DE CHIMBOTE

ESCUELA DE PRE GRADO - ODONTOLOGIA

Hoja de consentimiento informado

Sr.(a): El presente examen Intraoral forma parte de un trabajo de investigación que tiene como propósito determinar la necesidad de administrar analgésicos para comparar la efectividad analgésica de paracetamol, ibuprofeno y paracetamol más clonixinato de lisina en el tratamiento pos operatorio de exodoncias simples y cuya finalidad es obtener información que podrá ser usada para mejorar la administración de analgésicos en odontología de tal manera que logremos mejorar la calidad de atención oral.

No existiendo ningún riesgo para Ud. ni antes ni después de realizado el tratamiento. Se solicita su participación en esta investigación. La información obtenida será de tipo confidencial y sólo para fines de estudio.

Responsable del trabajo:

Alumna de Odontología: Bacilio Amaranto Evelyn.

Fecha de aplicación:

Acepta ser examinado(a) (nombre completo)

Firma:.....DNI:

Fecha: _____

Anexo 2:

Ficha de recolección de datos:

Nombre del operador: _____

DATOS DEL PACIENTE

Nombre y apellidos: _____

Edad: _____ N^o de teléfono: _____ N^o de celular: _____

Administración de analgésico:

- Grupo A ()
- Grupo B ()
- Grupo C ()

Hora de control:

- A la 1 hora ()

Sin dolor _____ máximo dolor

0

10

- A las 8 horas ()

Sin dolor _____ máximo dolor

0

10

- A las 24 horas ()

Sin dolor _____ máximo dolor

0

10