

**EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN SOBRE LA EFICACIA ANALGÉSICA Y ANTIINFLAMATORIA DEL ROFECOXIB Y DICLOFENACO SÓDICO EN PROCEDIMIENTOS DE CIRUGÍA DE TERCEROS MOLARES INFERIORES INCLUIDAS EN POSICIÓN MESIOANGULAR PROFUNDIDAD MEDIA, DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, FEBRERO-MARZO 2003.**

**Tesis presentada por**

**ANA LUCÍA GAMBA SUÁREZ**

**ANTE EL TRIBUNAL DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PÚBLICO, PREVIO A OPTAR AL TÍTULO DE**

**CIRUJANO DENTISTA**

**GUATEMALA, JUNIO DE 2003**

DL  
09  
T(1696)

JUNTA DIRECTIVA DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DECANO:	Dr. Carlos Alvarado Cerezo
VOCAL PRIMERO:	Dr. Manuel Miranda Ramírez
VOCAL SEGUNDO:	Dr. Alejandro Ruiz Ordóñez
VOCAL TERCERO:	Dr. César Mendizábal Girón
VOCAL CUARTO:	Br. Ricardo Hernández Gaitán
VOCAL QUINTO:	Br. Roberto Wehncke Azurdia
SECRETARIO:	Dr. Otto Raúl Torres Bolaños

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PÚBLICO

DECANO:	Dr. Carlos Alvarado Cerezo
VOCAL PRIMERO:	Dr. Manuel Miranda Ramírez
VOCAL SEGUNDO :	Dr. Estuardo Vaides Guzmán
VOCAL TERCERO:	Dr. Arturo Peña Arias
SECRETARIO:	Dr. Otto Raúl Torres Bolaños

## ACTO QUE DEDICO

A DIOS: Por haber sido mi bendición, fortaleza en los todos momentos de mi vida, y su intercesión por medio del espíritu santo haberme iluminado siempre en mi camino y permitirme haber llegado a la cúspide de un logro más, de un reto más.

A LA VIRGEN: Con gratitud por que siempre me ilumina con la claridad de su presencia y con su intercesión maternal, me concede compartir con alegría esta meta.

A MIS PADRES: Pablo Gamba Gómez y Bruny Suárez Bonfante De Gamba Por ser; mis mejores amigos Y consejeros , gracias por que siempre creyeron en mi, gracias por su paciencia, cuidados, apoyo, amor, con todos sus esfuerzos y sacrificios me brindaron la mejor de las herencias , también así mi formación moral, espiritual y académica, quiero decirles que todos los valores que infundieron en mi, no fueron en en vano , los tratare de cultivar por siempre y es por todo esto que hoy puedo alcanzar este triunfo, que hoy les brindo con mi corazón.

A MI ESPOSO: Edwin Rodolfo García : Por todo su amor y  
Comprensión en momentos difíciles.

A MI HERMANO: Fernando Gamba y a mi cuñada: Alma de  
Gamba, por todos sus buenos sentimientos.

A MIS SOBRINOS: Laura Del Pilar, y Fernando Antonio Gamba  
con todo mi amor, por todo el cariño que me  
expresan.

A MIS ABUELOS: Pablo Gamba Ortiz, Ana Lucia A, de Gamba  
Antonio Suárez , Amelia Bonfante ,(Q.E.P.D),  
y Tulia de cañate que me han dado todo su  
amor, cariño , ternura. Por ser esos ángeles que  
con sencillez y dulzura Depositaron en mi sabios  
consejos.

A MIS TIOS Y PRIMOS: Por todo el cariño, tan especial que siempre  
Me han brindado.

A MIS CATEDRÁTICOS: Por sus enseñanzas, consejos, y cariño  
Contribuyendo así a mi formación  
Profesional.

A MIS AMIGOS: por todos los momentos que compartimos y los  
detalles, atenciones y cariño que Siempre  
recibí.

## DEDICO ESTA TESIS

A GUATEMALA – por haber sido mi país adoptivo, Y a COLOMBIA:  
que también quiero mucho.

A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

A LOS COLEGIOS EUCARISTICO DE SANTA TERESA DE JESÚS,  
MARIA AUXILIADORA, EL CAMINO, FALLS CITY HIGH .

A MIS CATEDRÁTICOS

A MIS COMPAÑEROS DE ESTUDIO

A MIS ASESORES Y REVISORES: Dr. Estuardo Vaides, Dr. Arturo  
Peña, DR. Luis Barrillas y Dra. Dora King toda mi consideración y  
esfuerzo.

A MIS PACIENTES por toda su cooperación , y esfuerzo.

A OPOUS DEI, Y LA COMUNIDAD TRINITARIA Por ser guía y sabiduría,  
todo mi respeto.

## HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

Tengo el honor de someter a vuestra consideración mi trabajo de tesis titulado **EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN SOBRE LA EFICACIA ANALGÉSICA Y ANTIINFLAMATORIA DEL ROFECOXIB Y DICLOFENACO SÓDICO EN PROCEDIMIENTOS DE CIRUGÍA DE TERCEROS MOLARES INFERIORES INCLUIDAS EN POSICIÓN MESIOANGULAR PROFUNDIDAD MEDIA, DE LA FACULTAD ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**, conforme lo demandan los Estatutos de la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala, previo a optar al título de:

**CIRUJANO DENTISTA.**

Quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que en alguna forma ayudaron en mi orientación y a la elaboración de mi trabajo de tesis.

Y a ustedes miembros del Honorable Tribunal Examinador, acepten las muestras de mis mas altas consideraciones y respeto.

He dicho

## INDICE

SUMARIO	1
INTRODUCCIÓN	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
JUSTIFICACIÓN	7
REVISIÓN DE LITERATURA	9
OBJETIVOS	81
HIPÓTESIS	82
VARIABLES	83
PROCEDIMIENTO	86
PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	88
CONCLUSIONES	97
RECOMENDACIONES	98
ANEXOS	99
CONSENTIMIENTO INFORMADO Y COMPRENDIDO	100
BOLETA DE RECOPIACIÓN DE DATOS	101
INSTRUCCIONES DE CÓMO LLENAR BOLETAS	102
PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	103
BIBLIOGRAFÍA	104

## SUMARIO

En este estudio se comparó la efectividad analgésica y antiinflamatoria de dos medicamentos; Diclofenaco Sódico y Rofecoxib en pacientes con terceros molares inferiores incluidas en posición mesioangular, profundidad media, que fueron tratados quirúrgicamente, en la clínica de cirugía de la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala durante los meses de febrero y marzo de 2003.

La muestra consistió en treinta pacientes con el diagnóstico comprobado de terceros molares inferiores incluidos en posición mesioangular por examen clínico – radiológico, que fueron sometidos a cirugía.

Con la muestra se formaron dos grupos y se medicaron con analgésicos antiinflamatorios siendo así; "A" (Diclofenaco Sódico) y "B" (Rofecoxib); los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, el consentimiento informado y comprendido, se distribuyeron en forma aleatoria alterna, y el medicamento fue prescrito según lo indica la casa comercial, la medicación se efectuó durante el pre y post operatorio durante las 24, 48 y 72 horas.

Para evaluar la inflamación se utilizó una cinta métrica; midiendo en centímetros desde la parte mas prominente de la preauricula (oreja), a la comisura labial, esta medición se realizó durante el pre y post operatorio, 24, 48 y 72 horas.

Para evaluar el grado de dolor se basó en lo referido por cada paciente, clasificándolo en ausente, leve, moderado y severo y al igual esta medición se realizó durante el post operatorio, 24, 48 y 72 horas. En este estudio se concluye que el Rofecoxib mostró ser levemente mas efectivo como analgésico pues a las 24 horas del postoperatorio la mayoría de pacientes refirió dolor leve en tanto que para el Diclofenaco Sódico el dolor referido por la mayoría fue moderado. Los medicamentos evidencian una actividad antiinflamatoria similar, por lo tanto se recomienda el Rofecoxib en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores incluidas en posición mesioangular a profundidad media, dada su mejor capacidad analgésica y antiinflamatoria, a menor dosis y tiempos mas largos entre cada toma.

## INTRODUCCIÓN

El alivio del dolor es la causa más frecuente por la que el paciente busca asistencia odontológica. Para ello existen diferentes métodos a los que el odontólogo recurre para tratar al paciente.

La tercera molar incluida es un problema común en la práctica odontológica, sin embargo, el manejo pre y post operatorio constituye un reto, en donde el objetivo principal es brindar el mejor tratamiento quirúrgico con el menor dolor, inflamación y efectos secundarios tanto quirúrgicos como del medicamento, utilizado para controlar estos síntomas.

En la actualidad existe una amplia variedad de medicamentos con grado variable de actividad antiinflamatoria y analgésica, sin embargo, muchos de ellos con efectos secundarios (problemas gastrointestinales, dolor abdominal, náusea, daño hepático, etc.) que, en determinado momento, inducen al abandono del tratamiento por parte del paciente, lo que retardando su recuperación post operatoria.

En éste trabajo se compararon dos medicamentos con propiedades analgésicas y antiinflamatorias (Rofecoxib y Diclofenaco Sódico) en un grupo de pacientes con terceros molares inferiores incluídas con posición mesioangular profundidad media, a los que se les extrajo dicha pieza.

Para brindarle mayor comodidad al paciente se utilizo en el pre y post operatorio dos medicamentos Rofecoxib y Diclofenaco Sódico.

Para evaluar la eficacia de los medicamentos en cuanto a dolor e inflamación, se efectuó la evaluación del paciente en el pre y post operatorio inmediato y luego a las 24, 48 y 72 horas.

Para evaluar la inflamación se utilizo una cinta métrica; midiendo en centímetros desde la parte mas prominente de la preauricula (oreja), a la comisura labial, esta medición se realizo durante el pre y post operatorio, 24, 48 y 72 horas.

Para evaluar el grado de dolor se baso en lo referido por cada paciente, clasificándolo en ausente, leve, moderado y severo.

Con los resultados obtenidos se realizo su análisis, se compararon y se determinó su eficacia.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El dolor y la inflamación son problemas comunes en la Odontología; el paciente puede experimentarlos por diversas causas, por ejemplo en presencia de abscesos, enfermedad periodontal, caries, prótesis mal adaptadas, procedimientos restaurativos, procedimientos endodónticos, pero se presenta con mayor frecuencia durante o después de realizar procedimientos quirúrgicos como la extracción de piezas dentarias (4).

Por lo tanto, es importante brindar la mayor comodidad pre y post quirúrgica al paciente, después de cualquier procedimiento odontológico, previniendo o disminuyendo el dolor e inflamación, por medio de la utilización de las técnicas quirúrgicas adecuadas y con la ayuda de medicamentos que tengan propiedades analgésicas y/o antiinflamatorias.

En la actualidad existen diversos medicamentos utilizados para producir analgesia y contrarrestar la inflamación, entre ellos los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como por ejemplo: Ibuprofeno, Naproxeno, otros como el Rofecoxib, y Diclofenaco Sódico que sirven como tratamiento de afecciones agudas de dolor postraumático y postoperatorio (9,15).

En estudios realizados en la Facultad de Odontología, de la Universidad de San Carlos de Guatemala se han evaluado y comparado medicamentos como el ibuprofén, piroxicam, ketoprofeno, dexketoprofeno, trometamol, sin embargo el rofecoxib y el diclofenaco sódico no han sido evaluados y comparados.

Por lo tanto surge la siguiente interrogante : ¿Qué tan efectivos son el Rofecoxib y el Diclofenaco Sódico, para el control del dolor e inflamación pre y post operatoria tras una intervención quirúrgica dental? (extracción de molares incluídas, en posición mesioangular con profundidad media), en la Clínica de Cirugía, de la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala

## JUSTIFICACION

Es importante conocer, evaluar y determinar la efectividad de los diferentes productos farmacéuticos comerciales (en este caso analgésicos y antiinflamatorios) que se nos presentan; por medio de estudios imparciales y no únicamente evaluados por las propias casas comerciales.

Si se tiene como objetivo evaluar la efectividad, deben buscarse medicamentos que, a menor dosis, concentración y tiempo entre tomas, brinden mejor efecto analgésico y antiinflamatorio sin causar efectos secundarios o que estos sean mínimos.

Los resultados de esta investigación serán nuevo conocimiento generado como de retroalimentación al gremio odontológico y de beneficio para la población en general.

## REVISIÓN DE LITERATURA

### INFLAMACION

La inflamación aguda comprende la reacción inmediata y temprana a un agente lesivo. Su duración es relativamente corta, horas o días. Como se mencionó, la inflamación es básicamente una reacción de defensa en el huésped puesto que los dos principales componentes defensores, anticuerpo y leucocitos, normalmente son transportados en el torrente sanguíneo, no es raro que los fenómenos vasculares intervengan de manera importante en el proceso inflamatorio. La lógica simple sugiere que la introducción de un agente lesivo en los tejidos tendría dos efectos principales: formación de elementos defensores muy cerca del agente dañino y migración de las "tropas de combate" desde la vasculatura hacia el "campo de batalla", los tejidos. Por tanto, la inflamación aguda tiene tres componentes principales (4,5,10,11,21).

- 1) Alteración en el calibre vascular que incrementa el flujo sanguíneo.
- 2) Cambios estructurales en la microvasculatura que permiten que las proteínas plasmáticas y los leucocitos salgan de la circulación y Agregación de leucocitos en el foco de la lesión (11,21).

El líquido rico en proteína y los leucocitos que se acumulan en el espacio extravascular como resultado de una reacción inflamatoria constituyen un exudado ( 21).

Los elementos en el proceso inflamatorio agudo son mediados por la producción y liberación de diversos mediadores químicos. A pesar de la diversidad de influencias lesivas y de los tejidos que participan en la inflamación se liberan mediadores químicos semejantes; de ahí que la reacción antiinflamatoria es estereotipada, su intensidad y extensión dependen de la gravedad de la lesión y de la capacidad reactiva del huésped (11,21) .

## CAMBIOS VASCULARES

Los cambios vasculares pueden separarse en alteraciones de riego sanguíneo y de la permeabilidad (21).

## ALTERACIONES DEL FLUJO SANGUÍNEO

Directamente después de la lesión, en el sitio de la misma, hay dilatación arteriolar, quizá precedida por un intervalo de vasoconstricción. Los esfínteres precapilares se abren, aumentando el flujo en capilares previamente funcionales, así como abriendo los lechos capilares inactivos. De manera concomitante, las vénulas postcapilares se dilatan y llenan de sangre que fluye con rapidez. Así, la microvasculatura en el sitio de la lesión se dilata y llena de sangre (congestión). Salvo en el caso de lesiones muy leves, el aumento inicial del flujo sanguíneo (hiperemia) va seguida de un enlentecimiento del torrente sanguíneo, cambios en la presión

intravascular y alteraciones en la orientación de los elementos formes respecto a las paredes de los vasos.

El estancamiento del flujo es consecuencia de varios fenómenos. Con el desarrollo de la hiperemia, las vénulas y los capilares se hacen anormalmente permeables. Aumenta la viscosidad de la sangre, lo que provoca sedimentación de eritrocitos y resistencia friccional aumentada al flujo. Por tanto, se impide la salida de sangre desde el sitio local, lo que contribuye a estasis y estancamiento. Con ello, aumenta la presión hidrostática en los capilares y vénulas (importante en la formación de exudados). La dilatación arteriolar se hace evidente en pocos minutos después de la lesión. Puede observarse lentitud y estancamiento en 10 a 30 minutos (4,8,11,21).

**INFLAMACIÓN O EDEMA:** El método que se utilizará para verificar el aumento del edema o inflamación, consistirá en efectuar medidas faciales bilaterales de una línea imaginaria que va desde la parte mas prominente de la preauricula a la comisura labial se realizara con el Sistema Métrico Decimal (4).

## ANALGESICOS

### FISIOLOGÍA DEL DOLOR

El dolor constituye una sensación específica y no simplemente el resultado

de una estimulación intensa de cualquier clase de receptores. Es una reacción a estímulos nocivos que varía de intensidad desde desagradable hasta insoportable. Es una sensación muy subjetiva que constituye una señal de alarma con respecto a la integridad del organismo y se acompaña de reacciones para eliminar o escapar de las causas que la producen (11).

### REACCIONES DOLOROSAS (11).

Tienen dos componentes:

1) Percepción dolorosa,

2) Reacción al dolor.

Son afectadas en forma diferente por los fármacos.

## PROPÓSITO BIOLÓGICO DEL DOLOR (11).

Es prevenir al organismo del peligro

## UMBRAL DEL DOLOR (11).

Es la intensidad a la que se notó el estímulo, tiempo necesario para percibir el menor dolor.

## CAUSAS DE DOLOR

Calor, presión, lesión a los nervios, daño tisular. Cuando los tejidos están dañados liberan histamina, bradicinina, serotonina, prostaglandina, hidroperóxidos, potasio, acetilcolina. La bradicinina y prostaglandina son los más importantes en la mediación del dolor(9,11).

## BRADICININA

Iniciador del dolor, lo produce en forma inmediata. Estimula un aumento en la síntesis de prostaglandinas (9,11).

## PROSTAGLANDINAS

Son potenciadoras del dolor, lo producen cuando se administran en concentraciones altas. Potencializan acción de la bradicinina (9,11).

## SUSTANCIA P

Es un neurotransmisor de las fibras del dolor, se libera en el sitio de la lesión pero no es una sustancia algésica.

Función: aumento de la permeabilidad de vasos sanguíneos, produciendo escape de líquido hacia los tejidos circundantes, favoreciendo de ésta manera la deglución de sustancias algésicas, por consiguiente el área más amplia se vuelve dolorosa e inflamada (9,11).

La disminución de la actividad algésica está dada por la administración de analgésicos,

es decir, la actividad analgésica disminuye la actividad algésica. Los fármacos tipo salicilato como aspirina en sitios de producción de dolor y sus efectos se atribuyen en principio a la inhibición de síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas que se liberan en el cerebro y médula espinal después de la estimulación periférica están implicadas en la potenciación de la sensación del dolor. Las neuronas y áreas extensas del sistema nervioso central y la hipófisis liberan sustancias que disminuyen la sensación del dolor. Estas son, endorfinas, dinorfinas, encefalinas, en conjunto se denominan endorfinas, que actúan como las morfina.

De estructura química diferente, pero con estructura espacial similar, capaces de interactuar con los mismos receptores llamados opiáceos u opioides (11,13).

## MEDIADORES DEL DOLOR Y ANALGÉSICOS ENDOCRINOS

Prostaglandinas: Son sustancias que se forman en las membranas de casi todas las células. Entre los estímulos que inician su síntesis están, colágeno, bradicinina, trombina, adrenalina, tirotrina, histamina, isquemia y lesión mecánica. Las prostaglandinas son capaces de propiciar dolor, inflamación y fiebre.

Tienen función importante en la formación del coágulo, en la hemorragia (cuando afectan a las plaquetas), actúa sobre los pulmones, riñones y en el mantenimiento de la presión arterial y tienen un marcado efecto protector sobre la mucosa gástrica, dado que aumenta la producción de moco y disminuye la secreción de ácido; por ello se cree que tiene buena acción en úlceras gástricas, también tienen función en los ovarios implantación del huevo fecundado, regulación del flujo menstrual e iniciación del parto, en el feto mantiene abierto el conducto arterioso (vaso sanguíneo fetal que conecta la vena pulmonar con la aorta), al nacer disminuye la concentración de prostaglandinas y esto induce el cierre del vaso (1,3,9,11).

## FUNCION PRINCIPAL EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL:

El tejido enfermo y el líquido articular contiene elevadas cantidades de prostaglandinas y el uso de inhibidores de éstas disminuye la pérdida ósea. Parece ser que las prostaglandinas participan en la movilización de calcio óseo y de los tejidos (9,21).

Bradicinina: Se forma en el plasma por una lesión tisular, se metaboliza con rapidez en el plasma y tejidos. Es un vasodilatador que aumenta la permeabilidad vascular, estimula las terminaciones nerviosas de las fibras del dolor y contrae o relaja el músculo liso no vascular. Interviene en la producción del choque y en reacciones inflamatorias o alérgicas (9,21).

Endorfinas: Son analgésicos endógenos, se encuentran situadas en el núcleo arqueado del hipotálamo, también en la hipófisis. Entre sus funciones están reducir el dolor, producir analgesia y pueden producir sedación (depresión respiratoria, euforia, miosis, disfagia y alucinaciones).

PIROGENOS ENDOGENOS: Residuos bacterianos que dan lugar a fiebre.

FIEBRE: Aumento de la temperatura corporal. Síntoma clínico de la inflamación. La importancia de los pirógenos radica en que participan en el termostato del organismo (1,4,5,10,11).

#### PAPEL DE LAS PROSTAGLANDINAS

El mecanismo es básicamente inhibición enzimática competitiva irreversible. Existe una similitud química entre éstos fármacos con los ácidos insaturados precursores de las prostaglandinas ya que la mayoría de éstos fármacos son ácidos carboxílicos (9,11,21).

#### RECEPTORES DE DOLOR

Todos los receptores del dolor son terminaciones nerviosas libres los cuales se excitan, debido a tres diferentes estímulos: mecánicos, térmicos y Químicos (11,12,23).

1. Mecano receptores: reaccionan a estímulos mecánicos (tacto, tensión y aceleración).
2. Termo receptores: reconocen cambios de temperatura (frío, calor)
3. Nociceptores: reconocen el daño tisular (lesión física, química o alteraciones nocivas de temperatura)
4. Receptores electromagnéticos: responden a la IL-1 que llega o lo reúne
5. Quimiorreceptores: forman la base de las sensaciones gustativas en boca, olfativos en nariz, responden al nivel de oxígeno en sangre arterial, osmolaridad de líquidos corporales, concentración de bióxido de carbono (23).

Cada receptor es muy sensible al estímulo para el cual está diseñado y no responde casi nada a intensidades normales de los otros tipos de estímulos

sensoriales. Cada uno de los principales tipos de sensación que se experimento se llama Modalidad de Sensación'. Cada haz nervioso termina en un punto específico del sistema nervioso central (SNC). Cuando una sensación percibida estimula la fibra nerviosa, la modalidad de sensación dependerá de la región específica del SNC a donde llegue dicha fibra. No importa que estímulo sea el que haga que las terminaciones nerviosas se exciten, la persona en cualquier caso, sentirá DOLOR (1,10,11,23).

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

Las fibras que conducen todo tipo de sensaciones son de diferente diámetro, y dicha conducción de impulsos se lleva a cabo a velocidades diferentes. Por ello, las fibras son clasificadas en fibras del grupo A y del grupo C (10,11).

Al aplicar un estímulo doloroso en una zona cutánea se presentan descargas en las fibras A- delta y C. Las fibras A- delta de transmisión rápida. Ocasionan la percepción del dolor agudo inmediato y las fibras C de conducción lenta, son las responsables de dolor sordo y lento, que acompaña al dolor agudo después de un lapso corto (11,23 ).

La descarga de fibras C puede continuar durante un tiempo considerable una vez suprimido el estímulo, debido a la liberación de componentes bioquímicos endógenos como la histamina por células cebadas y basófilos, bradiquinina sintetizadas de proteína plasmática. 5-hidroxitriptomina (5H1 o serotonina) de plaquetas dañadas, prostaglandinas e hidroperóxidos sintetizados de membranas celulares, potasio, acetilcolina y otras sustancias activas y su permanencia en los tejidos después de la lesión (1,5,11).

Las quininas y prostaglandinas son importantes en la mediación del dolor. La bradicinina se le considera uno de los compuestos más importantes en la iniciación del dolor, que puede producir dolor en forma inmediata. Las prostaglandinas pueden producir dolor sólo cuando están en concentraciones elevadas (11,23).

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

La sustancia P. es un neurotransmisor de las fibras del dolor y se libera en el sitio de la lesión aumentando la permeabilidad de los vasos sanguíneos lo que produce un escape de liquido hacia los tejidos circundantes, y como consecuencia libera sustancias que producen dolor (3,11,23).

si toda la información que procede de los segmentos somáticos del cuerpo entra en la médula espinal por las raíces dorsales de los nervios raquídeos (11,13).

## TRANSMISIÓN DEL DOLOR AL SISTEMA NERVIOSOS CENIRAL

Una vez el estímulo llega a la médula espinal las señales de dolor siguen dos rutas diferentes al cerebro:

- 1) Haz neuroespinalámico compuesto por fibras Alfa las cuales terminan en la lámina 1 (marginal) de las astas dorsales; allí se excita el haz y da lugar a que fibras largas crucen del lado contrario de la médula espinal a través de la comisura anterior y luego suban por las columnas antero laterales al cerebro (3,11,23).
- 2) El haz palatoespinalámico: transmite señales de dolor transportadas por las fibras C las cuales terminan en las láminas III de las astas dorsales luego atraviesa la comisura anterior hacia el lado opuesto de la médula y llega al cerebro por una vía anterolateral (3,11,23).

## SISTEMA DE CONTROL DEL DOLOR EN LA MÉDULA ESPINAL Y CEREBRO.

El cerebro controla el grado de señales dolorosas de entrada al sistema nervioso mediante la activación de un sistema de control del dolor llamado Analgesia. Este sistema de control consta de 3 componentes:

Área gris periacueductal del mes encéfalo cuyas neuronas envían sus señales a el núcleo magno del rafé, de aquí las señales se transmiten por las columnas dorsolaterales de la médula espinal hasta un complejo inhibidor del dolor situado en las astas dorsales de la médula espinal. En este punto, las señales de analgesia pueden bloquear el dolor antes de que se transmita al cerebro (3,11,23).

Por otra parte, se sabe que la encefalina y la serotonina participan como sistemas transmisores en el sistema de analgesia. La encefalina produce Inhibición presináptica de las fibras C y A8 que transmiten la señal dolorosa a nivel de sus sinapsis en las astas dorsales.

El mecanismo es un bloqueo de los niveles de calcio presente en las terminales nerviosas (3,11,23).

## BREVE HISTORIA DE LOS ANALGÉSICOS

Los médicos árabes introdujeron el compuesto del opio en Oriente donde se empleó principalmente para el control de la disentería. Paracelso 1,493-1,541 emplea el opio en Europa. Sertürner 1,806 aisló la sustancia pura a partir del opio y lo denominó morfina (9).

Durante varios siglos, diferentes culturas reconocieron el efecto medicinal de la corteza del sauce y de otras plantas. A mediados del siglo XVIII el reverendo Edmund Stone de Inglaterra describió en una carta un relato del éxito obtenido con la corteza del sauce para curar la fiebre intermitente (9,15).

El ingrediente activo de la corteza del sauce era un glucósido amargo llamado salicina, aislado por primera vez en forma pura por Leroux en 1.629. quien demostró sus acciones antipiréticas.

Por hidrólisis, la salicilina produce glucosa y alcohol salicílico convirtiéndose en ácido salicílico, el cual se utilizó para el tratamiento de la fiebre reumática y como antipirético. En 1,875 Hoffman, químico empleado de Bayer preparó el ácido acetilsalicílico en base al trabajo realizado por Gerhardt en 1,853. En 1,899 Dræser introdujo en la medicina el uso del ácido acetilsalicílico con el nombre de aspirina, no solo como analgésico y antipirético sino también como un medicamento antiinflamatorio (9,15).

En 1,973 Euler identificó el ácido liposoluble en glándulas reproductoras y las llamó Prostaglandina. En 1,962 se dilucidó la estructura de dos de ellas, lo prostaglandina E,( FGE1) y la PGF1. En 1,964 Bergstróm y col. y van Dorp y col. obtuvieron en forma independiente la biosíntesis de la PGE2 a partir del ácido araquidónico, utilizando homogeneizados de vesícula seminal de oveja (9,15).

En los últimos 25 años han sido testigos de muchos descubrimientos de gran importancia en esta área. A partir del descubrimiento del tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) por Hamberg y col en 1975, la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) por Moncada y col. en 1976, y los leucotrienos por Samuelsson en 1983, se reconoció que las prostaglandinas clásicas constituyen sólo una fracción de productos fisiológicamente activos del metabolismo de los araquidonatos. En 1971. Vaney col y Smith y Willis demostraron que bajas concentraciones de aspirina e indometacina inhibían la producción enzimática de prostaglandinas. En ese momento se sabía que las prostaglandinas participaban en el proceso inflamatorio y fiebre, lo que ayudó a que las investigaciones sobre la inhibición de éstos en cualquier lugar donde se produjera daño celular aumentaran (3,9,11).

La farmacología es el estudio de los efectos químicos en los sistemas biológicos que comprenden desde una simple célula y sus constituyentes subcelulares (mitocondria, organelos, núcleo), sistema de órganos (cardiovascular, nervioso músculo esquelético, etc), animales y el más importante de todos, el ser humano como tal (4,9,11).

La fármaco terapéutica es el arte de administrar drogas para la prevención o tratamiento de enfermedades. La farmacodinamia es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de las drogas.

La farmacocinética es el estudio de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de las drogas y los procesos que controlan dichos eventos (4,9,11).

La Toxicología trata sobre los efectos perjudiciales de las drogas en los sistemas biológicos droga-receptor, es el sistema o la porción de un sistema biológico con el cual la droga interactúa para producir una respuesta dada, ya sea terapéutica o tóxica. Droga es cualquier componente químico, el cual actúa en los sistemas biológicos y posee selectividad, acción reversible, potencia y habilidad para interactuar con los sistemas biológicos (2,3,5,9).

La membrana celular es la capa de cualquier célula que la separa del medio. Su estructura básica es lipídica, compuesta de fosfolípidos y proteínas, es decir que su naturaleza es lipoproteica. Los fosfolípidos forman las dos capas externas de la membrana, cuyos polos, hidrófobos solubles en grasa quedan enfrentados. Los polos hidrófilos, solubles en agua, están orientados hacia el exterior y se unen a una capa monomolecular proteica (3,11).

Las sustancias liposolubles pueden penetrar esta parte de la membrana con facilidad. El paso del fármaco a través de las membranas se da por:

1. Transporte pasivo en donde la velocidad de transporte de los medicamentos depende del grado de liposulibilidad a través de la bicapa lipídica de la membrana y de la diferencia entre las concentraciones presentes a cada lado de la membrana. Los medicamentos se absorben mejor o peor en función de su ionización, la fracción ionizada es soluble en agua y no difunde. La fracción no ionizada puede atravesar fácilmente las membranas (3,11,15).

Los fármacos que son ácidos o bases débiles, se presentan en dos formas: una hidrosoluble, ionizado o una liposoluble, no ionizada.

El grado de ionización depende de el pH de los líquidos corporales, y de la capacidad del fármaco para ceder o aceptar iones hidrógeno ( $H^+$ ) (3,11).

2. Transporte activo. Cuando las sustancias son insolubles en las membranas celulares, entran a la célula, uniéndose de forma transitoria a un transportador de membrana, los cuales son proteínas que atraviesan la capa lipídica de la membrana, y transportan en ambas direcciones al interior y exterior de la célula. Para el transporte activo es necesaria la energía, ya que las moléculas tienen que desplazarse contra gradientes de concentración, de un área de baja concentración o uno de concentración elevada. Es necesario que los medicamentos sean específicos, para esto los fármacos tienen una estructura química similar a lo de algunas sustancias naturales del organismo (3,11,15).

La administración del fármaco puede hacerse por varias vías, pero una vez que llega a la circulación, se distribuye a muchos áreas del cuerpo penetrando a la célula que puede responder a la acción del mismo (9,15).

La absorción es el proceso por el cual un medicamento queda disponible en los líquidos para su distribución, describe la velocidad a la cual un fármaco abandona el sitio de administración y la medida en que lo hace. La biodisponibilidad indica el grado en que un fármaco alcanza el sitio de acción o un líquido biológico desde el cual tiene acceso a su sitio de acción. Los fármacos administrados en solución acuosa son absorbidos más rápidamente que en solución oleosa, suspensión o forma sólida. La distribución se lleva a cabo cuando el fármaco llega a los tejidos de manera irregular y se concentran en un sitio activo, al difundirse, termina su actividad.

Luego que un fármaco es absorbido o administrado en la corriente sanguínea es distribuido en los líquidos intersticiales y celulares. Se lleva a cabo cuando los fármacos pasan del torrente sanguíneo a otras partes del organismo atravesando, primero, los capilares para llegar luego a los órganos. Se ve afectado por la ionización, tamaño y liposolubilidad (2,6,9,15,20).

El metabolismo es el proceso mediado por sistemas enzimáticos localizados en el retículo endoplasmático liso del hígado, riñón, pulmón y epitelio gastrointestinal, cambiando la estructura molecular de los medicamentos en fármacos activos, y muy frecuentemente, este proceso convierte fármacos activos en formas inactivas (metabolitos), lo que reduce la carga de sustancias extrañas y permite con esto la supervivencia del organismo (3,4,9).

En la excreción, los fármacos son eliminados del organismo como compuestos no alterados o bien como metabolitos. El riñón es el órgano más importante para su eliminación. También pueden excretarse por las heces, leche materna y pulmones (3,9,15).

## TIPOS DE FÁRMACOS QUE AFECTAN EL DOLOR

Anestésicos generales producen inconsciencia y como resultado de estos evitan el dolor, pueden ser afectados todas las funciones sensoriales y motora. Los anestésicos generales se encuentran entre los fármacos más peligrosos aprobados para uso general ya que el margen de seguridad en su uso es pequeño, y una alta dosis puede provocar insuficiencia respiratoria (3,4).

Anestésicos locales. Cuando los fármacos se inyectan localmente, evitan la actividad en las neuronas. Se Clasifican en dos clases: ésteres y amidas, de los cuales las amidas son los que mayor aceptación tienen debido a que producen menos reacciones alérgicas (3,4).

Fármacos que tienen efectos analgésicos del tipo diacepam (Valium, para el tratamiento de la ansiedad), carisoprodol (Soma, relajante muscular central) y óxido nitroso utilizado para la sedación (4).

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

Analgésicos. Fármacos que disminuyen el dolor con poco o ningún efecto sobre otras sensaciones. Reaccionan con grupos de receptores relacionados estrechamente y comparten algunas de las propiedades de tres familias de neuropéptidos: encefelinas, endorfinas y dinorfinas (3) .

Los fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas: salicilatos, acetaminofén y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se clasifican como No opioides y los que se asemejan a las endorfinas se consideran como opioides (2,9,15).

## ANALGESICOS OPIOIDES

Incluyen los derivados del opio, sintéticos y endorfinas que difieren en estructura pero que tienen función similar. Pueden producir depresión respiratoria, euforia y alucinación, convulsiones y modulación de la conducta emocional . La absorción por el tubo digestivo se da por difusión simple, sin implicar la captación por azúcares (9).

## ANALGÉSICOS NO OPIOIDES:

Salicilatos. Analgésico. antipirético y antiinflamatorio. Derivado de la corteza del sauce. Incluyen. la aspirina o ácido acetilsalicílico, los salicilatos de sodio, colina y magnesio, la salicilamida y el diflunisal. Útiles para aliviar el dolor ligero a moderado y disminuir la fiebre (2,3,9).

Derivados del para-aminofenol denominados analgésicos de alquitrán de hulla, fenacetina y su metabolito activo, acetaminofén son utilizados como analgésicos y antipiréticos, con poca actividad antiinflamatoria (2,9).

Antiinflamatorios No esteroideos AINES. Son agentes con propiedades antiinflamatoria y antipirética Inhiben la ciclooxigenasa e inhiben la síntesis de Prostaglandinas (2,9).

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

La interferencia por los AINES de la transducción de la señal mediada por la proteína-G puede constituir la base de un mecanismo analgésico no relacionado con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (9,15).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) actúan inhibiendo la ciclooxigenasa, con lo que inhiben la producción de prostaglandinas a partir de ácido araquidónico. Los AINES inhiben COX 1 y COX 2. Se presume que su acción antiinflamatoria dependería fundamentalmente de la inhibición de COX 2, mientras que sus efectos secundarios sobre la mucosa gastrointestinal estaría en relación con la inhibición de la COX 1. La principal consecuencia de ello consiste en que los fármacos que inhiban selectivamente la COX 2 podrían conseguir la misma eficacia antiinflamatoria que los AINES clásicos, sin los efectos derivados de inhibir la COX 1. Aunque dicho planteamiento pueda ser cierto, conviene señalar que la mayor seguridad gastrointestinal de éstos fármacos no significa necesariamente que estén libres de todo riesgo. Además la COX 2 juega un papel homeostático importante en diversos órganos como el riñón, por lo que fármacos inhibidores selectivos de éstas enzimas presentan otros efectos secundarios típicos de los AINES clásicos de alteraciones de función renal y metabolismo hidroelectrolítico (6,9,15,25).

Uno de los AINES más utilizado en la actualidad es el diclofenaco , además de su acción antiinflamatoria posee actividad analgésica y antipirética, alcanza niveles pico una hora después de su ingestión. El diclofenaco se une en un 99% a proteínas séricas, especialmente albúmina, su metabolismo es hepático, su excreción es esencialmente renal, inhibe la síntesis de prostaglandinas y está contraindicado en pacientes con úlcera gástrica o duodenal, asmáticos, urticaria o rinitis en pacientes con historia de reacciones similares tras la ingestión de salicilatos (9).

Puede ocasionar dolor epigástrico, náusea, vómitos, diarrea, flatulencia, anorexia. Raramente hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica o duodenal con o sin sangrado, estomatitis aftosa, colitis hemorrágica, estreñimiento, cefaleas, mareos, vértigo, trastornos de memoria, desorientación, insomnio, convulsiones. Como casos aislados se ha reportado meningitis aséptica, trastornos de la visión, urticaria, epidermolisis tóxica aguda, insuficiencia renal, hepatitis fulminante, trombocitopenia, anemia aplásica.

No debe administrarse junto a drogas como digoxina, litio, diuréticos, anticoagulantes, antidiabéticos, y quinolonas antibacterianas (2,3,9,15,25).

A diferencia de los AINES tradicionales, los inhibidores selectivos de la COX 2 no actúan sobre la agregación plaquetaria, los coxibs representan un nuevo grupo dentro de los AINES que se caracterizan por una inhibición selectiva de la ciclooxigenasa 2, son eficaces en el alivio de los síntomas de la artrosis(dolor, rigidez) y en la mejoría de la capacidad funcional, aunque no modifica la historia natural de la enfermedad (25).

El rofecoxib es un inhibidor selectivo de la COX 2 por lo que actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas que participan en la inflamación. No inhiben la COX 1 a las dosis recomendadas. Un estudio comparativo publicado en New England Journal of Medicine confronta la efectividad de los AINES clásicos y los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 de nueva generación y demuestra

que, a efectos de supresión de dolor, los resultados son semejantes, sin embargo, ésta nueva familia de fármacos se asocia a un menor riesgo de padecer patología digestiva, incluso en los portadores de *Helicobacter Pylorii* (bacteria implicada en el desarrollo de úlcera gástricas y duodenales) y también cuando el tratamiento analgésico se asocia a glucocorticoides, el otro pilar básico de la terapéutica de artritis reumatoidea. Dado que la efectividad frente al dolor de éstos nuevos fármacos es igual a los convencionales, pero con efectos a nivel digestivo prácticamente nulos, se debe apostar por la utilización de los inhibidores específicos de la COX 2 (25).

Con el uso de Rofecoxib se evidencia una reducción de los efectos adversos gastrointestinales graves en pacientes tratados con coxibs comparados con AINES clásicos. El riesgo relativo de aparición de complicaciones gastrointestinales graves se reduce alrededor de 50% cuando se utilizan Coxibs en vez de AINES clásicos, datos que se han confirmado en estudios de larga duración, comparando rofecoxib y celecoxib con naproxeno, diclofenaco e ibuprofén (25).

## COMO ACTUAN LOS AINES

Los AINES actúan inhibiendo la ciclooxigenasa (COX), con lo que inhiben la producción de prostaglandinas (PGs) a partir del ácido araquidónico. Existen dos isoformas de ésta enzima, la COX-1 y la COX-2. Las primeras expresan condiciones normales en el organismo y es responsable en su mayor parte de las funciones fisiológicas de las PGS, como por ejemplo el mantenimiento de la integridad de la mucosa gastrointestinal. La segunda se expresa fundamentalmente en respuesta a estímulos y es responsable de la producción de PGs que participan en la inflamación. Los AINES tradicionales inhiben tanto la COX-1 como la COX-2 (2,7,9,11,15).

Se presume que su acción antiinflamatoria dependería fundamentalmente de la inhibición de la COX-2, mientras que sus efectos secundarios sobre la mucosa gastrointestinal estaría en relación con la inhibición de la COX-1. La principal consecuencia de ello consiste en que fármacos que inhiban selectivamente la COX-2

podrían conseguir la misma eficacia antiinflamatoria que los AINES clásicos, sin los efectos secundarios derivados de inhibir la COX-1. Aunque dicho planteamiento pueda ser cierto, conviene señalar que la mayor seguridad gastrointestinal de éstos fármacos no significa necesariamente que estén libres de todo riesgo. Además la COX-2 juega un papel homeostático importante en diversos órganos como el riñón, por lo que fármacos inhibidores selectivos de éstas enzimas presentan otros efectos secundarios típicos de los AINES clásicos de alteraciones de función renal y metabolismo hidroelectrolítico (2,7,9,11,15).

## CLASIFICACION

Todos los AINES tienen acción analgésica, antipirética y antiinflamatoria; no obstante, las indicaciones para cada fármaco en particular pueden variar así como su toxicidad. Clínicamente la mayoría de éstos fármacos se emplean para tratar diversas enfermedades dolorosas y/o inflamatorias tanto reumáticas como no reumáticas (9).

Así tenemos una amplia gama de medicamentos para dichas enfermedades, por ejemplo: Diclofenac, diflunisal, fenilbutazona, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, meclofenamato, naproxeno, piroxicam, sulindac, ácido tiaprofénico, tolmetina, muy utilizados en reumatismo, artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilosante, artritis juvenil, enfermedad de Reiter, gota. Los AINES indicados para el alivio del dolor también pueden recomendarse para aliviar dolores óseos leves o moderados producidos por enfermedad neoplásica. Actúan mediante mecanismos antiinflamatorios y analgésicos, inhibiendo la COX-1 (1,4).

Como analgésicos pueden bloquear la generación del impulso doloroso mediante una acción periférica que puede implicar reducción de la actividad de las prostaglandinas y, posiblemente, inhibición de la síntesis o de las acciones de otras sustancias que sensibilizan los receptores del dolor a los estímulos mecánicos o químicos. La actividad antibradiquinina del ketoprofeno también puede estar implicada en el alivio del dolor debido a que se ha demostrado que la bradiquinina actúa junto a las prostaglandinas para producir dolor (1,2,9,24).

## DICLOFENACO

Derivado del ácido fenilacético.

Clase terapéutica: antiinflamatorio, analgésico y antipirético.

Indicaciones terapéuticas: Tratamiento corto para afecciones agudas como dolor postraumático y postoperatorio, inflamación y tumefacción, por ejemplo, tras una intervención quirúrgica dental u ortopédica. Como coadyuvante en las infecciones inflamatorias dolorosas del oído, nariz o garganta (9,15).

FARMACOCINÉTICA (9,15,24).

Absorción:

En su forma líquida se absorbe completamente, obteniendo concentraciones terapéuticas en plasma en el intervalo de una hora.

Por vía rectal se alcanza la mitad de tales concentraciones (50%) en el mismo tiempo. El comportamiento farmacocinética no varía tras la administración de dosis repetidas. No se produce acumulación si se respetan los intervalos recomendados entre las dosis ( 9,15,24).

#### Distribución:

El diclofenaco se fija en 99.7% a proteínas séricas, sobre todo a albúmina. Alcanza pico máximo entre 2 y 4 horas en líquido sinovial, con vida media en éste líquido entre 3 y 6 horas.

#### Biotransformación:

Se efectúa en parte por glucuronidación de la molécula intacta, pero ante todo por hidroxilación simple y múltiple y metoxilación que producen varios metabolitos fenólicos, la mayoría convertidos en conjugados glucurónidos.

Dos de éstos metabolitos fenólicos son biológicamente activos, aunque en mucho menor grado que el diclofenaco (9,24).

#### Eliminación:

Alrededor de 60% de la dosis administrada se excreta con la orina en forma de conjugado glucurónico de la molécula intacta. Menos del 1% se excreta como sustancia inalterada. El resto de la dosis se elimina como metabolitos por la bilis en las heces (4,9).

#### Farmacodinamia:

Diclofenaco es una sustancia no esteroide con pronunciadas propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Se considera importante para su mecanismo de acción la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, las cuales desempeñan un papel importante en la aparición de la inflamación, el dolor y la fiebre (4,9).

#### Contraindicaciones:

Úlcera gástrica o intestinal, pacientes asmáticos o que sufran de urticaria o rinitis aguda tras la administración de ácido acetilsalicílico u otros fármacos inhibidores de la actividad de la prostaglandina sintetasa.

#### Reacciones secundarias y adversas:

##### Tracto gastrointestinal:

Ocasionalmente dolor epigástrico, náusea, vómito, diarrea, dispepsia, flatulencia, anorexia, irritación local. Rara vez hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica con o sin hemorragia o perforación (4,9).

##### Sistema nervioso central:

Cefaleas, mareos, vértigo, somnolencia, desorientación, somnolencia.

Raramente trastornos de la sensibilidad, irritabilidad, depresión.

#### Sentidos especiales:

En casos aislados se ha reportado trastornos de la visión (diplopía, visión borrosa), pérdida de la audición, tinnitus, alteraciones del gusto (9).

#### Piel:

Exantema o erupciones cutáneas, en casos raros urticaria y hay reportes aislados de eritema multiforme, caída del cabello, púrpura.

#### Riñones:

Edema, casos aislados de insuficiencia renal aguda, hematuria y proteinuria.

#### Hígado:

Incremento de los valores de las aminotransferasas en suero. Raro: hepatitis con o sin ictericia.

Sangre:

En casos aislados trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica y agranulocitosis.

Sistema cardiovascular:

Palpitación, dolor torácico, hipertensión en casos aislados.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:

Litio y digoxina:

El diclofenaco puede aumentar las concentraciones plasmáticas de litio y digoxina.

Diuréticos:

Diclofenaco puede inhibir la actividad de los diuréticos.

#### AINES:

La administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos sistémicos puede incrementar la frecuencia de aparición de efectos secundarios.

#### Anticoagulantes:

Aunque los estudios parecen indicar que diclofenaco no influye sobre la acción de los anticoagulantes, si hay informes sobre un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con tratamiento de diclofenaco y anticoagulantes(9).

#### Antidiabéticos:

Está demostrado que puede administrarse diclofenaco junto a antidiabéticos orales sin que influya en su efecto clínico (9).

Quinolona antibacteriana: Existen informes aislados de convulsiones debidas, posiblemente, al empleo concomitante de quinolonas y antiinflamatorios no esteroideos (4,9).

### Advertencias y precauciones:

En cualquier momento durante el tratamiento puede producirse hemorragia gastrointestinal con o sin síntomas prodrómicos o historial previo, también reacciones alérgicas sin exposición previa al fármaco.

Debe tenerse especial cuidado en pacientes con alteraciones en la función hepática, debiendo interrumpir el tratamiento con diclofenaco si aparecen signos clínicos o de laboratorio que indiquen un empeoramiento de dicha función (9,19,24).

También debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes con alteraciones de la función renal ya que las prostaglandinas juegan un papel importante en el mantenimiento del flujo sanguíneo al riñón. Al igual que otros antiinflamatorios no esteroideos, diclofenaco puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria (9,15,24).

Incompatibilidades terapéuticas:

Ninguna reportada hasta la fecha.

Datos de seguridad preclínica:

El diclofenaco no influyó sobre la fertilidad de los animales progenitores (ratas), ni en el desarrollo prenatal, perinatal y postnatal de la prole. No pudieron detectarse efectos mutagénicos ni se detectó potencial carcinogénico en estudios con ratas y ratones.

Dosificación:

En niños de un año o más: 0.5 a 2 mg por kilo por día, dividido en tres tomas. En niños mayores y adultos: 50mg por vía oral cada 8 horas.

Sobre dosificación: manifestaciones y manejo (antídoto)

El tratamiento de la intoxicación aguda por antiinflamatorios no esteroideos consiste principalmente en medidas de apoyo y sintomáticas. No se conoce un cuadro clínico típico. Las medidas terapéuticas a tomar en caso de sobre dosificación deben enfocarse a tratamiento de apoyo y sintomático (9,15,24).

contra complicaciones tales como hipotensión, insuficiencia renal, convulsiones, irritación gastrointestinal y depresión respiratoria. Los tratamientos específicos como diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión son probablemente poco útiles para acelerar la eliminación del antiinflamatorio no esteroideo a causa de su elevada tasa de fijación proteica y su metabolismo extensivo (9,15,24).

## LOS COXIBS

Actualmente se está desarrollando una nueva familia de analgésicos, son inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2, que es la enzima implicada directamente en la reacción dolorosa e inflamatoria, como el Rofecoxib y el Celecoxib. Estudios recientes han demostrado que, a efectos de supresión de dolor, los resultados son semejantes a los AINES clásicos, sin embargo, ésta nueva familia de fármacos se asocia a un menor riesgo de padecer patología digestiva (25).

Dado que la efectividad frente al dolor de éstos nuevos fármacos es igual que los convencionales pero con efectos secundarios a nivel digestivo prácticamente nulos, se debe apostar por la utilización de los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2, como el Rofecoxib, como antiinflamatorio (2,24,25).

Teniendo en cuenta la novedad de éstos fármacos y sus características de eficacia, seguridad y coste, se ha considerado conveniente establecer algunas recomendaciones de uso basadas en los datos disponibles hasta la fecha. Los AINES, grupo en el que incluyen los Coxibs, son eficaces en el alivio de los síntomas de artrosis (dolor, rigidez) y en la mejoría de la capacidad funcional, aunque no modifica la historia natural de la enfermedad (24,25).

Es importante resaltar que muchos pacientes no requieren el uso de AINES y pueden continuar con medidas no farmacológicas (educación, terapia física, pérdida de peso) y/o analgésicos simples como el paracetamol. A diferencia de los AINES tradicionales, los inhibidores selectivos de la COX-2 no actúan sobre la agregación plaquetaria, los Coxibs representan un nuevo grupo dentro de los AINES que se caracteriza por una inhibición selectiva de la ciclooxigenasa 2,

son eficaces en el alivio de los síntomas de artrosis (dolor, rigidez) y en la mejoría de la capacidad funcional, aunque no modifica la historia natural de la enfermedad (9,11,15,18,24,25).

El Rofecoxib es un inhibidor selectivo de la COX-2 por lo que actúa inhibiendo la síntesis de las PGs que participan en la inflamación. No inhiben la COX-1 a las dosis farmacológicamente recomendadas. Un estudio comparativo publicado en New England Journal of Medicine confronta la efectividad de los AINES clásicos y los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 de nueva generación y demuestra que, a efectos de supresión del dolor, los resultados son semejantes pero, sin embargo, ésta nueva familia de fármacos se asocia a un menor riesgo de padecer patología digestiva, incluso en los portadores de *Helicobacter Pylorii* (bacteria implicada en el desarrollo de úlceras gástricas y duodenales) y también cuando el tratamiento analgésico se asocia a los glucocorticoides, el otro pilar básico en la terapéutica de artritis reumatoide (18,25).

Dado que la efectividad frente al dolor de éstos nuevos fármacos es igual a los convencionales, pero con efectos a nivel digestivo prácticamente nulos, se debe apostar por la utilización de los inhibidores específicos de la COX-2 para el tratamiento de la artritis reumatoide (18,24,25).

## PERFIL DE SEGURIDAD

### AINES clásicos

El principal problema de los AINES son las complicaciones gastrointestinales graves, úlcera sintomática, hemorragia, perforación. No obstante, aunque la incidencia de úlceras endoscópicas es elevada, solo una pequeña porción de los consumidores habituales de AINES, alrededor de 1 a 2% presenta una complicación grave. El riesgo relativo de dichas complicaciones es 4 a 5 veces superior en los tratados con AINES que en los no consumidores de éstos fármacos. Este riesgo se incrementa linealmente con la dosis, presentando cierta variabilidad entre los distintos AINES (18,25).

Los AINES son los responsables del 40% de ingresos hospitalarios por sangrado gastrointestinal con una tasa de mortalidad del 10%. Para disminuir éstos efectos en los pacientes con factores de riesgo de desarrollar toxicidad gastrointestinal se utilizan gastroprotectores como omeprazol o misoprostol. Estos fármacos han demostrado ser eficaces en la disminución de úlceras endoscópicas durante la terapia con AINES. La prevalencia de dispepsia es muy variable, de 5 a 50%, y constituye una de las principales causas de abandono del tratamiento. Los AINES pueden también producir toxicidad potencialmente grave hematológica y renal (7,9,15,18,25).

#### COXIBS:

Con el uso de Rofecoxib se evidencia una reducción de los efectos adversos gastrointestinales graves en los pacientes tratados con coxibs en comparación de los AINES clásicos. El riesgo relativo de aparición de complicaciones gastrointestinales graves se reduce

alrededor de 50% cuando se utilizan coxibs en vez de AINES clásicos, datos que se han confirmado en los estudios de larga duración, comparando rofecoxib y celecoxib con naproxeno, diclofenaco e ibuprofén (18).

La frecuencia de aparición de úlceras endoscópicas y de efectos gastrointestinales más comunes (dolor abdominal, dispepsia, náusea) es menor en pacientes tratados con coxibs comparado con AINES clásicos. Los coxibs no tienen efecto sobre la agregación plaquetaria (18).

Recomendaciones de uso:

Los pacientes en los que se puede considerar el uso de rofecoxib deberán estar incluidos, al menos, en alguno de los siguientes grupos de riesgo de desarrollar toxicidad gastrointestinal:

- Historia de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal,
- Terapia concomitante con anticoagulantes,
- Terapia concomitante con corticoesteroides orales,
- Edad superior a los 65 años, en particular si concurren otros factores de riesgo.
- Hipertensos.

#### Absorción:

A la dosis recomendada, por vía oral, la biodisponibilidad es del 93%.

Un 87% está unido a proteínas.

#### Biotransformación:

Hepática vía enzimas citosólicas.

#### Vida media:

Aproximadamente 17 horas. Alcanza concentraciones pico entre 2 y 3 horas.

Eliminación:

Aproximadamente 72% se elimina como metabolito en la orina y 14% en heces.

#### CONSIDERACIONES(18).

Rofecoxib puede causar bronco constricción o anafilaxia en pacientes asmáticos sensibles a aspirina.

No ha mostrado carcinogenicidad ni mutagenicidad, tampoco evidencia alteraciones en la fertilidad.

En el embarazo puede inducir un cierre prematuro del conducto arterioso persistente por lo que no se recomienda su uso durante la gestación. No se sabe si se concentra en la leche humana, aunque potencialmente puede causar serios efectos adversos en el niño. En ratas, se encontró niveles de Rofecoxib en la leche de éstas, similares a la concentración en el plasma (2,18,25).

Su uso en pediatría no se recomienda, su seguridad está comprobada en pacientes mayores de 18 años (18).

Interacciones medicamentosas:

Con anticoagulantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antiácidos, aluminio, carbonato de calcio o magnesio, aspirina, diuréticos, litio, methotrexate, rifampicina (2,18,24).

## REQUERIMIENTOS BÁSICOS PARA EL FUNCIONAMIENTO QUÍMICO DE LAS DROGAS

Todo fármaco posee un grado de Selectividad hacia un componente celular, tejido ó sistema de órganos en particular. Para que esto se lleve a cabo, el químico debe ser selectivo para la sustancia y se localiza dentro o sobre los ribosomas o membranas celulares de bacterias, órganos o tejidos específicos.

La droga debe complementarse con su estructura tridimensional sin alterar su configuración receptora, luego son distribuidas selectivamente por todo el cuerpo y son centrados en un tejido u órgano específico. Sin embargo algunas drogas no se identifican con el sitio receptor pero si se distribuye por el compartimiento celular interfiriendo con algún proceso metabólico. Toda droga debe tener reversibilidad de acción, lo cual es determinado por la alteración de la estructura química de los mismos en el hígado, en biotransformación, excreción renal o combinación de ambos mecanismos. Para el uso terapéutico, cualquier droga debe poseer un cierto grado de potencia, definida como la actividad biológica por unidad de peso. Mientras más potente es la droga, la respuesta producida debe ser a menor dosis, por lo que debe tenerse cuidado con el volumen de administración, ya que esto aumenta la toxicidad de la misma. Cualquier químico activo biológicamente en pocos minutos puede ser potencialmente peligroso, si se dificulta su control, y aún más si éste puede ingerirse sin conocimiento alguno por el paciente (3,5,9,15).

La eficacia de una droga es la habilidad inherente de producir un cierto grado de respuesta biológica. Una droga de mayor eficacia puede alcanzar una gran respuesta terapéutica que una de menor eficacia. Una droga debe ser capaz de participar en una reacción química con su sitio receptor(interacción droga-receptor), debe poseer componentes químicamente reactivos y complementarios para el receptor y producir alteraciones en el mismo. La droga puede ser soluble en agua para algunas moléculas y disolverla en los fluidos extracelulares, o bien puede ser soluble en lípidos atravesando la membrana lipídica y barreras celulares (3,5,9,15).

Poner especial atención en aquellos pacientes con enfermedades de base con significancia clínica. Bajo circunstancias especiales, no debe usarse Rofecoxib en personas con problemas como los siguientes:

Historia de reacción alérgica severa o anafilaxia inducida por aspirina o cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo (2).

Evaluar riesgo-beneficio del uso de Rofecoxib en:

Anemia, asma, alcoholismo, sangrado gastrointestinal activo o anterior, úlcera péptica activa, uso de tabaco. En pacientes con condiciones predisponentes para retención de líquidos: Función cardíaca comprometida, insuficiencia cardíaca congestiva, edema preexistente, hipertensión. En pacientes con alteraciones de la función hepática y renal (2,18,25).

Efectos secundarios:

Los siguientes efectos secundarios fueron seleccionados en base a su significancia clínica:

-Bronquitis, colitis, disnea, gastritis, gastroenteritis, sangrado gastrointestinal, síntomas de influenza, erupción cutánea, urticaria y vómitos (2,28,24).

## DIENTES INCLUIDOS, SU DESCRIPCIÓN Y TRATAMIENTO

Diente incluido:

Es aquel que no hace erupción por existir una barrera que impide su erupción, ya sea ésta mucosa, ósea o la interposición de otra pieza dental o alguna patología (14).

Causas de los dientes incluidos:

La explicación sobre el porqué ocurren dientes incluidos es necesaria, para que conociendo las causas se pueda prevenir esta patología en algunos casos. La evolución del hombre ha conducido a que los maxilares sean más pequeños que en la antigüedad, en tanto que la masa craneal ha aumentado su tamaño; sin embargo el número de dientes sigue siendo el mismo y aunque hay una tendencia evolutiva a la desaparición de algunas piezas dentales, más comúnmente los terceros molares y los incisivos laterales superiores, todavía la mayoría de personas desarrollan 32 piezas dentales.

Esto lleva a que muchas veces en maxilares pequeños no hay espacio para la totalidad de piezas dentales. Se cree que otra de las causas de que ahora los maxilares son más pequeños es que la alimentación es mucho más blanda que antiguamente, produciendo así poco estímulo para el desarrollo de huesos maxilares grandes. Otras causas llamadas locales son la irregularidad en la posición de los dientes adyacentes; la pérdida de espacio por la pérdida prematura de los dientes primarios o permanentes (14,18).

#### ESTUDIO PREOPERATORIO DEL TERCER MOLAR

El estudio preoperatorio del tercer molar mandibular es, a la vez, clínico y radiográfico. El estudio radiográfico es fundamental.

Angulación. Se compara el eje axial del tercer molar con el del segundo molar, la impactación podrá clasificarse como horizontal, mesioangular, vertical o disto angular (14,16).

## FACTORES A CONSIDERAR EN LA RADIOGRAFIA ANTES DE LA EXODONCIA QUIRÚRGICA DE UN TERCER MOLAR.

- Angulación
- Relación con la rama ascendente mandibular
- Profundidad de la impactación
- Ligamento periodontal
- Saco folicular

Profundidad de impactación. Es un factor muy importante a valorar.

Se mide en relación con el plano oclusal de los demás dientes mandibulares. Cuanto mayor sea la profundidad, mayor la dificultad.

Clasificación de winter . Mesioversión cuando el eje largo de la pieza esta hacia mesial (14,16,17).

Tercer Molar Inferior.

*Mesioangular.* En general, es el molar menos difícil de exodoncia. Después de hacer la osteotomía, se secciona la corona haciendo un corte longitudinal en sentido corono apical, que comienza en un punto intermedio de la superficie oclusal y se dirige hasta la furca en dientes con raíces divididas o hasta el punto mas apical posible si las raíces están fusionadas. Se extrae primero el segmento distal y luego el resto del molar, insertando un elevador por mesial y luxando el diente hacia distal(14,16,17).

#### COMPLICACIONES CAUSADAS POR PIEZAS DENTALES INCLUIDAS:

Relacionadas con infección: abscesos periocoronales, abscesos dentó alveolares crónicos y osteomielitis. Relacionadas con la presión que ejercen: caries en las piezas vecinas, reabsorción radicular de piezas vecinas, apiñamiento de incisivos y caninos por presión mesial crónica.

Relacionadas con el dolor: dolor local o referido. Dolor suave o severo, intermitente, constante o periódico (14).

## INCIDENCIA DE PIEZAS INCLUIDAS

El orden de frecuencia de las piezas dentales incluidas es el siguiente:

1. Terceros molares inferiores.
2. Terceros molares superiores.
3. Caninos superiores.
4. Premolares inferiores.
5. Premolares superiores.
6. Caninos inferiores.
7. Incisivos superiores.
8. Primeros y segundos molares inferiores.
9. Primeros y segundos molares superiores.
10. Incisivos inferiores.

Los dientes supernumerarios usualmente se encuentran incluidos.

## LOCALIZACIÓN POR RADIOGRAFIAS DE LAS PIEZAS INCLUIDAS

Es indispensable que previamente se tengan radiografías adecuadas de la pieza incluida en las que se vea completamente la misma y que permitan establecer su posición relativa en los maxilares y su relación con las piezas o estructuras vecinas (14).

Para los terceros molares, tanto superiores como inferiores basta tener unas buenas radiografías de tipo periapical, o una radiografía tipo panorámica, pues su abordaje es siempre por vía bucal.

## TÉCNICAS DE REMOCIÓN DE TERCEROS MOLARES INFERIORES:

Primero que todo hay que analizar en la radiografía del tercer molar su posición en el proceso alveolar en sentido bucal, lingual, mesial y distal; seguidamente la accesibilidad de la pieza incluida, su relación con la rama mandibular, su relación con el conducto dentario; número y forma de las raíces (14).

Se han establecido diversas formas de clasificar los terceros molares incluidos. Dificulta también la extracción la edad del paciente, pues luego de los 35 años el hueso es mucho más duro que en un adolescente o adulto joven. También es necesario considerar el grado de apertura bucal del paciente, grosor de los carrillos, si experimenta náuseas al introducirle instrumentos en la boca, grado de nerviosismo ante el tratamiento, etc (14).

#### ANESTESIA Y SEDACION:

Por lo común la cirugía de las piezas incluídas se hace bajo anestesia local, con o sin sedación. Las técnicas de bloqueo mandibular son generalmente las empleadas, ya sea esta la llamada de los tres pasos (anestesia del bucal largo, dentario inferior y lingual), o la técnica de Gow-Gates (del cuello del cóndilo). Con la primera se logra un poco de isquemia en el área a operar, de modo que es conveniente si empleamos la Gow-Gates el infiltrar el área en bucal del molar incluido (14).

Colgajos:

Para el tratamiento del tercer molar incluido se han diseñado diversidad de colgajos. El diseño de éste variará dependiendo de si la pieza está en bucal, central o lingual del maxilar inferior (14).

#### CONSIDERACIONES ESPECIALES SOBRE LA CIRUGÍA DE INCLUIDOS:

Un problema lo presentan las piezas con ápices dilacerados ya que es frecuente que los ápices se fracturen durante la extracción. En éstos casos debe prevalecer la prudencia en el juicio sobre su remoción o no. Las piezas incluidas son vitales, por ello no representan ningún problema el dejar un ápice en el paciente, lo que sucederá es que se forma hueso alrededor del mismo y éste quedará en su sitio sin causar ningún problema, tanto infeccioso, como doloroso o de otra índole. Claro está que esto no debe ser una excusa para dejarlos, pues si es posible removerlos sin hacer una exagerada remoción de hueso, pues debe hacerse.

Algunos operadores recurren para eliminar los ápices que han quedado a pulverizarlos con una fresa bajo irrigación, lo cual es un buen método si se hace con cuidado de no dañar estructuras vecinas.

La anterior observación es válida para cualquier extracción, sea simple o quirúrgica.

En los casos de exodoncia simple que se realice por problemas de necrosis pulpar o infecciones relacionadas, es imperativo remover los ápices fracturados. Una pregunta que se hace frecuentemente es ¿Cuántas piezas incluídas se pueden extraer en una sesión?. La respuesta es muy variable y depende de muchos factores. Un paciente sano, joven, puede ser sometido a cirugía de las cuatro terceros molares incluídos, siempre y cuando éstos no presenten mucha dificultad y se considere podrá terminarse el tratamiento en lapso de una hora a hora y media. Otro factor es la cantidad de anestésico local que se inyectará al paciente, la mayor cantidad que puede inyectarse a un paciente sano es de 8 a 10 cartuchos.

Cuando un paciente desea la extracción de solo dos terceros molares incluidos es preferible que estos sean los del mismo lado, dejando el otro totalmente sano para no dificultar la alimentación. El uso de anestesia general para la remoción de piezas incluídas está indicado en aquellos pacientes con deficiencias mentales o sumamente aprehensivos.

#### COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA DE PIEZAS INCLUIDAS

Todo acto quirúrgico conlleva riesgo de complicaciones, con el empleo de buena técnica se puede reducir al mínimo éstas. Las que se presentan mas frecuentemente son:

1. Parestesias postoperatorias: más comúnmente por daño al nervio lingual por un diseño inadecuado del colgajo. Otros nervios pueden ser dañados, ya sea por la inyección del anestésico o por el acto quirúrgico, éstos son los nervios dentario inferior, mentoniano o el infraorbitario.

2. Mala anestesia: la pieza más difícil de anestesiar satisfactoriamente es el tercer molar inferior. Hay que tener presente que en ésta área puede haber inervación accesoria por nervios provenientes del segundo arco del plexo cervical.

3. Desplazamiento de la pieza incluida hacia estructuras vecinas: el tercer molar superior puede ser desplazado en un intento de extracción hacia el seno maxilar o hacia la fosa pterigomaxilar. Si es proyectado al seno, se le debe extraer por un acceso en la fosa canina, como en una operación del seno. Si el desplazamiento es hacia la fosa pterigomaxilar es mejor dejarlo allí. Las piezas incluidas en el maxilar inferior pueden ser desplazadas hacia el piso de la boca, arriba o debajo de las inserciones del milohioideo. Esto ocurre más frecuentemente por el mal uso de cinceles y martillo quirúrgico. Estas piezas deben removerse haciendo una incisión directamente encima de donde se encuentren, cosa difícil que debe realizar solo un operador experimentado.

4. Alveolitis o alveolo seco: rara vez ocurre si se usa buena técnica, su tratamiento consiste en irrigación del alveolo con una solución salina o de clorhexidina, seguida de colocación de Alvogil o una gasita húmeda en eugenol. Este tratamiento se repite una vez por día mientras sea necesario, generalmente unas tres o cuatro veces.

5. Deglución de la pieza: ocurre casi siempre en pacientes que están muy acostados durante su intervención o en los tratados con anestesia general. Si va a parar al estómago el paciente lo expulsará con las heces en dos o tres días. El problema serio es cuando la pieza va a dar a los pulmones o al arco bronquial, esto se nota por la tos violenta que esto produce y la dificultad respiratoria del paciente. Si ha ocurrido esta complicación, el paciente debe ser hospitalizado y tratado por un cirujano de tórax para remover la pieza dental.

6. Fracturas óseas: durante el acto quirúrgico puede ocurrir fractura de la tuberosidad del reborde alveolar o del hueso maxilar. Esto se da más frecuentemente en mujeres, por tener huesos más pequeños y cuando las piezas incluidas son terceros molares inferiores en posición vertical baja.

7. La causa principal de esta complicación es mala técnica operatoria, aunque aún con todos los cuidados del caso, puede suceder inesperadamente. Su tratamiento compete al cirujano oral y maxilofacial.

8. Infecciones postoperatorias: por lo común no se recetan antibióticos a los pacientes luego de cirugía bucales y sin embargo son raros los casos de infecciones postoperatorias. Se tratan con todos los principios de una antibiótico terapia efectiva.

## INSTRUCCIONES POSTOPERATORIAS AL PACIENTE TRATADO DE CIRUGÍA DE PIEZAS INCLUIDAS:

Deben ser lo más claro y detallado posible, mejor si es por escrito. Las instrucciones deben tener indicaciones de cuándo debe quitarse las gasas, que puede comer, que tomar en caso de dolor o inflamación, si debe hacer reposo, si puede hacer ejercicios, instrucciones para prevenir el trismus, cómo hacer los enjuagues, si se puede bañar, rasurar, si puede fumar, si se puede bañar, etc.

algunas instrucciones podrá sonar ridículo que se le den al paciente, pero la experiencia ha demostrado que hay pacientes que si no se les dice claramente que es lo que van a experimentar y que hacer en el postoperatorio hacen cosas contraproducentes para la salud y la buena evolución quirúrgica.

Las suturas se retiran a los ocho días y para esas fechas, la mayoría de los pacientes ya están en franca recuperación.(18)

## OBJETIVO GENERAL

Evaluar y comparar la efectividad analgésica y antiinflamatoria (en base a dolor e inflamación) del Rofecoxib y el Diclofenaco Sódico, en procedimientos de cirugía de terceras molares inferiores incluídas en posición mesioangular, profundidad media, en la clínica de cirugía de la Facultad de Odontología de la Universidad San Carlos de Guatemala.

## OBJETIVOS ESPECIFICOS

Evaluar la efectividad analgésica y/o antiinflamatoria del Rofecoxib.

Evaluar la efectividad analgésica y/o antiinflamatoria del Diclofenaco Sódico.

Comparar los resultados obtenidos y determinar cual de los dos medicamentos es más efectivo como analgésico y/o antiinflamatorio.

## HIPOTESIS

El Rofecoxib, a dosis menores, en intervalos más largos entre las tomas, posee mejor efecto antiinflamatorio y analgésico comparado con el Diclofenáco Sódico en pacientes a quienes se les realiza cirugía de terceras molares inferiores incluida en posición mesioangular profundidad media.

## VARIABLE

Efecto analgésico y antiinflamatorio comparativo del Rofecoxib y  
Diclofenaco sódico.

## VARIABLES DEPENDIENTES

1. Dolor
2. Inflamación
3. Efectividad

## VARIABLES INDEPENDIENTES

1. Rofecoxib
2. Diclofenaco sódico

## DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DEPENDIENTES:

1. Dolor: Reacción de intensidad variable a estímulos nocivos, pueden variar desde leve, moderado, severo y la percepción se apoya en transmisión multisináptica desde el lugar del estímulo hasta el cerebro (5).
2. Inflamación: Respuesta protectora, caracterizada por vasodilatación local, aumento de la permeabilidad de los capilares, fuga de líquido intersticial (5,9).
3. Efectividad : estará medida según la rapidez que refiera el paciente el alivio de dolor y la disminución en la medición de inflamación (4).

## DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES:

1. Rofecoxib: Antiinflamatorio no esteroideo, inhibe COX 2 , con pocos o ningún efecto sobre mucosa gástrica. Dosis 50 mg el primer día y 25 mg cada 12 hrs. por vía oral, el segundo y tercer día.
2. Diclofenaco sódico: Antiinflamatorio no esteroideo, inhibe la ciclooxigenasa 1, produce irritación gástrica. Dosis 100 mg por vía oral el primer día y 50 mg cada 8 horas el segundo y tercer día.

Variable	Definición	Operacionalización
Dolor	Reacción de intensidad variable a estímulos nocivos, puede variar desde ausencia, leve, moderado, y severo y su percepción se apoya en transmisión multisináptica desde el lugar del estímulo hasta el cerebro.	Ausencia: no hay dolor Leve: dolor suave y tolerado Moderado: causa molestia pero es soportable. Severo: causa molestia y es difícil de soportar.
Inflamación	Aumento de volumen del tejido de revestimiento cutáneo o mucoso del área post-quirúrgica.	<b>Medidas en cms:</b> Medida facial de la parte más prominente de la Preauricula a la comisura labial.
Rofecoxib	Antiinflamatorio no esteroideo, y analgésico inhibidor de la COX1 y COX2.	<b>Dosis:</b> Tabletas de 50 mg, preoperatorio y post operatorio 25 mg. cada 12 horas.
Diclofenaco Sódico	Antiinflamatorio no esteroideo y analgésico inhibidor de la COX1.	<b>Dosis:</b> Tabletas de 100 mg, preoperatorio y post operatorio 50mg. cada 8- horas.
Efectividad del medicamento		Medicamento dado en menor dosis, Mayor tiempo entre tomas.

## PROCEDIMIENTO

Este estudio se realizó con la autorización de la Dirección de Clínicas, y Coordinación de la Disciplina de Cirugía (Área de Médico Quirúrgica). De la Facultad de Odontología de la universidad de san Carlos. La población de estudio fue de 30 pacientes los cuales fueron elegidos bajo los siguientes criterios de inclusión:

- Mayores de edad
- Ambos sexos.
- No embarazadas.
- Libres de cualquier enfermedad sistémica.
- Con diagnostico de tercera molar inferior en posición mesioangular, profundidad media y que iban a ser intervenidos quirúrgicamente en la clínica de cirugía de la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- A cada paciente se le indicó y consultó si quería participar en el estudio y se le hizo de su conocimiento, que en cualquier momento podía retirarse del mismo, que no iba a conocer el nombre del medicamento, pero que era de beneficio para el y que no iba a tener efectos secundarios o que estos serian mínimos (Anexos# 1).

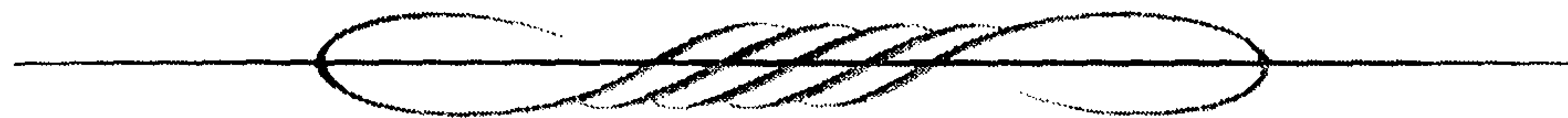
-La población de estudio (30 pacientes) se dividió en dos grupos de 15 cada uno: grupo "A" Diclofenaco Sódico y grupo "B" Rofecoxib, el medicamento se prescribió en la dosis y tiempo según indica la casa comercial; Diclofenaco Sódico pre-operatorio 100 mg., post-operatorio 50mg. cada 8 horas durante 24, 48 y 72 horas. Rofecoxib pre-operatorio 50 mg., y post operatorio 25 mg., cada 12 horas, durante 24, 48 y 72 horas.

El dolor se evaluó en base a lo que refería el paciente y con los criterios de ausencia, leve, moderado y severo, durante el pre y post-operatorio (24, 48 y 72 horas).

La inflamación se evaluó midiendo en centímetros con una cinta métrica desde la parte mas prominente de la preauricula (oreja) a la comisura labial, durante el pre y post-operatorio (24, 48 y 72 horas).

Con estos datos se procedió a llenar la boleta de recolección de datos, (Anexos # 2) así como a realizar la, presentación de cuadros, conclusiones y recomendaciones del estudio.

PRESENTACIÓN DE CUADROS  
Y  
ANÁLISIS DE RESULTADOS



CUADRO 1

EVALUACIÓN DE LA INFLAMACION EN CIRUGÍAS DE TERCERAS MOLARES INFERIORES INCLUIDAS EN POSICIÓN MESIOANGULAR, CON PROFUNDIDAD MEDIA, EN PACIENTES MEDICADOS DICLOFENACO SODICO Y ROFECOXIB, FACULTAD DE ODONTOLOGÍA, UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, febrero- marzo 2003

Medida en centímetros	Paciente No.	PREOPERATORIO	POSTOPERATORIO	24 HORAS	48 HORAS	72 HORAS
De cada PTE en Preoperatorio, post Operatorio inmediato 24,48, y 72 horas	1	10.50	11.50	11.00	10.70	10.60
	2	10.45	10.45	10.45	11.45	11.05
	3	11.00	12.60	12.60	12.40	12.30
	4	9.50	10.00	9.85	9.75	9.75
	5	10.00	10.00	10.25	10.25	10.15
	6	12.00	12.75	12.25	12.65	12.50
	7	11.50	11.50	11.65	11.60	11.55
	8	10.30	10.30	10.65	10.60	10.50
	9	12.00	12.60	11.00	12.30	12.10
	10	11.00	11.00	11.50	11.50	11.50
	11	10.00	10.50	10.50	10.50	10.30
	12	10.00	10.00	10.25	10.25	10.25
	13	9.50	10.00	9.25	9.50	9.50
	14	11.00	11.00	11.25	11.25	11.15
	15	11.00	11.00	11.25	11.25	11.15
<b>PROMEDIO</b>		10.65	11.01	10.91	11.06	10.96
Diferencia en cms			-0.36	0.10	-0.15	0.10
DICLOFENACO SODICO	1	11.20	11.60	11.60	11.40	11.20
	2	10.70	10.70	11.15	11.50	10.70
	3	11.00	11.00	11.30	11.20	11.10
	4	12.00	12.00	12.15	12.00	12.00
	5	11.50	11.50	11.85	11.85	11.75
	6	10.65	10.75	10.40	10.15	10.15
	7	10.00	10.25	10.35	10.25	10.00
	8	11.00	11.00	11.25	11.25	11.15
	9	10.50	10.85	11.65	10.65	10.50
	10	10.00	10.00	10.50	10.50	10.20
	11	10.00	10.10	10.10	10.00	10.00
	12	10.00	10.70	10.70	10.50	10.30
	13	11.00	11.00	10.00	10.50	11.40
	14	10.00	10.00	10.50	10.50	10.30
	15	10.15	10.40	10.40	10.20	10.10
<b>PROMEDIOS</b>		10.65	10.79	10.93	10.83	10.72
Diferencia en cms de preoperatorio, postoperatorio, 24, 48, y 72 horas			-0.14	-0.14	0.10	0.11
ROFECOXIB	1	11.20	11.60	11.60	11.40	11.20
	2	10.70	10.70	11.15	11.50	10.70
	3	11.00	11.00	11.30	11.20	11.10
	4	12.00	12.00	12.15	12.00	12.00
	5	11.50	11.50	11.85	11.85	11.75
	6	10.65	10.75	10.40	10.15	10.15
	7	10.00	10.25	10.35	10.25	10.00
	8	11.00	11.00	11.25	11.25	11.15
	9	10.50	10.85	11.65	10.65	10.50
	10	10.00	10.00	10.50	10.50	10.20
	11	10.00	10.10	10.10	10.00	10.00
	12	10.00	10.70	10.70	10.50	10.30
	13	11.00	11.00	10.00	10.50	11.40
	14	10.00	10.00	10.50	10.50	10.30
	15	10.15	10.40	10.40	10.20	10.10
<b>PROMEDIOS</b>		10.65	10.79	10.93	10.83	10.72
Diferencia en cms de preoperatorio, postoperatorio, 24, 48, y 72 horas			-0.14	-0.14	0.10	0.11

Fuente: Boletas de recolección de datos

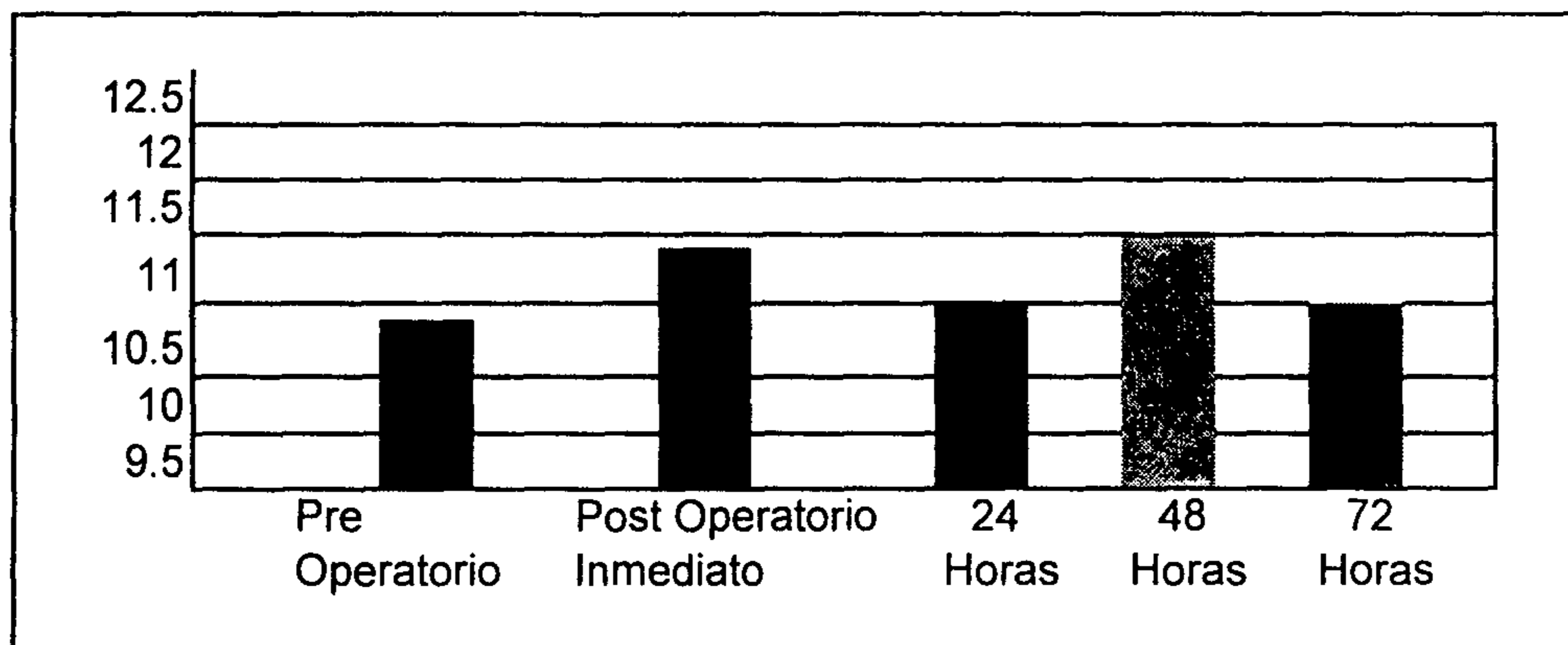
## ANALISIS CUADRO 1

Los medicamentos administrados, poseen efectos similares, por que la diferencia es mínima en el post operatorio, a las 24, 48, y 72 horas.

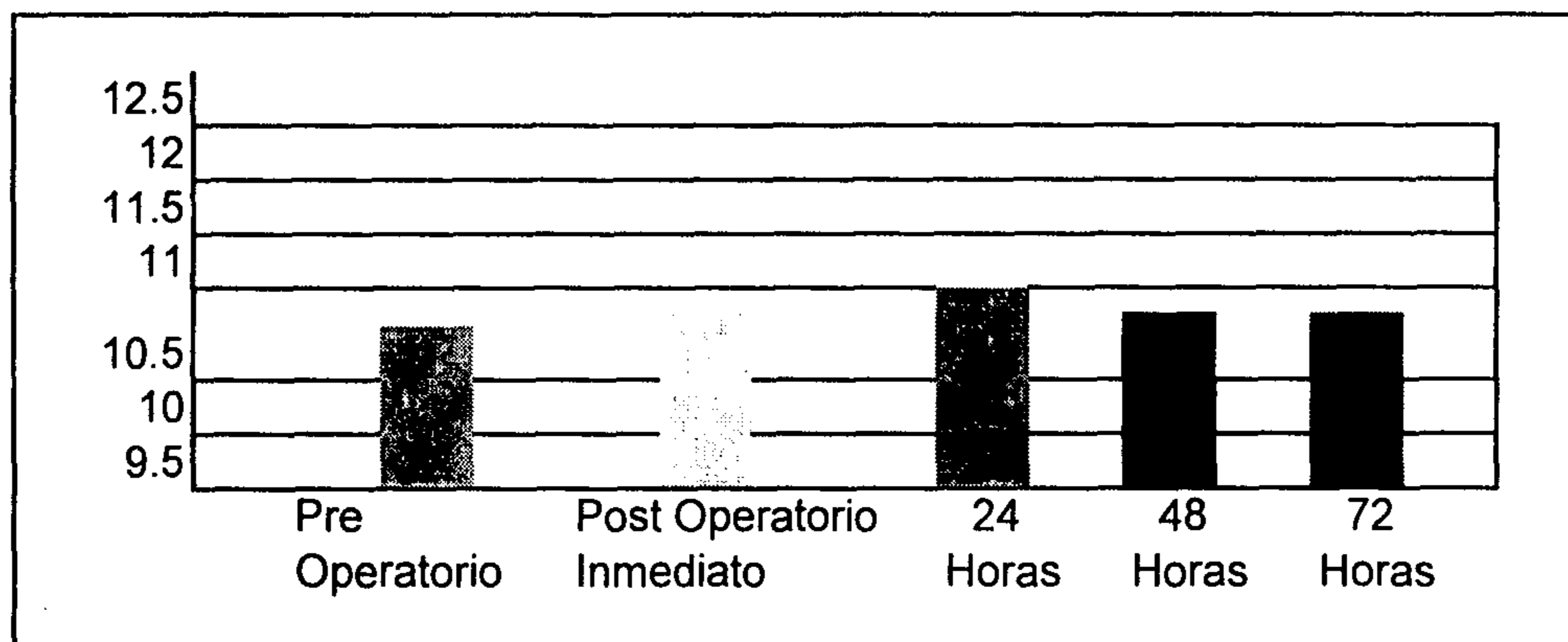
### GRAFICA 1

PROMEDIO DE MEDIDAS EN CENTIMETROS EN CIRUGIAS DE  
TERCEROS MOLARES INFERIORES INCLUIDAS EN POSICION  
MESOANGULAR TRATADOS CON ROFECOXIB Y DICLOFENACO SODICO  
EN LA FACULTAD DE ODONTOLOGIA  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

#### DICLOFENACO SODICO



#### ROFECOXIB



## GRAFICA 1

En base a los resultados se concluye que Rofecoxib Y Diclofenaco Sódico poseen efecto antiinflamatorio similar; la diferencia es mínima en el post operatorio, a las 24, 48, y 72 horas. En el post operatorio inmediato el Rofecoxib presenta menor medida en cms (10.79) que el diclofenaco Sódico (11.01), a las 24 horas la medida es similar en ambos 10.91 y 10.93 respectivamente, siendo a las 48 horas para el Rofecoxib 10.83, y 11.06 para el Diclofenaco Sódico, siendo la mayor diferencia a las 72 horas (10.72) para el rofecoxib y (11.96) para el Diclofenaco Sódico. El Rofecoxib presenta actividad antiinflamatoria sostenida durante las 4 evaluaciones en tanto diclofenaco disminuye su actividad antiinflamatoria a partir de las 72 horas.

## CUADRO 2

DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DE PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍAS  
DE TERCEROS MOLARES INFERIORES INCLUIDAS EN POSICIÓN  
MESIOANGULAR PROFUNDIDAD MEDIA, TRATADOS CON DICLOFENACO  
SODICO Y ROFECOXIB EN LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA FEBRERO , MARZO 2003

Post- Operatorio	DICLOFENACO SODICO				ROFECOXIB			
	Ausencia de dolor	Leve	Moderado	Severo	Ausencia de dolor	Leve	Moderado	Severo
<b>24 horas</b>	0%	27%	60%	13%	13%	53%	33%	0%
<b>48 horas</b>	0%	67%	33%	0%	20%	67%	13%	0%
<b>72 horas</b>	13%	73%	13%	0%	47%	53%	0%	0%

Boleta de recolección de datos

En este cuadro puede verse que la presencia o ausencia de dolor varía en cuanto a porcentaje para cada medicamento. Con el uso del Diclofenaco Sódico, a las 24 horas el 60% de pacientes presento dolor moderado, a las 48 horas el 67% lo presentó leve y a las 72 horas el 73% presento dolor leve.

Con el uso del Rofecoxib, el dolor de intensidad leve, se presento en 53% de pacientes a las 24 horas, 67% a las 48 horas, 53% a las 72 horas, mientras que el 47% , de pacientes que recibieron Rofecoxib no refirió dolor a las 72 horas post operatorio.

Para el Rofecoxib los porcentajes mayores corresponden al dolor leve en sus 3 evaluaciones ( 24, 48, y 72 horas ) post operatorio.

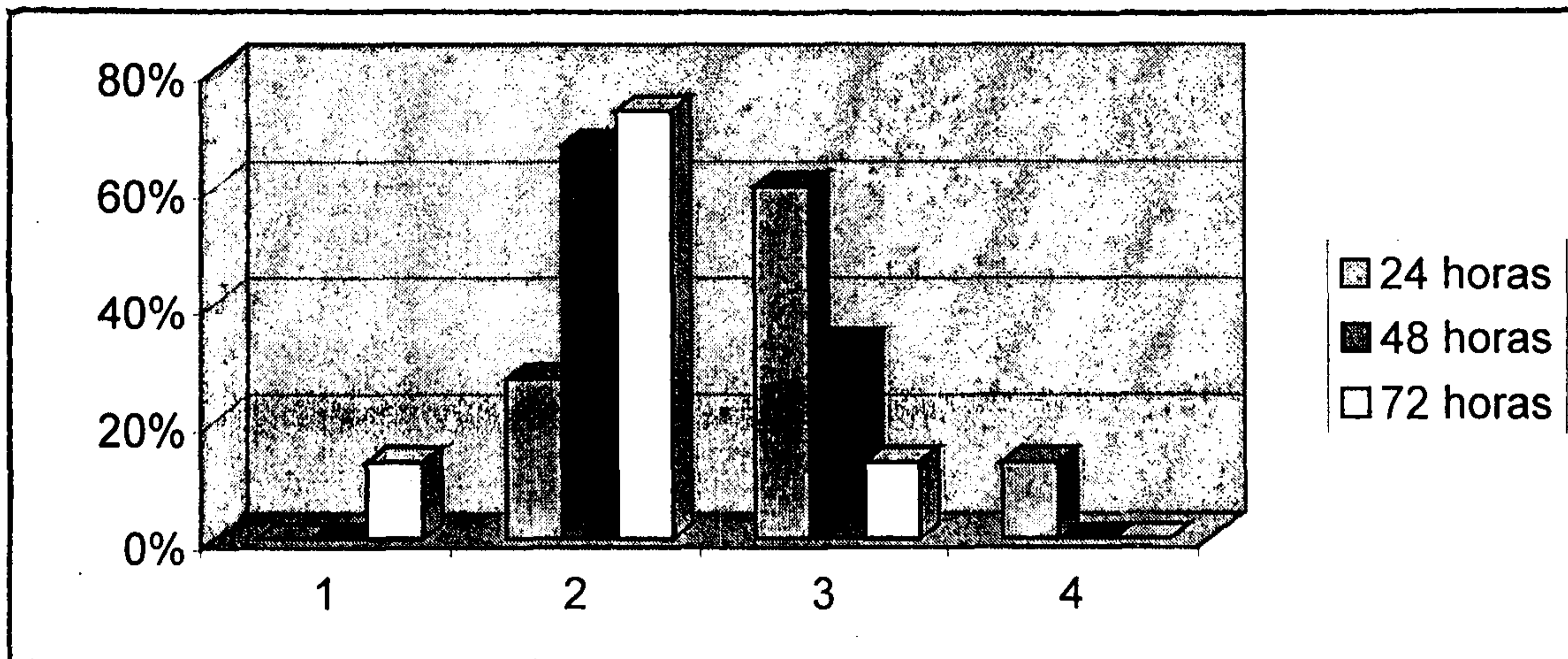
Donde se marca la diferencia entre ambos es que un mayor porcentaje del paciente tenia ausencia del dolor a las 24, 48 y 72 horas, para el Rofecoxib ( 13%, 20%, Y 47% respectivamente ) mientras que para el diclofenaco Sódico, solamente dos pacientes (13% ) refirió ausencia de dolor y esto fue a las 72 horas postoperatorio.

Otro aspecto importante es que los pacientes tratados con Rofecoxib no refirieron dolor severo en ninguna de las evaluaciones en tanto que el 13 % de pacientes tratados con Diclofenaco Sódico refirió dolor severo a las 24 horas post operatorio.

## GRAFICA 2

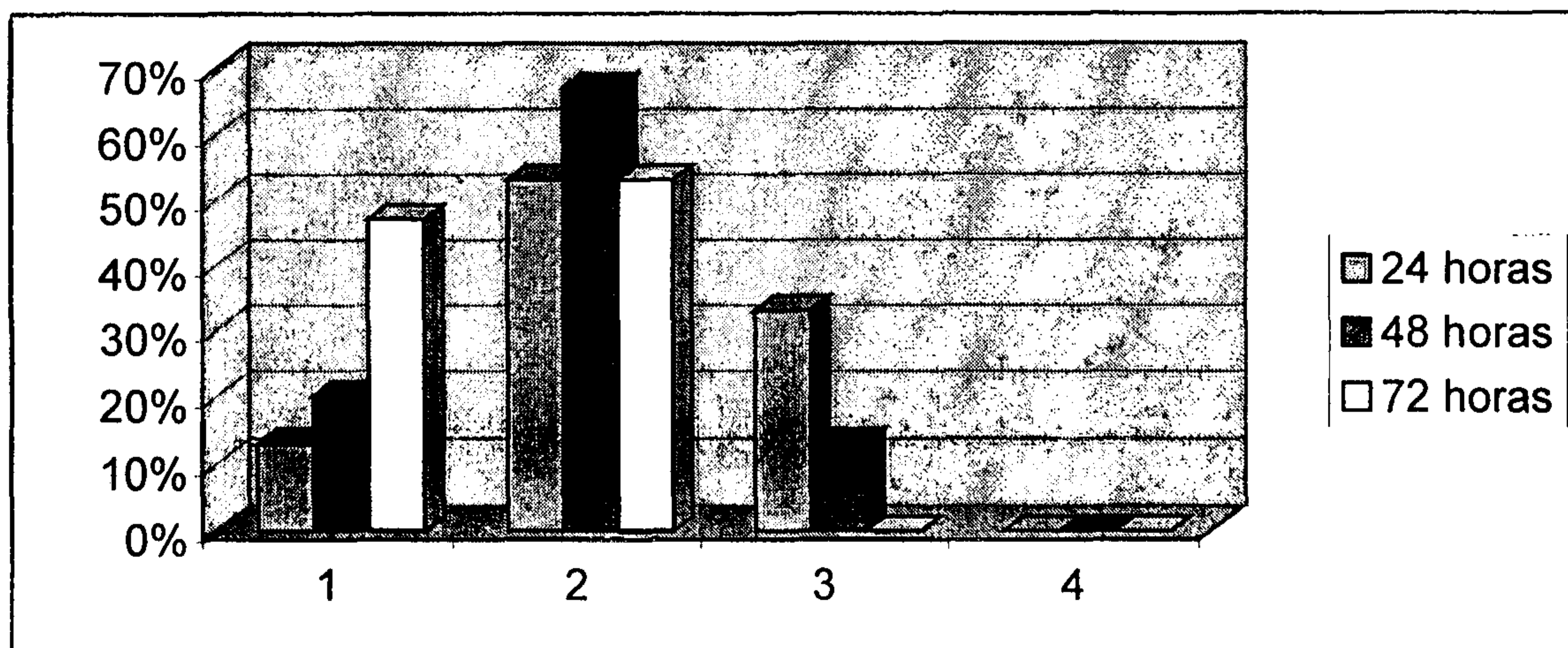
EVALUACIÓN DEL DOLOR EN CIRUGÍAS DE TERCEROS MOLARES INFERIORES INCLUIDAS EN POSICIÓN MESIOANGULAR PROFUNDIDAD MEDIA, TRATADOS CON DICLOFENACO SODICO Y ROFECOXIB EN LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, 2003

### DICLOFENACO SODICO



1- Ausencia de dolor 2.- Leve 3.- Moderado 4. Severo

### ROFECOXIB



### CUADRO 3

EVALUACIÓN DEL DOLOR EN CIRUGÍAS DE TERCEROS MOLARES  
 INFERIORES INCLUIDAS EN POSICIÓN MESIOANGULAR CON  
 PROFUNDIDAD MEDIA, EN PACIENTES MEDICADOS CON  
 DICLOFENACO SODICO Y ROFECOXIB EN LA FACULTAD DE DONTOLOGÍA  
 UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, 2003

	DICLOFENACO SODICO				ROFECOXIB			
	Ausencia de dolor	Leve	Moderado	Severo	Ausencia de dolor	Leve	Moderado	Severo
24 horas	0	4	9	2	2	8	5	0
48 horas	0	10	5	0	3	10	2	0
72 horas	2	11	2	0	7	8	0	0

Número de pacientes en cada categoría

Fuente: Boleta de recolección de datos

Análisis del cuadro:

El Rofecoxib presenta una efectividad analgésica levemente mayor a menor dosis e intervalos mas largos entre tomas que el Diclofenaco Sódico.

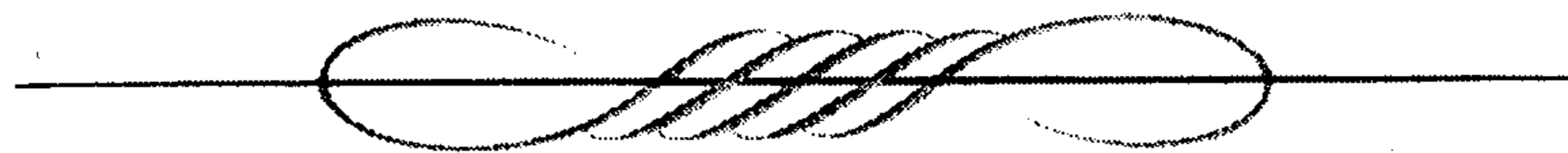
## CONCLUSIONES

1. Los dos medicamentos evaluados presentan actividad inflamatoria similar. Aunque el Rofecoxib tiene efectividad sostenida hasta las 72 horas
2. El Rofecoxib presenta una efectividad analgésica levemente mayor que el Diclofenaco Sódico, a menor dosis e intervalos mas largos entre tomas.
3. Ambos medicamentos presentan buena efectividad en cuanto al control de inflamación y dolor.

## RECOMENDACIONES

- 1- Se sugiere premedicar antes de realizar cualquier tratamiento quirúrgico debido a la concentración máxima del medicamento se alcanza entre la primera y segunda hora después de ingerido el mismo. Por lo que la distribución del mismo, en el área continua en el torrente sanguíneo, y produce anticipadamente la inhibición de prostaglandinas y cox2, metabolitos implicados en la inflamación y dolor. Para así evitar complicaciones posteriores como lo sería inflamación y dolor.
- 2- Pre medicar con menor dosis e intervalos de tomas mas largos siempre y cuando se mantenga la efectividad, ya que esto provoca menos efectos secundarios por el medicamento.
- 3- Se sugiere realizar estudios comparativos entre otros analgésicos y antiinflamatorios por que será de beneficio para la población y el gremio odontológico en general.

# ANEXOS



## AUTORIZACIÓN PARA SER INCLUIDO EN EL ESTUDIO

Por éste medio yo \_\_\_\_\_, autorizo a la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala, para que me incluya en el estudio acerca de la comparación de algunos medicamentos para disminuir la inflamación y el dolor en pacientes tratados de cirugía de terceras molares inferiores, a sabiendas que es para el bien de nosotros, los pacientes; por lo cual firmo la presente nota.

f. \_\_\_\_\_

EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN SOBRE LA EFICACIA (CONTROL DEL DOLOR E INFLAMACION POST OPERATORIA) DEL ROFECOXIB Y EL DICLOFENACO SODICO EN PROCEDIMIENTO DE TERCERAS MOLARES INFERIORES INCLUIDAS EN POSICIÓN MESIOANGULAR, PROFUNDIDAD MEDIA, EN PACIENTES QUE SON INTERVENIDOS EN LA CLINICA DE CIRUGÍA DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

CUESTIONARIO

DATOS GENERALES

NOMBRE: \_\_\_\_\_

DIRECCIÓN: \_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_

Ocupación \_\_\_\_\_

Familiar más cercano que lo acompañe: \_\_\_\_\_

HISTORIA MEDICA ANTERIOR:

Hospitalizaciones en últimos 2 años: \_\_\_\_\_

Toma algún medicamento? \_\_\_\_\_

Alérgico a algún medicamento? \_\_\_\_\_

Enfermedades sistémicas \_\_\_\_\_

Ha comido en las últimas 4 horas: \_\_\_\_\_

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

# Tablas de mediciones

## CUESTIONARIO

1) Ha sentido dolor después de la cirugía?

### DOLOR

NO DOLOR	LEVE	MODERADO	SEVERO
24h. 48h. 72h.	24h. 48h. 72h.	24h. 48h. 72h.	24h. 48h. 72h.

### INFLAMACION

PREOP	POSTOP	24h.POSTOP	48h.POSTOP	72h.POSTOP
D I	D I	D I	D I	D I

### Medidas en Centímetros

D Derecho  
I Izquierdo

La intensidad del dolor es?

Puntaje

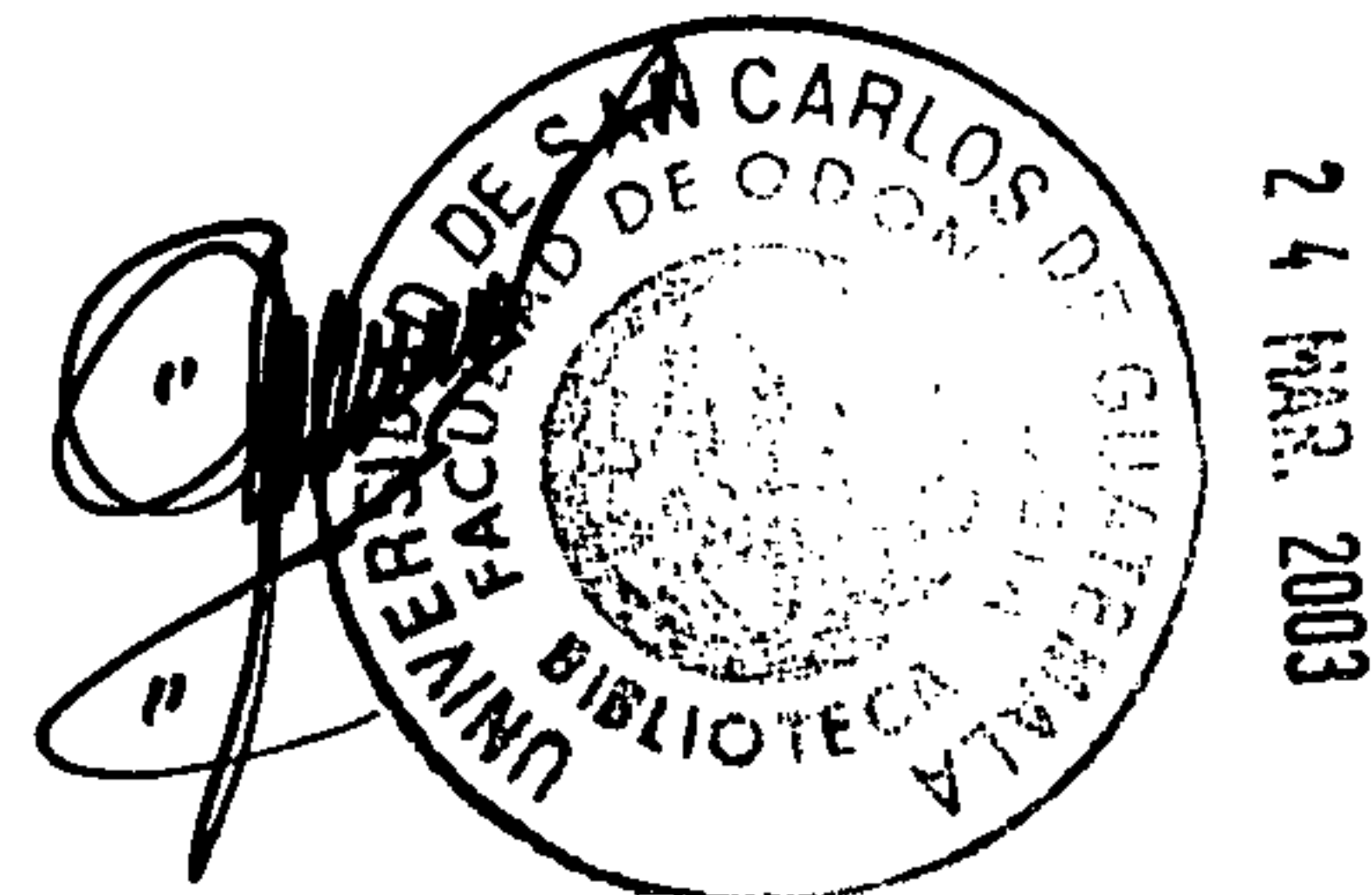
LEVE	1
MODERADO	2
SEVERO	3

## Instructivos para llenado de la boleta de la recolección de datos

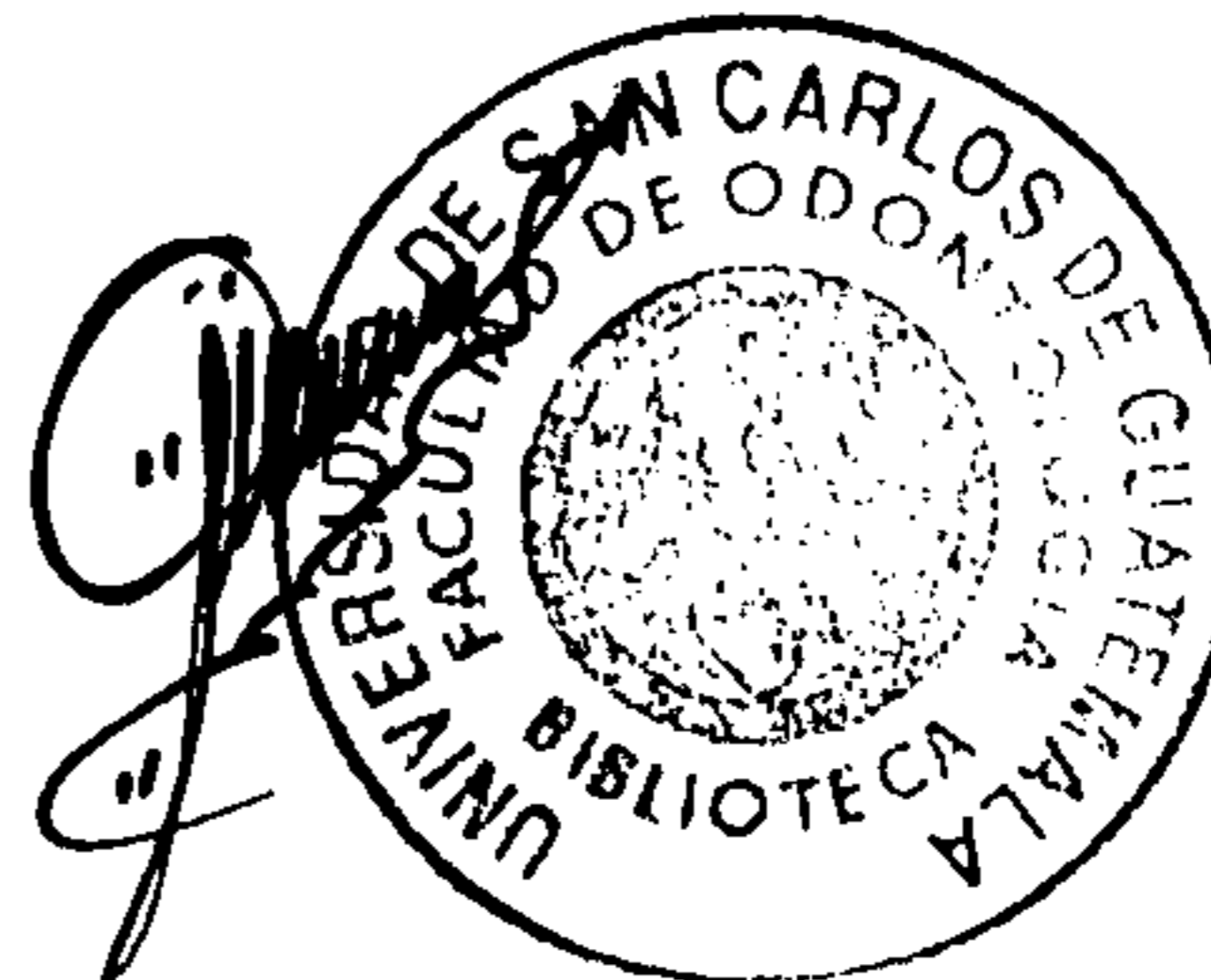
1. Se anotó datos generales del paciente, nombre completo (nombre y apellido), dirección domiciliaria, teléfono, edad (en años), sexo, ocupación y familiar mas cercano que le acompañaba.
2. Historia Medica Anterior: se anotó en la boleta la respuesta indicada por el paciente.
3. Se anota en el cuestionario con una x cual medicamento se esta proporcionando al paciente si es A (diclofenaco sódico) o B (rofecoxib),
4. La tabla de medición se lleno en base a la evaluación de dolor e inflamación.

## BIBLIOGRAFÍA

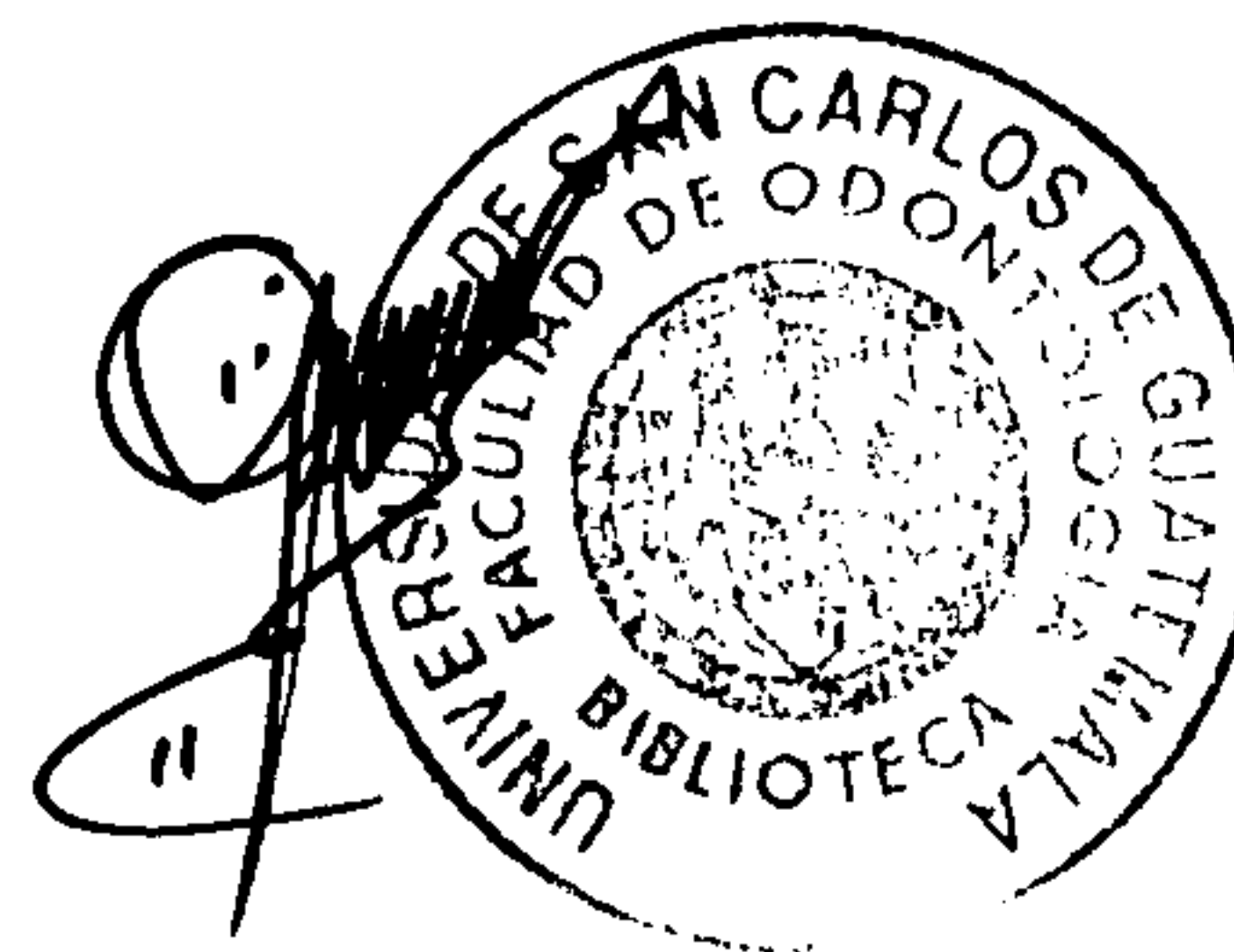
1. Bioquímica de Harper / Robert K. Murray ... [et al.] ; trad. por Ma. del Rosario Carsolio P.-- 11ª ed.-- México : Editorial El Manual Moderno, 1992.-- 740 p.
2. Bombardier C., Laine y A. Reicin... [et al.]-- Comparisson of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis.-- New England Journal of Medecine. (343) : 1520-1528, Nov.-- 2000.
3. Cawson, R. A.-- Farmacología odontológica / R. A. Cawson R. G. Spector ; trad. por Octavio Gómez Dantés.-- 3ª ed.-- México ; Editorial El Manual Moderno, 1984.-- 372 p.
4. Ciancio, Sebastián.-- Farmacología clínica para odontólogos / Sebastián Ciancio, Priscilla C. Bourgault ; trad. por Jorge Orizaga Samperio.-- 3ª ed.-- México : Editorial El Manual Moderno, 1990.-- 474 p.
5. Diccionario Enciclopédico Ilustrado de la Lengua Española.-- Barcelona : Editorial Ramón Sopena, 1968.-- Vol. 3, 3120p.
6. Dien Pham Huy.-- Farmacología odontológica / Dien Pham Huy, Bernard Rouveix ; trad. por María Pié Juste.-- Barcelona : Masson, 1994.-- pp. 3-63.
7. Donelly, M. T., C. J. Hawkey. COX-II inhibitors a new generation of safers NSAIDs?-- Aliment Pharmacol Ther.-- (11) : 227-236, 1997.



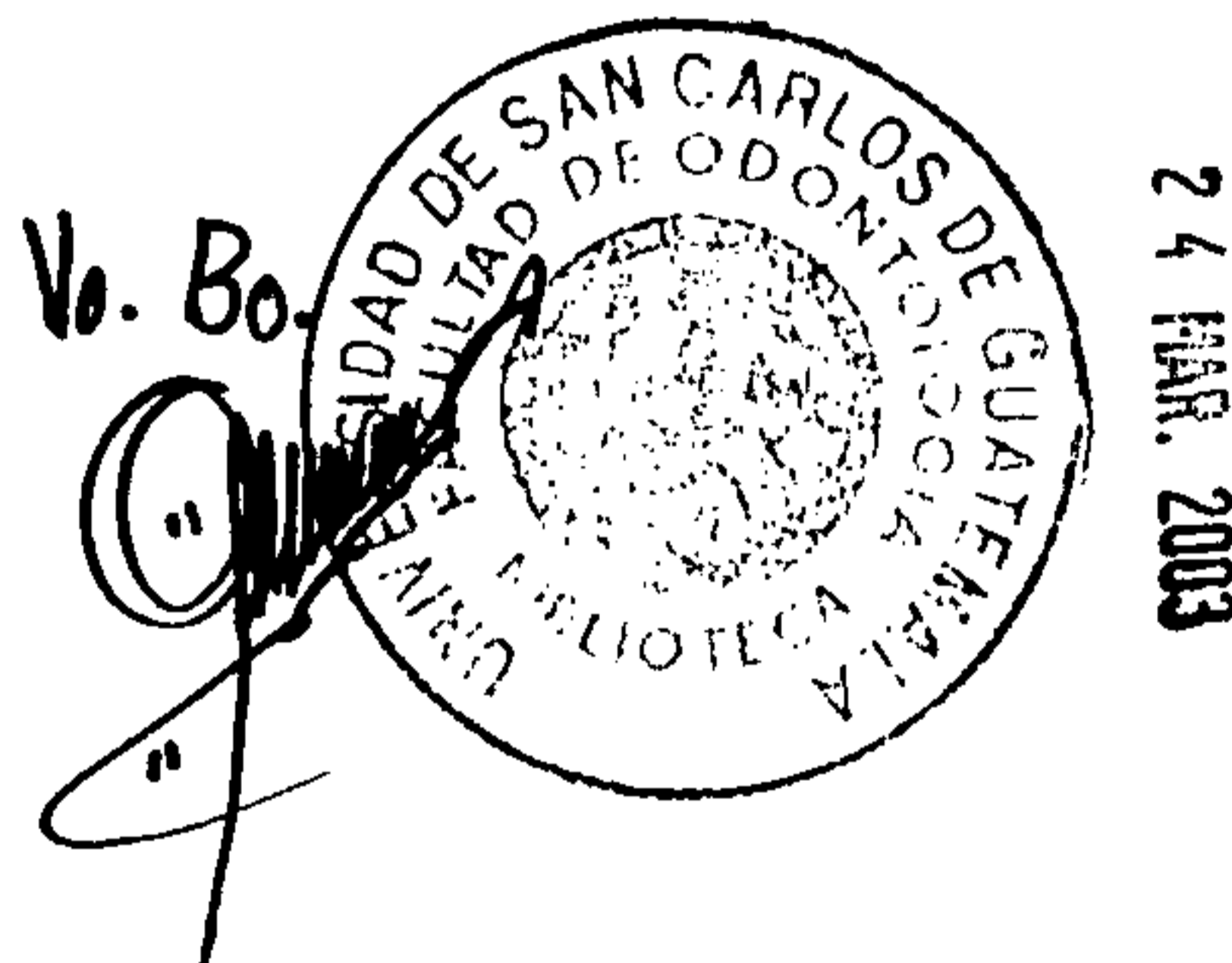
8. Enciclopedia Autodidáctica Océano.-- Barcelona : Editorial Océano.-- 1987.-- Vol. 3, pp. 1249-1251.
  
9. Goodman & Gilman .-- Las bases farmacológicas de la terapéutica / Joel G. Hardman... [et al], Editores ; trad. por José Rafael Blengio Pinto, Bernardo Rivera Muñoz, Santiago Sapina Renord.-- 9ª ed.-- México : McGraw-Hill Interamericana.-- 1996.-- Vol. I-II, pp. 785-1041, 1389.
  
10. Garnier, M.-- Diccionario de términos médicos.-- 20ª ed.-- México : Interamericana, 1991.-- pp. 270-279, 385,785.
  
11. Guyton, Arthur.-- Tratado de fisiología médica / Arthur Guyton ; trad. por Federico Gago Badenas.-- 8ª ed.-- España : Interamericana McGraw-Hill, 1992.-- 1063 p.
  
12. Habal, M. B.-- Prevention of pos-operative facial edema with antiinflammatory after facial surgery.-- En Aesthetic plast surgery. 9 (1) : 10-15, Octubre 1995.
  
13. Harrison : principios de medicina interna / Eugene Braunwald... [et al.], Editores ; trad. por José Dante Amato Martínez.-- 7ª ed.-- México : Interamericana McGraw-Hill, 1989.-- Vol. 1, 1591 p.
  
14. Herrera Monteagudo, Bernal.-- Tratamiento quirúrgico de las piezas dentales incluídas.-- Universidad de San Carlos, Facultad de Odontología, Área Médico Quirúrgica.-- Guatemala, 1998.-- pp. 21.




15. Katzung, Bertram.-- Farmacología básica y clínica / Bertram Katzung ; trad. por María del Rosario Carsolio Pacheco.-- México : Editorial El Manual Moderno, 1991.-- 922 p.
16. Kruger, Gustav O.-- Cirugía oral y maxilofacial / Gustav O Kruger.-- trad. por Roberto Jorge Porter.-- 5ª ed.-- México : Editorial Médica Panamericana, 1986.-- pp. 81-87, 91.
17. Laskin, Daniel.-- Cirugía bucal y maxilofacial / Daniel Laskin.-- trad. por Mario A. Marino.-- Buenos Aires Argentina : Editorial Médica Panamericana.-- 1998.-- pp. 58-59, 70-73.
18. Malstrom, S. Kotey... [et al.]. Comparison of rofecoxib and celecoxib two ciclooxigenase-inhibitors, in postoperative dental pain : a randomized placebo-and comparator-controlled clinical trial. 21 (10) : 1653-1663.
19. Neidle, E. A.-- pharmacology and therapeutics for dentistry.-- 4a ed.-- St. Louis Missouri, United States of America, 1996.-- pp. 542-545.
20. Quezada Vargas, O.-- Emergencias médicas / O. Quezada Vargas.-- 2ª ed.-- Costa Rica : Nueva Editorial Interamericana, 1997.-- Vol. 1, pp 33.
21. Robbins, Stanley.-- Patología estructural y funcional / Stanley L. Robbins, Ramzi S. Cotran, Vinay Kumar ; trad. por Isabel Álvarez Bateriola.-- 4ª ed.-- Barcelona : Interamericana, McGraw-Hill, 1990.-- Vol. 1, 739 p.



22. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de odontología, Departamento de Educación Odontológica.-- Estructura del protocolo de investigación.-- Guatemala , 1995.-- pp. 3-5.
23. Valdeavellano Pinot, Roberto.-- Dolor facial.-- Guatemala : Editorial Universitaria, 1994.-- 205 p. (Colección Editorial Universitaria Vol. No. 90).
24. Vane, J. R., R. M. Botting. Mechanism of action of antiinflammatory drugs. Scandinavian Journal of Rheumatology. 25 : 9-21, supl 102, 1996.
25. Wiseman, E. H.-- Pharmacologic studies with a new class of non esteroideal antiinflammatory agents.- - Am Med . 1 (6) : 2-8, mayo, 1992.



El contenido de esta Tesis es única y exclusiva responsabilidad del autor



ANA LUCIA GAMBA SUAREZ

**ANA LUCIA GAMBA SUAREZ**  
Sustentante de tesis

**DR ESTUARDO VAIDEZ GUZMÁN**  
Asesor de tesis

**DR. ARTURO PEÑA ARIAS**  
Asesor de tesis

**DRA. DORA KING DE GARCIA**  
Revisor de tesis  
Comisión de tesis

**DR. LUIS BARILLAS VASQUEZ**  
Revisor de tesis  
Comisión de tesis



IMPRIMÁSE:



**DR. OTTO RAÚL TORRES BOLAÑOS**  
Secretario