

# Eficacia analgésica de la combinación de clonixinato de lisina y diclofenaco *versus* ibuprofeno o ketorolaco después de la extracción del tercer molar mandibular impactado. Estudio piloto.

*Analgesic efficacy of a lysine clonixinate and diclofenac mixture compared to ibuprofen or ketorolac after impacted third molar extraction. A pilot study.*

José Pérez-Urizar,\* Amaury de Jesús Pozos-Guillén,\*\* Ricardo Martínez-Rider,\*\*  
Irma Torres-Roque,\*\*\* Graciela Aguilera-Suárez,\*\*\*\* Miguel Gómez-Sánchez\*\*\*\*

## RESUMEN

**Introducción:** En la práctica odontológica es frecuente el tratamiento farmacológico con analgésicos para mitigar el dolor después de un procedimiento quirúrgico. El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia analgésica, antiinflamatoria, control de trismus y tolerabilidad de la combinación de clonixinato de lisina y diclofenaco *versus* ibuprofeno o ketorolaco después de la extracción de un tercer molar mandibular impactado. **Material y métodos:** Se realizó un estudio piloto, doble ciego de grupos paralelos y dosis múltiple. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tres grupos: grupo A, ibuprofeno, 600 mg oral; grupo B, diclofenaco, 250 mg + 50 mg oral, y grupo C, ketorolaco, 10 mg oral. Se evaluó intensidad y alivio de dolor, inflamación, trismus y tolerabilidad. **Resultados:** A las 24 y 72 horas, el alivio del dolor en el grupo tratado con diclofenaco fue superior al mostrado por el grupo tratado con ibuprofeno, y superior a ketorolaco a las 72 horas. El 66% de los pacientes tratados con ibuprofeno a partir de las 48 horas del postoperatorio y el 16% de pacientes con ketorolaco a las 72 horas, requirieron medicación de rescate y ningún paciente del grupo diclofenaco lo requirió. Los porcentajes de inflamación fueron menores en el grupo de diclofenaco. Los resultados de trismus fueron similares entre los grupos. **Conclusiones:** La eficacia analgésica de la combinación diclofenaco es superior a la producida por la dosis estándar de ibuprofeno y al menos equivalente a la producida por ketorolaco para el tratamiento del dolor postoperatorio producido por la extracción del tercer molar mandibular impactado.

**Palabras clave:** Dolor dental, analgesia, clonixinato de lisina, diclofenaco, ibuprofeno, ketorolaco, tercer molar.

## ABSTRACT

**Introduction:** It is common in dental practice to use an analgesic-based drug treatment in order to reduce the pain in patients that have undergone surgical procedures. The aim of this study is to compare the analgesic and anti-inflammatory efficacy, trismus control, and tolerability of a lysine clonixinate + diclofenac mixture as opposed to ibuprofen or ketorolac following impacted third molar extraction. **Material and methods:** A double-blind, multiple-dose pilot study of parallel groups was carried out. Patients were randomized into three groups: Group A, ibuprofen, 600 mg orally; Group B: diclofenac, 250 mg + 50 mg orally, and Group C: ketorolac, 10 mg orally. Intensity of pain, pain relief, inflammation, trismus, and tolerability were evaluated. **Results:** At 24 and 72 hours, pain relief in the diclofenac group was greater compared with the ibuprofen group and greater than ketorolac at 72 hours. Sixty-six percent of the patients treated with ibuprofen at 48 hours following surgery and 16% of those treated with ketorolac at 72 hours required relief medication, whereas no patients in the diclofenac group did. Inflammation rates were lower in the diclofenac group. Trismus was similar among the groups. **Conclusions:** The analgesic efficacy of the diclofenac mixture is greater than that produced by the standard dose of ibuprofen and at least equal to that produced by ketorolac in the treatment of postoperative pain following impacted third molar extraction.

**Key words:** Dental pain, analgesia, lysine clonixinate, diclofenac, ibuprofen, ketorolac, third molar.

## www.medigraphic.org.mx INTRODUCCIÓN

\* Departamento de Farmacología. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. San Luis Potosí, México.

\*\* Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial. Facultad de Estomatología, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. San Luis Potosí, México.

\*\*\* Dixpertia Investigación Biofarmacéutica y Farmacológica S.C. San Luis Potosí, México.

\*\*\*\* Investigación y desarrollo. Farmacéuticos Rayere, S.A., D.F., México.

Recibido: Septiembre 2012. Aceptado para publicación: Febrero 2013.

La cirugía de tercer molar es el procedimiento más realizado por cirujanos orales y maxilofaciales y es un modelo de dolor usado con frecuencia para evaluar la eficacia de analgésicos para el alivio de dolor dental agudo.<sup>1</sup> El dolor asociado a la remoción quirúrgica de

un tercer molar va de moderado a severo, desarrollándose con mayor intensidad durante las primeras 24 horas después de la cirugía con picos de dolor entre las primeras seis a ocho horas cuando se usa un anestésico local convencional.<sup>2</sup> La terapia analgésica utilizada para el alivio de dolor, inflamación y trismus asociados a la extracción del tercer molar ha sido muy variada; destacando el uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINE) y algunos opioides.<sup>3-6</sup> El enfoque de combinación de analgésicos (analgesia balanceada) actuando en diferentes niveles (periférico y central), con distintos mecanismos de acción, diferente tiempo de inicio y duración de efecto y quizás por distintas vías de administración, componen el nuevo arsenal terapéutico que promete proporcionar un mejor alivio del dolor con menos efectos colaterales y una reducción en el tiempo de recuperación.<sup>7</sup> La mayoría de la información sobre la eficacia y seguridad de los analgésicos en el manejo del dolor postoperatorio se ha obtenido principalmente con diseños de estudio de dosis única;<sup>8</sup> sin embargo, muchos de los pacientes necesitan tomar analgésicos durante varios días después del procedimiento quirúrgico, por lo que se ha propuesto el uso de diseños de dosis múltiples.<sup>9-11</sup>

Sobre la combinación de clonixinato de lisina (CL) con un AINE tradicional como el diclofenaco (D), no existen descripciones en la literatura acerca de su uso clínico. El CL es clasificado como un AINE, el cual pertenece a la familia de los analgésicos no salicílicos y al subgrupo de los derivados antranílicos. Su eficacia farmacológica es reconocida para el tratamiento de síndromes dolorosos, de moderados a severos, como cefaleas, dolores musculares, articulares y dentales, dismenorrea, dolores postraumáticos o postquirúrgicos e incluso en el tratamiento de migraña.<sup>12-14</sup> El diclofenaco también es clasificado como un AINE que pertenece a la familia de los fenilacéticos con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas.<sup>15</sup> Es un inhibidor relativamente no selectivo de la COX e inhibe las funciones de la lipooxigenasa, por lo que reduce la formación de leucotrienos e inhibe la producción de la enzima fosfolipasa A2, lo que explica su acción antiinflamatoria.<sup>16-18</sup> El D ha mostrado actividad analgésica en diferentes modelos de dolor agudo, incluyendo dolor dental postquirúrgico.<sup>3,19-23</sup>

El presente estudio piloto fue diseñado para comparar la eficacia analgésica, antiinflamatoria, control de trismus y tolerabilidad de la combinación de clonixinato de lisina y diclofenaco (CLD) oral versus ibuprofeno (IBU) o ketorolaco (KT), después de la extracción de un tercer molar

mandibular impactado. La hipótesis de investigación fue que el CLD administrado en combinación y en dosis múltiples, produce una analgesia postoperatoria más eficaz que IBU o KT.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio piloto, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y dosis múltiple en la Clínica de Cirugía Maxilofacial de la Facultad de Estomatología de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México; siguiendo la normatividad mexicana en materia de la práctica odontológica según la NOM-013-SSA2-1994 (Prevención y control de enfermedades bucales), así como los lineamientos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.<sup>24</sup> El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Institución. Cada paciente aceptó y firmó el consentimiento informado escrito. Los criterios de selección fueron los siguientes: edad de 18 a 25 años, cualquier género, sin enfermedades sistémicas, diagnóstico tanto clínico como radiológico de un tercer molar mandibular impactado, ausencia de dolor el día de la cirugía y dificultad de extracción grado I o II. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: uso de analgésicos 24 horas antes del procedimiento quirúrgico, historia de desórdenes convulsivos, embarazo o lactancia, uso de anticonceptivos orales, hipersensibilidad conocida a los medicamentos del estudio.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos, usando una serie de números aleatorios generados por computadora, cada grupo con seis pacientes, éstos fueron: grupo A, tratamiento estándar, IBU 600 mg oral; grupo B, tratamiento de prueba, CLD 250 mg + 50 mg oral, y Grupo C, control positivo, KT 10 mg oral en los tres casos cada ocho horas durante cuatro días. La terapia comenzó inmediatamente después de terminado el procedimiento quirúrgico. Ni los pacientes, ni el evaluador que efectuó las mediciones de dolor, inflamación y trismos supieron a qué grupo pertenecían.

Todos los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por el mismo cirujano maxilofacial y las evaluaciones fueron ejecutadas por un investigador independiente. Se realizó el bloqueo del nervio dentario inferior, bucal y lingual mediante anestesia local con dos carpules de 1.8 mL de articaína al 4% con 1:100,000 de epinefrina (Medicaine, Septodont, Francia). Una vez obtenido el efecto anestésico, se inició la cirugía realizando un colgajo mucoperióstico haciendo una incisión distal al segundo molar a lo largo del borde anterior de la rama de la mandíbula. Este colgajo fue usado posteriormente para

cerrar la herida quirúrgica, suturando con seda negra 4-0. La dificultad del procedimiento quirúrgico fue evaluada según la escala modificada de Parant: grado I, extracción con fórceps y elevadores y grado II, extracción por osteotomía. En todos los casos fue evaluada la duración de la cirugía (desde la incisión hasta el último punto de sutura). En cada paciente fue extraído un tercer molar mandibular impactado parcialmente incluido en hueso.

Para evaluar el efecto analgésico se emplearon dos tipos de evaluaciones, una de la intensidad del dolor y otra de alivio del dolor percibido por el paciente, empleando en ambos casos la Escala Visual Análoga (EVA) de 0 (no dolor) a 100 milímetros (mm) (máximo dolor). Estas dos evaluaciones se aplicaron a los 15 minutos y cada hora hasta las seis horas del postoperatorio en la clínica. Los pacientes regresaron al consultorio para la evaluación de las variables de prueba a las 24, 48 y 72 horas. Adicionalmente se registró el consumo de medicamentos de rescate, tanto de la cantidad como del tiempo de consumo como una variable secundaria indicadora del efecto analgésico. La evaluación del efecto antiinflamatorio se realizó midiendo la inflamación facial en una sola dimensión, empleando las distancias entre los puntos de referencia: a) tragus-comisura; b) tragus-ala, y c) canto-ángulo. El evaluador repitió en tres ocasiones estas mediciones y registró el promedio. Las mediciones del proceso inflamatorio se realizaron en los mismos puntos de tiempo en los que se evaluó el efecto analgésico y se expresó en diferencia de mm de incremento respecto a la medición basal. Para la

evaluación del trismus se usó un vernier digital calibrado para medir la máxima capacidad de apertura interincisal del paciente. Las mediciones se realizaron por triplicado y se registró el promedio (mm), expresando el trismus postoperatorio como la máxima capacidad de apertura interincisal y el porcentaje de disminución en la capacidad de apertura bucal. Además, se realizaron valoraciones clínicas y de laboratorio (función hepática y renal) antes y después del estudio. Fue usado Tramadol oral 50 mg como procedimiento de rescate en los casos en los que no hubo alivio de dolor y sólo en caso de que los tratamientos evaluados no ofreciesen un buen control del dolor durante el periodo posterior a las seis horas después de su administración. Los pacientes regresaron a la clínica una semana después para el retiro de sutura.

Los datos de las variables cualitativas se reportan como frecuencias y porcentajes. En el caso de las variables cuantitativas los datos son mostrados como medias y desviaciones estándar. Para el análisis estadístico de variables nominales se usó la prueba exacta de Fisher y para ordinales la prueba de U Mann-Whitney. En el caso de la evolución temporal de las variables se empleó ANOVA de dos vías para medidas repetidas, seguida de una prueba de Tukey. Se consideró una diferencia estadística significativa cuando  $p < 0.05$ . Debido a la naturaleza del estudio piloto de este ensayo, se asumió que la potencia resultante del análisis podría ser usada para estimar el tamaño de la muestra requerido en estudios subsecuentes.

**Cuadro I. Resumen de las variables demográficas y relacionadas a la intervención quirúrgica en los pacientes incluidos en el estudio.**

Variables	IBU	CLD	KT
<b>Demográficas</b>			
Sexo (femenino/masculino)	6/0	3/3	3/3
Edad (años)	$23.0 \pm 4.0$	$21.4 \pm 0.5$	$22.7 \pm 1.5$
Talla (metros)	$1.61 \pm 0.08$	$1.70 \pm 0.08$	$1.60 \pm 0.01$
Peso (kilogramos)	$54.4 \pm 6.2$	$70.5 \pm 15.7$	$66.3 \pm 6.7$
<b>Quirúrgicas</b>			
Dificultad quirúrgica	3 (I) / 3 (II)	2 (I) / 4 (II)	1 (I) / 5 (II)
Duración del procedimiento (minutos)	$7.7 \pm 6.6$	$7.2 \pm 2.9$	$6.8 \pm 1.3$
Duración del efecto anestésico (horas)	$4.4 \pm 0.3$	$3.9 \pm 0.7$	$3.9 \pm 0.1$

Clonixinato de Lisina y Diclofenaco (CLD), Ibuprofeno (IBU), Ketorolaco (KT). Dificultad quirúrgica: grado I, extracción con fórceps y elevadores; grado II, extracción por osteotomía.

Los datos son expresados como promedio y desviación estándar.

## RESULTADOS

En el cuadro 1 se resumen los datos demográficos y las características relacionadas con el procedimiento quirúrgico.

Los grupos de tratamiento no difirieron significativamente entre sí en cuanto al número de pacientes o su distribución por edad, talla o peso; en el caso del sexo en el grupo de IBU se incluyeron sólo mujeres en tanto que en el grupo CLD y KT se encontraban balanceados. Las variables quirúrgicas fueron homogéneas en todos los grupos de tratamiento. El caso de la clasificación de la complejidad de la extracción los grupos KT y CLD presentaron una proporción ligeramente mayor de casos de molares tipo II respecto al grupo de IBU. Inmediatamente después de la intervención quirúrgica, el nivel medio ( $\pm$  D.E.) de dolor en la muestra total de pacientes fue de  $6.0 \pm 12.9$  mm, con mediciones de  $2.0 \pm 4.9$  mm,  $4.8 \pm 9.1$  mm y  $11.0 \pm 19.9$  mm para los grupos IBU, CLD y KT, respectivamente; sin embargo, la diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ). Se puede apreciar en la figura 1 que los pacientes tratados con la combinación CLD presentaron el perfil con menor magnitud de intensidad de dolor tanto después de la primera dosis (6 horas), como durante el seguimiento del estudio a dosis múltiples (72 horas). De forma correspondiente, los pacientes en el grupo KT reportaron

tener menos alivio de dolor basal ( $88.5 \pm 18.5$  mm) que los tratados con IBU ( $94.3 \pm 7.5$  mm), mientras que el tratamiento con CLD produjo un alivio de dolor total y constante ( $100 \pm 0$  mm) sugiriendo que el tratamiento con la combinación es superior. Se calcularon las áreas bajo la curva de efecto-tiempo del curso temporal de intensidad de dolor y alivio como un indicador de la magnitud de los efectos observados acumulados en el tiempo a 6 horas (periodo postoperatorio agudo), 24 horas (postoperatorio medio) y 72 horas (resolución del postoperatorio).

En la figura 2 se presentan estos índices acumulados, en los que se observa que la intensidad del dolor de los pacientes con CLD tiende a disminuir y alcanza a ser significativamente menor que IBU a las 72 horas, mientras que no se alcanza la significancia estadística respecto a KT. En cuanto al alivio del dolor acumulado, la combinación fue capaz de inducir la percepción de alivio total significativamente superior a IBU, aunque no a KT desde las 24 horas y se mantuvo hacia las 72 horas. La necesidad de medicación de rescate fue superior ( $p < 0.05$ ) para el caso de los pacientes tratados con IBU, cuatro de los cuales (66%) requirieron rescate a partir de las 48 horas del postoperatorio, en tanto que ningún paciente con CLD requirió rescate y con KT sólo un paciente lo requirió a las 72 horas.

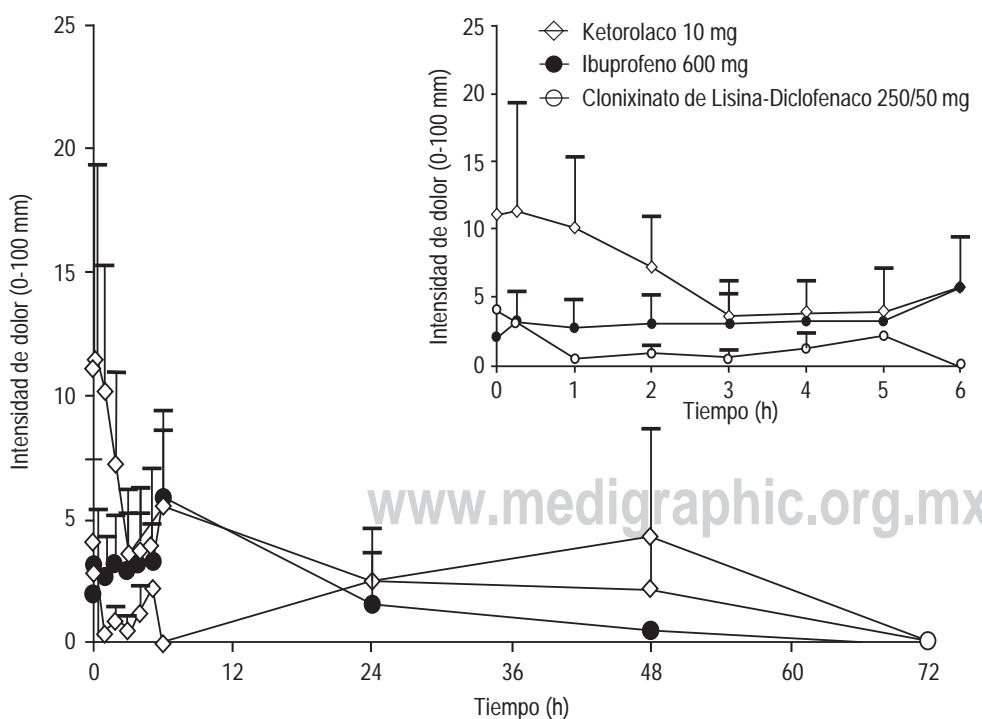


Figura 1.

Curso temporal de la intensidad de dolor en los pacientes tratados con la combinación Clonixinato de Lisina-Diclofenaco (250 mg + 50 mg po.) respecto a Ibuprofeno (600 mg po.) y Ketorolaco (10 mg po.) después de la extracción de un tercer molar inferior impactado (los datos se presentan como el promedio de seis pacientes  $\pm$  e.e.). El inserto presenta una amplificación del periodo de seguimiento a seis horas posterior a la primera dosificación de los tratamientos.

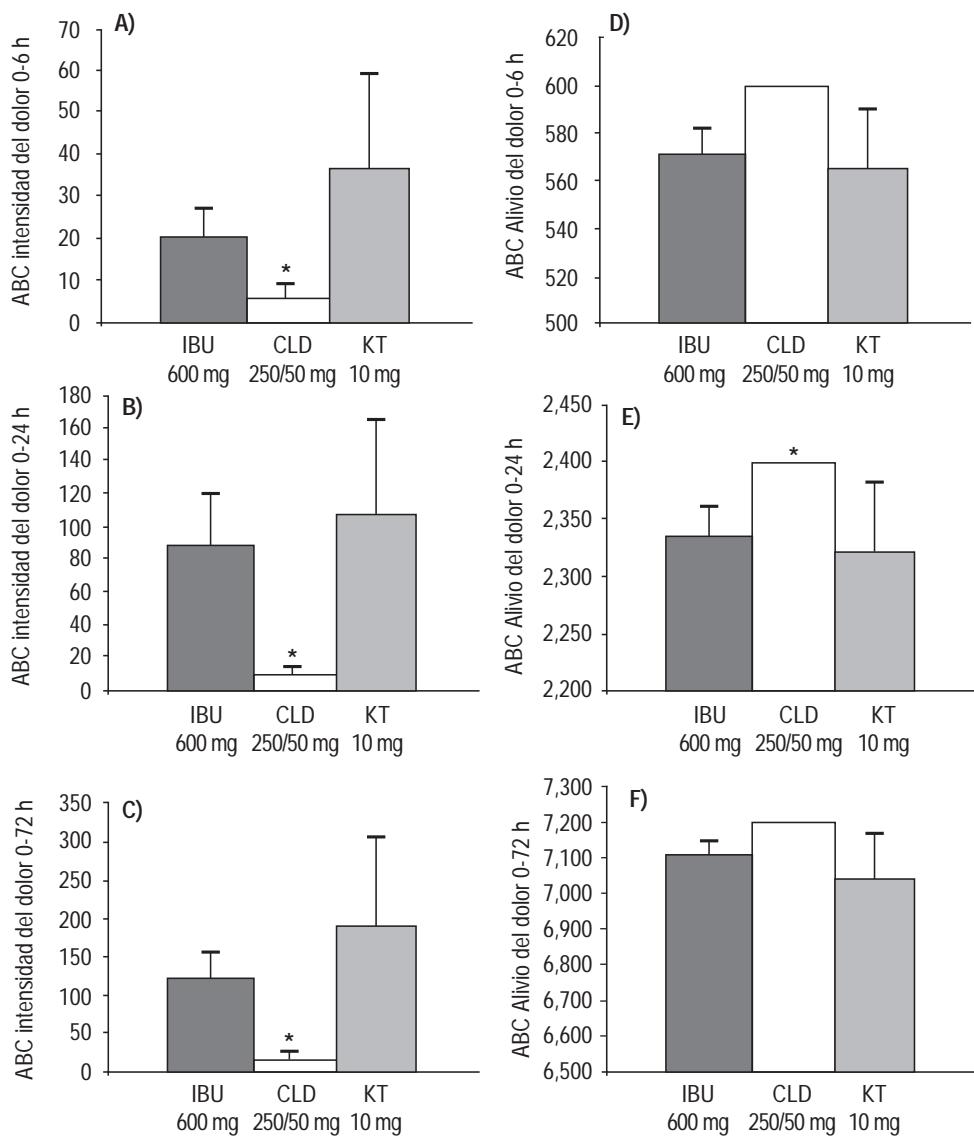


Figura 2.

Eficacia analgésica de Clonixinato de Lisina-Diclofenaco (CLD), Ibuprofeno (IBU) y Ketonolaco (KT) medida por los índices acumulados del área bajo la curva de intensidad de dolor (A-C) y del alivio (D-F) a lo largo del período postoperatorio agudo (6 horas), medio (24 horas) y de resolución (72 horas) de los pacientes con extracción de un tercer molar inferior impactado (promedio  $\pm$  e.e. de seis pacientes; \*  $p < 0.05$ ).

El proceso antiinflamatorio en promedio no rebasó el 10% del volumen facial inicial en ninguna de las tres mediciones subsecuentes (6, 24 y 72 horas), lo cual sugiere que todos los tratamientos son efectivos (*Cuadro II*).

La capacidad de apertura bucal posterior al trauma quirúrgico disminuyó hasta alcanzar un mínimo a las 24 horas; a partir de este tiempo la máxima apertura interríniscal pareció recuperarse hacia las 72 horas en todos los tratamientos (*Cuadro III*).

Ni en los valores basales ni en la evolución temporal a 72 horas hubo diferencias en el trismus inducido por la cirugía en los pacientes tratados con CLD respecto

a IBU o KT. Ninguno de los tratamientos pareció producir efectos adversos durante el estudio; no obstante, a diferencia de lo que ocurrió en el grupo tratado con CLD en el que ningún paciente requirió la medición de rescate, en el grupo tratado con IBU, cuatro pacientes solicitaron el rescate y un paciente tratado con KT requirió una dosis de rescate a las 72 horas. No se presentaron cambios significativos en ninguna de las variables de bioquímica sanguínea, tiempos de coagulación o examen general de orina evaluados, lo cual sugirió ausencia de efectos sobre la actividad hepática, hematológica o renal después de la administración continua de los tratamientos.

**Cuadro II. Evolución de la inflamación con tres indicadores anatómicos de evaluación.**

Tratamiento	Inflamación respecto al valor basal								
	Tragus-Comisura			Tragus-Ala			Canto-Ángulo		
	6 h	24 h	72 h	6 h	24 h	72 h	6 h	24 h	72 h
IBU	4.5 ± 5.6	7.9 ± 6.4	7.0 ± 6.0	-1.7 ± 4.2	5.7 ± 13.9	8.6 ± 14.9	1.5 ± 2.1	3.3 ± 5.8	4.6 ± 6.8
CLD	0.9 ± 3.1	2.7 ± 4.3	2.5 ± 3.6	0.6 ± 2.1	-0.2 ± 4.7	4.8 ± 2.2	1.0 ± 1.1	-0.1 ± 1.6	0.6 ± 2.5
KT	0.7 ± 2.3	4.7 ± 3.0	4.9 ± 4.6	2.1 ± 3.2	3.6 ± 2.5	5.9 ± 3.8	-1.0 ± 3.7	-0.4 ± 2.5	-0.6 ± 2.7

Clonixinato de lisina y diclofenaco (CLD), ibuprofeno (IBU), ketorolaco (KT). Los datos representan el promedio ± D.E.

**Cuadro III. Evolución del trismus subsecuente al trauma quirúrgico en pacientes con extracción de un tercer molar.**

Tratamiento	Máxima apertura interincisal (mm) porcentaje			
	0 h	6 h	24 h	72 h
IBU	28.6 ± 9.3	20.1 ± 9.2	16.7 ± 12.3*	20.9 ± 13.7
	-	-29.7%	-41.6%	-26.9%
CLD	31.6 ± 6.0	22.7 ± 3.2	20.1 ± 11.0	23.2 ± 11.7
	-	-28.2%	-36.4%	-26.6%
KT	31.4 ± 5.3	18.8 ± 7.9*	17.5 ± 6.9*	24.8 ± 7.9
	-	-40.1%	-44.3%	-21.0%

Clonixinato de lisina y diclofenaco (CLD), ibuprofeno (IBU), ketorolaco (KT). Los datos representan el promedio ± D.E.

\*  $p < 0.05$  respecto a la basal al final de la cirugía.

## DISCUSIÓN

La eficacia y la seguridad de los analgésicos, tanto AINE como opioides para el tratamiento del dolor dental postquirúrgico, han sido tradicionalmente evaluadas utilizando una metodología de dosis única. Distintos autores han afirmado que los estudios de dosis múltiples predicen mejor la conducta y los efectos adversos de los AINE.<sup>9,10,25</sup> En el presente estudio piloto se utilizó un diseño de dosis múltiples durante cuatro días. Se eligió el modelo de dolor agudo postquirúrgico por extracción de un tercer molar mandibular impactado para evaluar en un grupo de pacientes la eficacia y tolerabilidad de una nueva combinación de analgésicos (CLD). El modelo de dolor ha sido usado con frecuencia para evaluar la eficacia de analgésicos, tanto en AINE, como en opioides y algunos coadyuvantes para el alivio de dolor dental agudo.<sup>1</sup>

La eficacia analgésica tanto de D como de IBU y KT, pero no de CL, frente a placebo en este modelo de dolor clínico ha sido demostrada previamente. La efectividad y buen perfil de tolerabilidad ha hecho que el ibuprofeno sea considerado como el analgésico estándar para procedimientos dentales que generan intensidad de dolor moderado a severo, tal como la extracción de un tercer molar impactado.<sup>26</sup> En tanto que la administración de 30 mg de KT ha demostrado una eficacia analgésica equivalente o superior a la de los opioides, por lo que se ha sugerido su uso como tratamiento de rescate en intervenciones convencionales o para su uso en procedimientos odontológicos que desencadenan un estado doloroso muy severo.<sup>27</sup> En el presente estudio se empleó KT en una dosis más baja (10 mg) y por vía oral como un comparador superior para valorar qué tan eficaz podría resultar la analgesia producida por la combinación CLD. En ese sentido, se ha demostrado

que D, sólo en dosis de 100 mg, podría ser más eficaz que IBU.<sup>3</sup> Éste es el primer reporte de la eficacia analgésica en humanos de la combinación de CLD, ambos miembros de la familia de los AINE.

En el presente estudio piloto, fue posible demostrar que los pacientes tratados con CLD percibieron una intensidad de dolor menor y un mayor alivio de dolor que aquellos tratados con IBU, y al menos, semejante al producido por KT a partir de las 6 y hasta las 72 horas posteriores a la cirugía. Es preciso reiterar que la administración de los tratamientos se inició al final de la cirugía, por lo que las diferencias observadas pueden radicar en la variabilidad interindividual de la sensibilidad, ya que los indicadores del procedimiento clínico fueron semejantes en los tres grupos. Además de la medición con escala visual análoga de intensidad de dolor y alivio, se empleó como variable indicadora secundaria de la analgesia al consumo de rescate, siendo ésta tramadol en dosis de 50 mg vía oral cada ocho horas. El consumo acumulado en 72 horas fue de cuatro dosis para el grupo con IBU y de una dosis para KT *versus* 0 para el grupo con CLD, por lo que la proporción de pacientes que requirieron el rescate (66 % IBU y 16% KT *versus* 0 % CLD) evidenció también la superioridad del tratamiento con CLD respecto a IBU y aun respecto a KT. Otros estudios han utilizado diseños semejantes empleando también el consumo de medicación de rescate como una medida de la eficacia de los fármacos.<sup>10,28,29</sup>

Es bien conocido que el trauma asociado a la extracción de una pieza dental genera inflamación en la zona alrededor de la herida y que tal inflamación se desarrolla gradualmente hasta alcanzar máximos después de las 24 horas posteriores a la cirugía. El estudio demostró que la administración de los medicamentos pudo limitar el proceso inflamatorio, siendo los cambios no mayores del 10% en promedio, lo cual es un resultado superior a lo que usualmente se reporta en incrementos de hasta un 30%, cuando el antiinflamatorio se administra de forma postoperatoria.<sup>30</sup> Los resultados obtenidos sugieren que en el grupo tratado con la combinación CLD se encontró una mayor inhibición de la inflamación tisular, respecto a los grupos tratados con IBU o KT. En el presente estudio se valoró el trismus medido como la máxima apertura interincisal, como una variable funcional del trauma quirúrgico. Los resultados de este trabajo sugieren que, en efecto, se produjo una disminución de la capacidad de apertura bucal inmediatamente después de la cirugía, la cual alcanzó un máximo hacia las 24 horas para retornar prácticamente a la basal hacia las 72 horas en los pacientes de todos los tratamientos. Ahora bien, el pico de trismus observado a las 24 horas fue relativamente mayor en

los pacientes tratados con IBU y KT respecto al grupo que recibió CLD, esto podría interpretarse como que la combinación CLD como una consecuencia de su efecto antiinflamatorio, estaría protegiendo relativamente mejor del trismus que el IBU y KT.

## CONCLUSIONES

Tomados en conjunto los resultados del presente estudio piloto que sugiere que la eficacia analgésica de la combinación CLD es superior a la producida por la dosis estándar de IBU y al menos equivalente a la producida por KT para el tratamiento del dolor postoperatorio producido por la extracción del tercer molar mandibular impactado. Adicionalmente, la administración transoperatoria (inmediatamente después de finalizar la cirugía) de la combinación se tradujo en una disminución del proceso inflamatorio y del trismus asociado, que no es diferente de la producida por IBU y KT, pero a diferencia de éstos, no se requirió medicación de rescate en ningún paciente. La combinación CLD no produjo efectos adversos reportados espontáneamente por los pacientes, por lo que su perfil de tolerabilidad se muestra favorable.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cooper SA, Desjardins PJ. The value of the dental impaction pain model in drug development. *Methods Mol Biol.* 2010; 617: 175-190.
2. Seymour RA, Meechan JG, Blair GS. An investigation into post-operative pain after third molar surgery under local analgesia. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1985; 23 :410-418.
3. Esteller-Martínez V, Paredes-García J, Valmaseda-Castellón E, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Analgesic efficacy of diclofenac sodium *versus* ibuprofen following surgical extraction of impacted lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2004; 9: 448-453.
4. Lopez Carriches C, Martínez González JM, Donado Rodríguez M. The use of methylprednisolone *versus* diclofenac in the treatment of inflammation and trismus after surgical removal of lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006; 11: 440-445.
5. Iñiordia-Espinoza MA, Pozos-Guillén AJ, Martínez-Rider R, Herrera-Abarca JE, Pérez-Urizar J. Preemptive analgesic effectiveness of oral ketorolac plus local tramadol after impacted mandibular third molar surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011; 16: 776-780.
6. Iñiordia-Espinoza MA, Sánchez-Prieto M, Tobías-Azúa F, Reyes-García JG. Pre-emptive analgesic effectiveness of meloxicam *versus* tramadol after mandibular third molar surgery: a pilot study. *J Oral Maxillofac Sur.* 2012; 70: 31-36.
7. Mehlisch DR. The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain. *J Am Dent Assoc.* 2002; 133: 861-871.
8. Moore RA, Derry S, McQuay HJ, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2011; 9: CD008659. DOI: 10.1002/14651858.CD008659.pub2.
9. McQuay HJ, Carroll D, Gues P, Juniper RP, Moore RA. A multiple dose comparison of ibuprofen and codeine and paracetamol

- codeine and caffeine after third molar surgery. *Anaesthesia*. 1992; 47: 672-677.
10. Hersh E, Cooper S, Betts N, Wedell D, MacAfee K, Quinn P et al. Single dose and multidose analgesic study of ibuprofen and meclofenamate sodium after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993; 76: 680-687.
11. Olmedo MV, Gálvez R, Vallecillo M. Comparación paralela doble ciego de dosis múltiples de ketorolaco, ketoprofeno y placebo administrados por vía oral a pacientes con dolor dental postoperatorio. *Rev Soc Esp Dolor*. 2002; 9: 23-30.
12. Krymchantowski AV, Carneiro H, Barbosa J, Jevoux C. Lysine clonixinate *versus* dipyrone (metamizole) for the acute treatment of severe migraine attacks: a single-blind, randomized study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66: 216-220.
13. Noronha VR, Gurgel GD, Alves LC, Noman-Ferreira LC, Mendonça LL, Aguiar EG et al. Analgesic efficacy of lysine clonixinate, paracetamol and dipyrone in lower third molar extraction: a randomized controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009; 14: 411-415.
14. Kramer EH, Sasseti B, Kaminker AJ, De Los Santos AR, Martí ML, Di Girolamo G. Effects of lysine clonixinate on platelet function. Comparison with other non-steroidal anti-inflammatory agents. *Medicina (B Aires)*. 2001; 61: 301-307.
15. Moore N. Diclofenac potassium 12.5 mg tablets for mild to moderate pain and fever: a review of its pharmacology, clinical efficacy and safety. *Clin Drug Investig*. 2007; 27: 163-195.
16. Malmberg AB, Yaksh TL. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992; 263: 136-146.
17. Gerra G, Ceresini G, Rastelli G, Butturini L, Vescovi PP. Effect of diclofenac on the opiate withdrawal syndrome. *G Clin Med*. 1985; 66: 459-465.
18. Tonussi CR, Ferreira SH. Mechanism of diclofenac analgesia: direct blockade of inflammatory sensitization. *Eur J Pharmacol*. 1994; 251: 173-179.
19. Hersh EV, Levin LM, Adamson D, Christensen S, Kiersch TA, Noveck R et al. Dose-ranging analgesic study of Prosorb diclofenac potassium in postsurgical dental pain. *Clin Ther*. 2004; 26: 1215-1227.
20. Zuniga JR, Malmstrom H, Noveck RJ, Campbell JH, Christensen S, Glickman RS et al. Controlled phase III clinical trial of diclofenac potassium liquid-filled soft gelatin capsule for treatment of postoperative dental pain. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68: 2735-2742.
21. Zuniga JR, Noveck RJ, Schmidt WK, Boesing SE, Hersh EV. Onset of action of diclofenac potassium liquid-filled capsules in dental surgery patients. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27: 1733-1739.
22. Joshi A, Parara E, Macfarlane TV. A double-blind randomised controlled clinical trial of the effect of preoperative ibuprofen, diclofenac, paracetamol with codeine and placebo tablets for relief of postoperative pain after removal of impacted third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 42: 299-306.
23. Kubitzek F, Ziegler G, Gold MS, Liu JM, Ionescu E. Analgesic efficacy of low-dose diclofenac versus paracetamol and placebo in postoperative dental pain. *J Orofac Pain*. 2003; 17: 237-244.
24. Declaration of Helsinki. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964; amended by the 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975; 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983; 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989; 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996, and the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000. Available in: [http://www.who.int/bulletin/archives/79\(4\)373.pdf](http://www.who.int/bulletin/archives/79(4)373.pdf)
25. McQuay HJ, Carroll D, Watts PG, Juniper RP, Moore RA. Codeine 20 mg increases pain relief from ibuprofen 400 mg after third molar surgery. A repeat-dosing comparison of ibuprofen and an ibuprofen-codeine combination. *Pain*. 1989; 37: 7-13.
26. Zuniga JR, Phillips CL, Shugars D, Lyon JA, Peroutka SJ, Swarbrick J et al. Analgesic safety and efficacy of diclofenac sodium softgels on postoperative third molar extraction pain. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 62: 806-815.
27. Ong KS, Seymour RA, Chen FG, Ho, VC. Preoperative ketorolac has a preemptive effect for postoperative third molar surgical pain. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 33: 771-776.
28. Cooper A. Ketoprofen in oral surgery pain: a review. *J Clin Pharmacol*. 1988; 28: 40-46.
29. Collins M, Young I, Sweeney P, Fenn GC, Stratford ME, Wilson A et al. The effect of tramadol on dentoalveolar surgical pain. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1997; 35: 54-58.
30. Schmelzeisen R, Frölich JC. Prevention of postoperative swelling and pain by dexamethasone after operative removal of impacted third molar teeth. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993; 44: 275-277.

Correspondencia:

**Dr. Amaury de Jesús Pozos Guillén**

Laboratorio de Ciencias Básicas. Facultad de Estomatología, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Av. Dr. Manuel Nava Núm. 2, zona Universitaria, 78290, San Luis Potosí, S.L.P., México.  
E-mail: apozos@uaslp.mx