

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



PROGRAMA DE DOCTORADO EN
MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA

TESIS DOCTORAL

EFICACIA ANALGÉSICA DE TRAMADOL / DEXKETOPROFENO
FRENTE A IBUPROFENO TRAS EXODONCIA QUIRÚRGICA DE
TERCEROS MOLARES INFERIORES RETENIDOS

Doctoranda:

María Cristina Vallecillo Rivas

Directores:

Profa. María Victoria Olmedo Gaya

Prof. Manuel Vallecillo Capilla

Granada, 2022

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: María Cristina Vallecillo Rivas
ISBN: 978-84-1117-494-7
URI: <https://hdl.handle.net/10481/76863>

La presente Tesis Doctoral se encuentra avalada por el siguiente artículo científico:

Vallecillo C, Vallecillo-Rivas M, Gálvez R, Vallecillo-Capilla M, Olmedo-Gaya MV. ANALGESIC EFFICACY OF TRAMADOL/DEXKETOPROFEN VS IBUPROFEN AFTER IMPACTED LOWER THIRD MOLAR EXTRACTION: A RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL. *J Evid Based Dent Pract.* 2021 Dec;21(4):101618. doi: 10.1016/j.jebdp.2021.101618. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34922724.

Información de la revista: *Journal of Evidence-Based Dental Practice*

ISSN: 1532-3382

Abreviación según JCR: J EVID-BASED DENT PR

Categoría: DENTISTRY, ORAL SURGERY & MEDICINE - SCIENCE

Editorial: ELSEVIER INC

Frecuencia de publicación: 4 números al año

Factor de Impacto (JCR): 5.267

Ranck: 9/92 (Q1)

AGRADECIMIENTOS

Durante el largo periodo en el que he estado trabajando en la realización de esta Tesis Doctoral he tenido la suerte de contar con el apoyo de numerosas personas a las que les debo mi reconocimiento. Con estas palabras me gustaría expresar mi agradecimiento a todos los que, de una manera u otra, han hecho que esta Tesis Doctoral se realizara con éxito. Especialmente, quisiera expresar mi más sincero agradecimiento:

A mi directora, la Dra. M^a Victoria Olmedo Gaya, por guiarme durante todas las etapas de mi formación y que se materializa, en esta ocasión, con esta Tesis Doctoral. Recorrer este camino fue mucho más fácil teniéndote “de la mano”. Gracias por compartir conmigo todos los logros y por tus palabras de ánimo cuando tardaban en llegar. Gracias por tu tiempo, siento que en muchas ocasiones se lo tuvieras que quitar a tu familia y amigos. Gracias por todo lo que me has enseñado con tus clases, con tus correcciones, pero, sobre todo, gracias por lo que me has enseñado sin saber que lo hacías. Has sido y serás para mí un ejemplo de dedicación, esfuerzo y buen hacer.

A mi padre, el Dr. Manuel Vallecillo Capilla, codirector de esta Tesis Doctoral; por ser el motor que me ha movida a llevar a cabo este proyecto, entre muchos. Me has enseñado lo que es el esfuerzo, la pasión y el sacrificio. Me has enseñado a respetar nuestra profesión, a aceptar que todo tiene su tiempo y que paso a paso se hace el camino. Gracias porque tus mejores enseñanzas no vienen en los libros. Me siento agradecida de ser tu hija y de haber sido tu alumna, solo espero no dejar nunca de aprender de ti, contigo.

A la Dra. Esther Muñoz Soto, a quien le debo mucho más que parte de mi formación. Nunca me ha faltado una palabra de ánimo tuya. Gracias por creer tanto en mí, me he sentido y me siento muy querida y valorada por ti, solo espero ser capaz de mostrarte yo lo mismo. Eres una excelente profesional y todavía mejor persona. No dejes nunca de enseñarnos con tanto ejemplo, si estamos a tu lado no dejaremos nunca de aprender.

Al Dr. Manuel Toledano Pérez y a la Dra. Raquel Osorio Ruiz, por todo lo que me han enseñado, por todo lo que he podido aprender de ellos y por todo lo que sé que aún me queda por aprender. Habéis sido mis “padres” enseñándome y guiándome en un camino tan apasionante como es la investigación. Habéis mirado por mis intereses más allá de lo que yo era capaz de ver, gracias. Sois un gran ejemplo de verdaderos profesionales y me siento muy orgullosa de poder trabajar con vosotros.

Al Dr. Rafael Gálvez Mateos, por su contribución y apoyo a este trabajo. Por ayudarnos a plantear la idea que ha dado como fruto esta Tesis Doctoral y por su constante ayuda durante el desarrollo de ella.

A todos los que han sido mis profesores, ahora compañeros, del Máster de Cirugía Bucal e Implantología porque me han enseñado y acompañado en todo esta etapa. Gracias por vuestra dedicación desinteresada, sin vuestras enseñanzas y ayuda no habría sido capaz de llegar aquí.

A todos los que han sido mis compañeros, ahora amigos, del Máster de Cirugía Bucal e Implantología porque de forma directa o indirecta han contribuido a la realización de este trabajo. Seremos siempre una familia.

A mi mejor amigo Antonio, por ser mi apoyo incondicional. Gracias por compartir conmigo estos duros años, por todas las horas que hemos pasado juntos aprendiendo a ser lo que hoy somos, por nunca negarme tu ayuda y por muchas cosas que no alcanzo a nombrar.

A mi hermana Marta, por ser la mejor compañera de trabajo, de profesión y de vida. Gracias por ser mi "muleta", sin tu ayuda habría sido imposible compaginar todo y hacer posible este trabajo. Compartir contigo esto, y todo, lo hace más valioso.

A mi madre, por ser el ejemplo más fiel de trabajo y dedicación. Por ser mi apoyo constante. Gracias por no dejar de cuidar de mí y de marcarme el camino para que me equivoque lo menos posible. Mis logros sabes que son tuyos también.

Por último, agradecer a la persona que más de cerca ha vivido esta tesis, y a la que, por desgracia, más tiempo le he robado por ello. Gracias Cherra por tener la paciencia necesaria estos años, por tus ánimos, pero sobre todo, por darme el equilibrio que necesito para compensar tantas horas de trabajo.

Resumen

La extracción de los terceros molares inferiores impactados es uno de los procedimientos más frecuentes en Cirugía Oral y Maxilofacial. A consecuencia de esta intervención los pacientes pueden experimentar dolor e inflamación en el postoperatorio causados por el daño tisular y los mecanismos naturales de reparación del cuerpo. Este dolor agudo postoperatorio (DAP), suele ser de intensidad moderada a severa, pudiendo volverse crónico si no es tratado adecuadamente. Muchos pacientes refieren un mal control del DAP por parte de la terapia analgésica recibida. A lo largo de los años se han utilizado diferentes fármacos buscando el más adecuado para manejar el DAP sin alcanzar un consenso claro sobre el enfoque terapéutico óptimo. La experiencia clínica ha demostrado que la analgesia efectiva puede ser difícil de lograr con un solo fármaco (monoterapia) por lo que las combinaciones de fármacos (analgesia multimodal) se han vuelto ampliamente utilizadas. Dentro de las combinaciones farmacológicas, el empleo combinado de un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con un opioide podría representar la mejor alternativa. Estudios previos han demostrado que una combinación de dosis fija de dexketoprofeno (25 mg) y tramadol (75 mg) proporciona un abordaje integral multimodal para el dolor agudo, de moderado a grave, gracias al efecto analgésico central, la acción analgésica periférica y la actividad antiinflamatoria.

Este estudio se ha planteado con el objetivo de comparar la eficacia analgésica, el control de la inflamación y los efectos adversos de la analgesia multimodal con 75 mg de hidrocloreuro de tramadol más 25 mg de dexketoprofeno trometamol (Enanplus) frente a la analgesia monomodal con 400 mg de ibuprofeno tras la exodoncia del tercer molar inferior impactado. La hipótesis principal del estudio fue que los pacientes tratados con 75 mg de hidrocloreuro de tramadol / 25 mg de dexketoprofeno trometamol experimentarían un mayor alivio del dolor y necesitarían menos medicación de rescate en comparación con los que recibieron ibuprofeno, además de no presentar efectos adversos de interés.

El diseño del trabajo responde a un ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECCA) de grupos paralelos. Setenta y dos pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir analgesia monomodal con 400 mg de ibuprofeno (n = 36) o analgesia multimodal con 75 mg de hidrocóloruro de tramadol más 25 mg de dexketoprofeno (Enanplus) (n = 36). Las variables evaluadas fueron; intensidad de dolor, alivio de dolor, intensidad de inflamación, necesidad de analgesia de rescate, limitación de apertura bucal, presencia/ausencia de infección, efectos adversos de la medicación, intensidad de los efectos adversos y percepción general del paciente a la medicación recibida. La intensidad del dolor postoperatorio y la inflamación se midieron utilizando una escala analógica visual (VAS); el alivio del dolor y la inflamación experimentadas se informó mediante una escala de calificación verbal (VRS) de cuatro puntos.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos de estudio en cuanto a la intensidad del dolor percibida por los pacientes en ningún momento; sin embargo, el alivio del dolor fue significativamente mayor en el grupo tratado con hidrocóloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol a las 6 y 36 horas. La evaluación mediante la escala VRS mostró una inflamación significativamente menor en el grupo de hidrocóloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol a las 24 horas después de la cirugía, mientras que a las 48 o 72 horas estas diferencias no alcanzaron la significación. Se registraron más efectos adversos en el grupo hidrocóloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol siendo las náuseas y el mareo postoperatorios los más frecuentes.

La terapia multimodal con 75 mg de tramadol más 25 mg de dexketoprofeno demostró ser más eficaz para controlar el dolor moderado-intenso después de la cirugía del tercer molar impactado en comparación con la monoterapia con 400 mg de ibuprofeno. Sin embargo, el mayor alivio del dolor debe equilibrarse con el mayor riesgo de efectos adversos al considerar este

enfoque analgésico multimodal. Se requiere más investigación para verificar estos hallazgos.

Bravo, L.; Mico, J.A.; Berrocoso, E. Discovery and Development of Tramadol for the Treatment of Pain. *Expert Opin Drug Discov* 2017, 12, 1281–1291.

Chou, R.; Gordon, D.B.; de Leon-Casasola, O.A.; Rosenberg, J.M.; Bickler, S.; Brennan, T.; Carter, T.; Cassidy, C.L.; Chittenden, E.H.; Degenhardt, E.; et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain* 2016, 17, 131–157.

Gay-Escoda, C.; Hanna, M.; Montero, A.; Dietrich, T.; Milleri, S.; Giergiel, E.; Zoltán, T.B.; Varrassi, G. Tramadol/Dexketoprofen (TRAM/DKP) Compared with Tramadol/Paracetamol in Moderate to Severe Acute Pain: Results of a Randomised, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, Parallel Group Trial in the Impacted Third Molar Extraction Pain Model (DAVID Study). *BMJ Open* 2019, 9.

Hanna, M.; Montero, A.; Perrot, S.; Varrassi, G. Tramadol/Dexketoprofen Analgesic Efficacy Compared with Tramadol/Paracetamol in Moderate to Severe Postoperative Acute Pain: Subgroup Analysis of a Randomized, Double-Blind, Parallel Group Trial-DAVID Study. *Pain Ther* 2021.

Raja, S.N.; Carr, D.B.; Cohen, M.; Finnerup, N.B.; Flor, H.; Gibson, S.; Keefe, F.J.; Mogil, J.S.; Ringkamp, M.; Sluka, K.A.; et al. The Revised International Association for the Study of Pain Definition of Pain: Concepts, Challenges, and Compromises. *Pain* 2020, 161, 1976–1982.

Vallecillo, C.; Vallecillo-Rivas, M.; Gálvez, R.; Vallecillo-Capilla, M.; Olmedo-Gaya, M.V. Analgesic Efficacy of Tramadol/Dexketoprofen vs Ibuprofen After Impacted Lower Third Molar Extraction: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Evid Based Dent Pract* 2021, 21.

Varrassi, G.; Coaccioli, S.; De-Andrés, J.; Hanna, M.; Macheras, G.; Montero, A.; Perrot, S.; Piras, V.; Scarpignato, C. Expert Consensus on Clinical Use of an Orally Administered Dexketoprofen Plus Tramadol Fixed-Dose Combination in Moderate-To-Severe Acute Pain: A Delphi Study. *Adv Ther* 2019, 36, 3174–3185.

Índice

1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. Dolor	19
1.1.1. Mecanismos de Transmisión Dolorosa	22
1.1.2. Fisiopatología del Dolor Nociceptivo	25
1.1.3. Dolor Agudo Postoperatorio	28
1.2. Analgesia	38
1.2.1. Analgesia Monomodal	40
1.2.2. Analgesia Preventiva	42
1.2.3. Analgesia Multimodal	43
1.3. Tercer Molar Inferior	45
1.3.1. Indicación de Extracción de un Tercer Molar Inferior Retenido	46
1.3.2. Complicaciones tras la Exodoncia	47
1.3.3. Terapia para el Control de la Sintomatología Postoperatoria	50
2. JUSTIFICACIÓN	63
3. OBJETIVOS	69
3.1. Objetivo General	71
3.2. Objetivos Específicos	71
4. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS	73
4.1. Diseño del Estudio	75
4.2. Pacientes y Muestra	76
4.2.1. Población Conceptual o Diana	76
4.2.2. Población de Estudio	76
4.2.3. Diseño Muestral	78
4.2.4. Aleatorización y Cegamiento	78
4.3. Materiales	79
4.3.1. Material Farmacológico	79
4.3.2. Material Quirúrgico	88
4.4. Métodos	89
4.4.1. Procedimiento Experimental y Quirúrgico	89
4.4.2. Variables Estudiadas	94
4.4.3. Evaluación de Parámetros Clínicos	96
4.4.4. Método Estadístico	97
5. RESULTADOS	99
5.1. Descripción de la Muestra del Estudio	101
5.2. Evaluación del Dolor Postoperatorio y Consumo de Medicación de Rescate	104
5.3. Evaluación de la Inflamación Postoperatoria	109

5.4.	Evaluación de Otros Parámetros Postoperatorios	113
5.5.	Evaluación de la Medicación Analgésica	115
5.6.	Modelos de Regresión	118
6.	DISCUSIÓN	123
6.1.	Elección del Tipo de Estudio	125
6.2.	Elección de los Fármacos de Estudio	127
6.3.	Evaluación del Dolor Postoperatorio y Consumo de Medicación de Rescate	130
6.4.	Evaluación de la Inflamación Postoperatoria	135
6.5.	Evaluación de Otros Parámetros Postoperatorios	138
6.6.	Evaluación de la Medicación Analgésica	140
6.7.	Modelos de Regresión	144
6.8.	Limitaciones del Estudio	149
7.	CONCLUSIONES	151
8.	BIBLIOGRAFÍA	155
9.	ANEXOS	185
	Anexo I Glosario de Términos	187
	Anexo II Lista de Comprobación CONSORT	189
	Anexo III Comité de Ética en Investigación Humana	190
	Anexo VI Hoja de Información al Paciente	191
	Anexo V Consentimiento Informado de Participación	193
	Anexo VI Hoja de Recogida de Datos del Investigador	194
	Anexo VII Documento Explicativo	195
	Anexo VIII Hoja de Cuidados Postoperatorios	196
	Anexo IX Hoja de Recogida de Datos del Paciente	197
10.	PUBLICACIÓN	199

Introducción

1.1. Dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP según sus siglas en inglés, *International Association for the Study of Pain*) definió el dolor como “...una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño” [1,2]. Esta definición fue propuesta por el Subcomité de Taxonomía y adoptada por el Consejo de la IASP en 1979. En los últimos años, avances en la comprensión del dolor han justificado una reevaluación de la definición y han propuesto una serie de modificaciones.

En 2018, la IASP formó un grupo de trabajo multinacional compuesto por 14 miembros con amplia experiencia en ciencia clínica y básica relacionada con el dolor para evaluar la definición actual [3]. La recomendación final, aprobada por unanimidad en 2020, concluyó que la definición revisada de dolor sería “...una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o parecida a la asociada con, daño tisular real o potencial”. Tanto la definición aceptada en 1979 [1,2] como la revisada en 2020 [3] supone, en primer lugar, considerar que el dolor no es una experiencia puramente nociceptiva, sino que está integrada además por componentes emocionales y subjetivos; y, en segundo lugar, que puede producirse sin causa somática que la justifique. De esta manera, el dolor, queda definido como un proceso psicofisiológico, al presentar un componente fisiológico y un componente psicológico [4,5].

Clínicamente, el dolor presenta dos estados definidos que pueden ser agudo o crónico y en función de los distintos mecanismos neurofisiológicos que los originan, nociceptivo o/y neuropático.

Dolor Agudo y Dolor Crónico

La diferenciación entre ambos tipos de dolor, agudo y crónico, se realiza tanto o más en función a los diferentes mecanismos fisiopatológicos que los originan que en base al factor tiempo [6].

El dolor agudo es una respuesta psicofisiológica dinámica, compleja y resultante al trauma tisular y los procesos inflamatorios agudos relacionados [4]. Surge en reacción a una lesión tisular, enfermedad o inflamación cumpliendo una función biológica protectora. Normalmente se limita a un período de tiempo determinado, siendo autolimitado y desapareciendo habitualmente con la lesión que lo originó. Si bien la gravedad del dolor agudo es importante, la velocidad a la que se resuelve también es una de sus características clave [5].

Se habla de dolor crónico cuando hay una persistencia del dolor más allá de la curación del tejido lesionado y la resolución de los procesos inflamatorios relacionados [7]. Su duración puede ser indefinida. No posee una función protectora, y más que un síntoma de una enfermedad es, en sí mismo, una enfermedad. Se habla de síndrome de dolor crónico cuando se constituye un conjunto de síntomas que afectan negativamente al paciente al inducir un estado de ánimo depresivo, fatiga, alteraciones en las relaciones sociales, deterioro físico y una discapacidad desproporcionada para el deterioro y la fisiopatología documentados [5].

Dolor Nociceptivo y Dolor Neuropático

En base a los diferentes mecanismos neurofisiológicos se definen dos tipos distintos de dolor, el nociceptivo y el neuropático, aunque también puede existir un desarrollo mixto. Es importante conocerlos y diferenciarlos ya que tienen un procesamiento diferente y por lo tanto, las actitudes terapéuticas que se han de llevar a cabo son distintas [8].

La IASP define el dolor nociceptivo como “...dolor que surge del daño real o potencial de un tejido no neural y se debe a la activación de los nociceptores” [1]. El dolor nociceptivo aparece en todos los individuos como la consecuencia a un dolor somático o visceral [9]. El dolor somático se origina por una lesión a nivel de piel, músculo, ligamentos, articulaciones o huesos. Comprende una constelación de síntomas bien definidos y localizados, circunscritos a la zona dañada, y que no

suelen acompañarse de reacciones vegetativas. El dolor visceral afecta a órganos internos [10]. Se define como un dolor mal localizado y extendido, más allá del órgano lesionado, localizándose en una superficie del organismo distante de la víscera que lo origina, dolor referido. Además, suele acompañarse con frecuencia de reacciones vegetativas.

La IASP define el dolor neuropático como aquel causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso central (SNC) o periférico [1,11]. De esta manera, en el dolor neuropático no existe una relación causal entre lesión o daño tisular y dolor [9]. Tiene diferentes manifestaciones, como dolor persistente quemante o punzante, dolor paroxístico o alodinia, es decir, aparición de dolor frente a estímulos que habitualmente no son dolorosos como el frío o el tacto [11]. Son ejemplos de dolor neuropático la neuralgia del trigémino, la neuralgia post-herpética, el dolor de miembro fantasma, el síndrome de dolor regional complejo y distintas neuropatías periféricas.

Esta dicotomía entre las definiciones del dolor creó un vacío para numerosos pacientes sin activación de nociceptores, ni lesión o enfermedad del sistema nervioso [12]. Recientemente se ha comenzado a hablar del dolor nociplásico, término semántico sugerido por la comunidad internacional de investigadores del dolor para describir una tercera categoría, que es mecánicamente distinta del dolor nociceptivo y del dolor neuropático [8,13]. La definición elegida para el dolor nociplásico es "*... dolor que surge de la nocicepción alterada a pesar de no haber evidencia clara de daño tisular real o potencial que cause la activación de nociceptores periféricos o evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que cause dolor*" [13]. Los mecanismos que subyacen a este tipo de dolor no se comprenden por completo, pero se cree que, en el aumento de dolor, el procesamiento sensorial del SNC y la alteración de la modulación desempeñan un papel importante. Los síntomas observados en el dolor nociplásico incluyen dolor multifocal que está más extendido o es más intenso, o ambos, de lo que se esperaría dada la cantidad identificable de daño tisular o nervioso, así como otros

síntomas derivados del SNC (fatiga, sueño, memoria, y problemas de humor) [8]. Este tipo de dolor puede ocurrir de forma aislada, como suele ocurrir en condiciones como la fibromialgia o la cefalea tensional, o como parte de un estado de dolor mixto en combinación con un dolor nociceptivo o neuropático continuo, como podría ocurrir en el dolor lumbar crónico. Es importante reconocer este tipo de dolor, ya que responderá a terapias diferentes.

1.1.1. Mecanismos de la Transmisión Dolorosa

El dolor, su transmisión nociceptiva, experimenta una compleja modulación desde que se genera el impulso nervioso periférico hasta su percepción e interpretación. Para ello se requiere la participación tanto del SNC como del sistema nervioso periférico (SNP). Los estímulos nociceptivos son transmitidos, modulados e interpretados en diferentes niveles del sistema nervioso, desde la periferia por vía medular hasta los centros superiores (Figura 1).

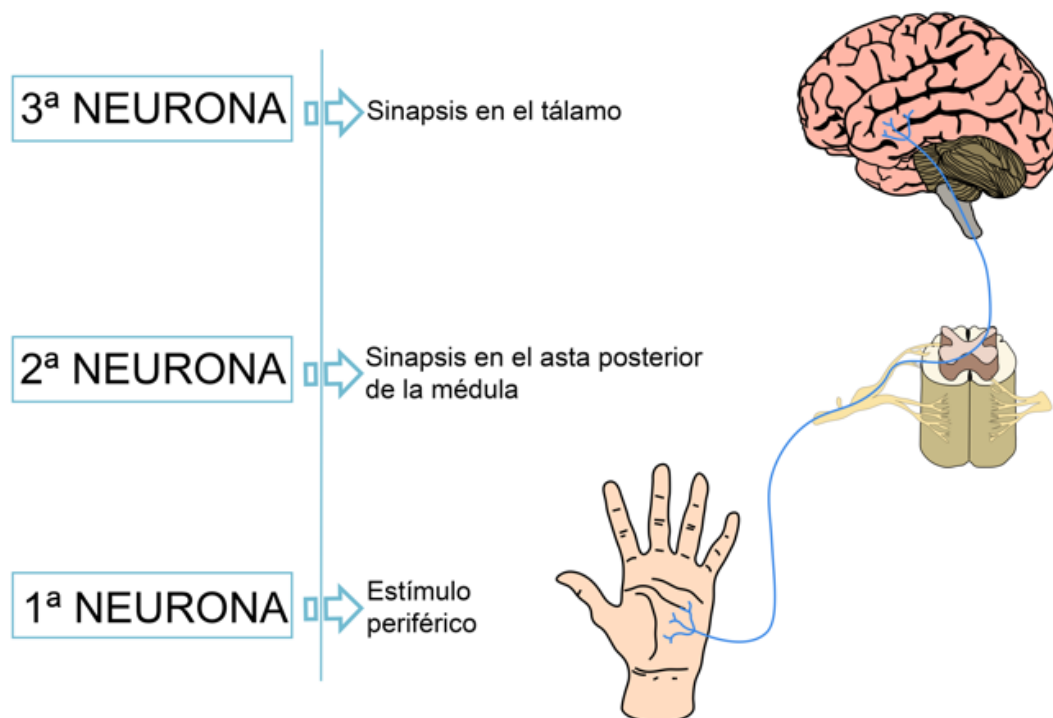


Figura 1. Mecanismo de transmisión dolorosa. El estímulo es percibido por los nociceptores y transmitido, a través de la neurona de primer orden, a la médula espinal donde

hace sinapsis con la neurona de segundo orden. Esta neurona de segundo orden ascenderá, a través del tracto espinotalámico, para hacer una nueva sinapsis en el tálamo con la neurona de tercer orden.

A. AFERENCIAS NOCICEPTIVAS AL SNC (NEURONA DE PRIMER ORDEN)

A nivel de la piel, las articulaciones o las superficies de los órganos terminales se encuentran los nociceptores. Los nociceptores (abreviación del término nocirreceptor) son receptores sensoriales que perciben los estímulos de dolor periférico al diferenciar entre estímulos nocivos de inocuos [14]. Esto se debe al hecho de que los nociceptores son capaces de codificar la intensidad de un estímulo dentro del rango de intensidades nocivas, mientras que no responden o responden irregularmente a estímulos de intensidad baja [15]. Pero no solo son estimulados de forma directa ante estímulos lesivos, también pueden excitarse de forma indirecta al responder a sustancias liberadas por tejidos dañados (histamina o bradiquinina) o ante alteraciones metabólicas (bajada de pH o aumento de la concentración de iones) [9]. Por tanto, estas terminaciones nerviosas celulares serán las encargadas de identificar el estímulo dañino para transmitir, a través de las neuronas de primer orden, el dolor periférico a las neuronas del asta dorsal de la médula espinal [14].

B. NEURONAS NOCICEPTIVAS DE LA MÉDULA ESPINAL (NEURONA DE SEGUNDO ORDEN)

Las fibras nociceptivas hacen sinapsis en el asta dorsal de la médula espinal con la neurona de segundo orden. La localización anatómica en la médula espinal de los distintos tipos de neuronas y de las terminaciones de las fibras aferentes se suele hacer con referencia al esquema laminar de Rexed (Figura 2). De esta manera, los estímulos aferentes primarios se dirigen a láminas específicas

dentro de la médula espinal donde se procesan y transmiten, a través del tracto espinotalámico, al cerebro [9].

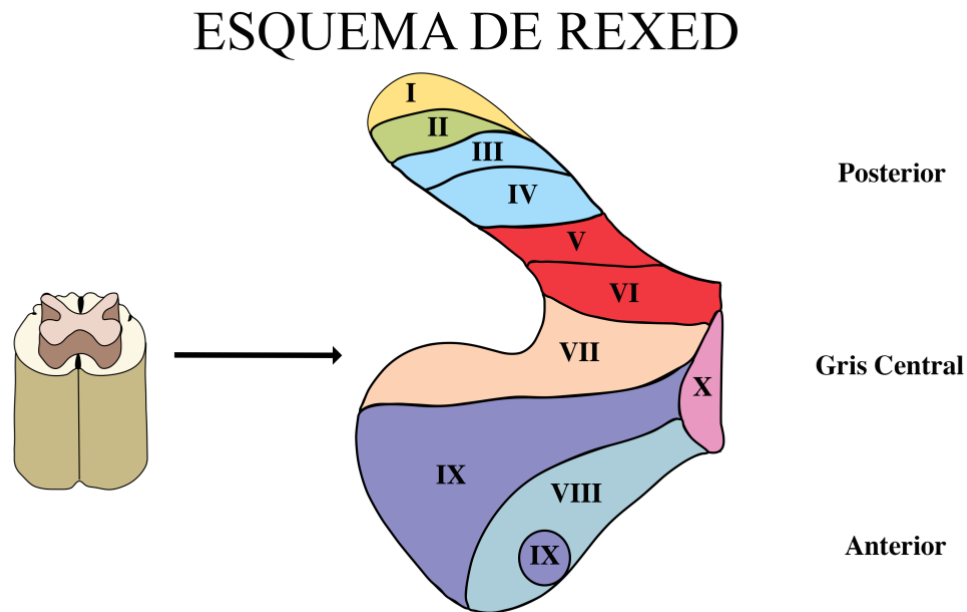


Figura 2. Láminas de Rexed. La médula espinal está compuesta por sustancia gris dividida en varias láminas, numeradas del 1 al 10, que a su vez se componen de tipos específicos de neuronas de segundo orden [14].

C. MECANISMOS TÁLAMO-CORTICALES (NEURONA DE TERCER ORDEN)

La información se transmite a las neuronas de tercer orden en el tálamo para su posterior procesamiento en el cerebro [16]. Una vez transmitida la información a las áreas somatotópicas de la corteza cerebral se produce la percepción consciente del dolor. Es en este nivel supraespinal donde factores como la ansiedad, la depresión, el miedo y la conducta aprendida ejercen su influencia sobre el fenómeno del dolor percibido [14,17]. De esta manera se puede describir la sensación dolorosa como aquella constituida por dos componentes distintos: el discriminativo-sensorial y el componente afectivo.

Se ha visto que a este nivel, aunque la transmisión del dolor es bastante similar, la nocicepción sensorial es desproporcionadamente mayor en la cabeza y la cavidad oral, en comparación con otras partes del cuerpo [14]. Esta

amplificación probablemente se deba a las funciones del habla, el gusto y la masticación. Los nervios craneales V, VII, IX y X transmiten información sensorial al ganglio del trigémino y el núcleo espinal del ganglio, a través del asta dorsal de la médula espinal transmite información sensorial aferente al tálamo [17]. Esta amplificación en la distribución sensorial es lo que hace del dolor dental postquirúrgico uno de los modelos más utilizados para estudios en farmacología e investigación del dolor.

1.1.2. Fisiopatología del Dolor Nociceptivo

El mecanismo fisiológico del dolor está compuesto por cuatro fases: transducción, transmisión, modulación y percepción (Figura 3). Con la arquitectura neuroanatómica básica descrita anteriormente se pueden comprender mejor cada una de las fases.

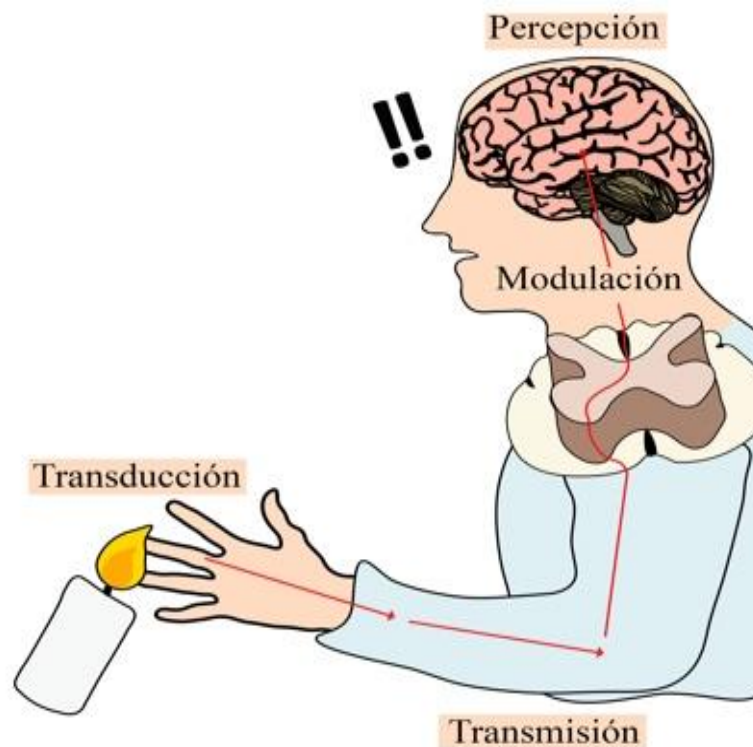


Figura 3. Mecanismo de transmisión dolorosa. Entre el lugar donde se produce la agresión tisular y la percepción de dicho daño se producen una serie de procesos neurofisiológicos, que colectivamente se denominan nocicepción: transducción, transmisión, modulación y percepción.

A. TRANSDUCCIÓN

La transducción consiste en la transmisión del estímulo lesivo mediante señales eléctricas, desde los terminales periféricos (nociceptores aferentes primarios) hasta la médula espinal [18]. Cuando se produce una lesión o daño tisular se desarrolla una cascada de liberación de sustancias inflamatorias como: iones (H^+ y K^+), neurotransmisores (serotonina y noradrenalina), citocinas, eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos), aminas (histamina), cininas (bradicinina) y péptidos (sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina) [9]. Algunas de estas sustancias excitan directamente la membrana del nociceptor C (“polimodal”), mientras que otras modulan su sensibilidad nociceptiva [9].

Esta liberación periférica produce el clásico reflejo axonal responsable de los cambios periféricos reconocidos como indicadores del dolor; enrojecimiento, tumefacción y dolor a la palpación [19].

B. TRANSMISIÓN

Es la segunda fase del proceso de señalización del dolor nociceptivo y por el cual la información periférica es transmitida a la médula espinal, después al tálamo y finalmente a la corteza cerebral [18]. La información se transmite principalmente a través de dos tipos diferentes de neuronas nociceptivas, fibras C y $A\delta$ haciendo que se perciba dos clases diferentes de dolor [20]. El primero, rápido, de corta duración y bien localizado es consecuencia de la actividad de las fibras $A\delta$, llamado dolor primario. El segundo de aparición más tardía, lento, persistente y difuso, debido a la actividad de las fibras C, llamado dolor secundario [14].

Las fibras nerviosas aferentes primarias hacen sinapsis con la neurona de segundo orden en el asta dorsal espinal. A este nivel las neuronas de segundo orden tienen la capacidad de cambiar su patrón en función del estímulo percibido [21]. La aplicación de un estímulo (mecánico, térmico o químico) a un nociceptor

induce la despolarización de su membrana y la generación de un potencial de acción hacia el asta dorsal, y posteriormente hacia centros encefálicos. Si el estímulo es de una intensidad suficiente para causar dolor, pero no claramente lesivo, se producirá la percepción dolorosa, recuperando el nociceptor en breve tiempo su sensibilidad basal. Sin embargo, cuando son procesos lesivos más duraderos, aparecen fenómenos de sensibilización, e hiperalgesia periférica [22,23].

C. MODULACIÓN

La modulación es la tercera fase del procesamiento de los estímulos nocivos [18]. El fenómeno de modulación consiste en la atenuación o la amplificación de la señal inicial mediante mecanismos endógenos y, como consecuencia, la disminución o el aumento de la percepción dolorosa [24]. Durante la modulación, las señales recibidas en el asta posterior de la médula espinal son inhibidas selectivamente. Es decir, se produce una modificación de la transmisión de la señal cuando es transmitida a los centro superiores [18].

D. PERCEPCIÓN DEL DOLOR

El dolor es percibido cuando el impulso nociceptivo llega a áreas corticales cerebrales responsables de procesar la información [9]. La integración y la interpretación de los estímulos nociceptivos se llevará a cabo a nivel de la corteza cerebral [9]. Consiste en un proceso multifactorial en el que intervienen diversas funciones del SNC, altamente especializadas, y que debe ser diferenciado del fenómeno de nocicepción. La percepción del dolor integra aspectos emocionales y cognitivos a los puramente físicos, es decir, refleja el efecto del dolor sobre el contexto psicológico del sujeto.

1.1.3. Dolor Agudo Postoperatorio

Según la Asociación Americana de Anestesiólogos (ASA según sus siglas en inglés, *American Society of Anesthesiologists*), el dolor postoperatorio se produce como consecuencia de la estimulación nociceptiva resultante de la agresión directa e indirecta producida por una intervención quirúrgica, por sus complicaciones o por combinación de ambas [25]. El dolor postoperatorio, conocido también como dolor inflamatorio, es el máximo representante del dolor agudo [6,26]. Es por ello por lo que muchas veces nos referimos al él como dolor agudo postoperatorio (DAP).

El DAP al ser producido a consecuencia de una lesión, su intensidad está directamente relacionada con el estímulo desencadenante (lesión tisular, respuesta inflamatoria) y su duración es por lo general corta (horas, días) [27]. Se caracteriza por ser autolimitado y desaparecer cuando se resuelve la lesión que lo originó [28]. Su etiología es multifactorial siendo originado por mecanismos directos como la sección de terminaciones nerviosas a nivel de las diferentes estructuras afectadas por la manipulación quirúrgica, o indirectos por liberación de sustancias alógenas capaces de activar y/o sensibilizar los receptores [27].

Cuando se produce la lesión, los impulsos nociceptivos alcanzan los centros nerviosos y van a dar lugar a unas respuestas de carácter segmentario, suprasegmentario y cortical. Estas respuestas definen la reacción del organismo frente a la agresión y constituyen la base que explica los problemas postquirúrgicos ligados a la presencia del dolor.

- Los *reflejos segmentarios* son el resultado de la hiperactividad neuronal. Esta hiperactividad de las neuronas motoras y simpáticas da lugar a la aparición de espasmos musculares y vasculares en diversos territorios del organismo. Los espasmos de la musculatura lisa provocan bronquio constricción, distensión gastrointestinal con disminución de la actividad digestiva y distensión vesical con retención de orina que favorece la aparición de infecciones [29]. Los espasmos de la musculatura esquelética

producen contracturas más o menos generalizadas que contribuyen a exacerbar el dolor. Los espasmos arteriolares, a través de isquemias localizadas, desencadenan nuevas descargas nociceptivas secundarias a la asfixia celular que favorecen la aparición de más dolor y, en consecuencia, de mayor espasmo, creándose de esta forma un círculo vicioso [29].

- Las *respuestas suprasegmentarias*. Estas respuestas consisten en hiperventilación, incremento del tono simpático, ya aumentado de por sí por los reflejos segmentarios, e hiperactividad endocrina, con el consiguiente aumento en la secreción de catecolaminas, ACTH, cortisol y aldosterona, entre otros [29].
- Finalmente, la integración de los impulsos nociceptivos a nivel de los *centros corticales superiores* provoca en el paciente una serie de respuestas corticales de tipo físico y psicológico. La respuesta física predominante consiste, casi siempre, en evitar cualquier tipo de movimiento que pueda contribuir a exacerbar el dolor, adoptando posturas de inmovilidad, en especial durante las primeras horas del postoperatorio. La respuesta psicológica es mucho más compleja y suele incluir manifestaciones de miedo y angustia, cuya intensidad depende no sólo de la magnitud del dolor, sino también de las características psicológicas basales del sujeto [29].

Todo esto explica que durante el periodo postoperatorio la presencia de dolor se asocie con frecuencia a complicaciones cardiopulmonares, tromboembólicas e infecciosas, disfunción cerebral, parálisis gastrointestinal, náuseas, vómitos, fatiga y una convalecencia prolongada [30].

A. MANEJO DEL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO

El manejo del DAP se presenta como un reto para el clínico. Consiste en acciones antes, durante y después de los procedimientos quirúrgicos para ayudar a mitigar o eliminar este dolor [31]. Se ha visto que el DAP a pesar de ser una

afección común, a menudo es tratada de manera inadecuada [32]. Las consecuencias del mal manejo del dolor postoperatorio incluyen un riesgo elevado de morbilidad y dolor postquirúrgico persistente, así como mayor duración de la estancia hospitalaria y costes de atención médica [32,33]. Es por ello por lo que en los últimos años se ha dado más importancia al conocimiento y tratamiento de este tipo de dolor. Esto ha dado como resultado avances considerables en la comprensión de la fisiopatología del dolor agudo, la introducción de nuevos fármacos y el desarrollo de nuevas técnicas y modos de administración [27,32]. Sin embargo, a pesar de estos hallazgos, no se ha producido una mejora objetivable en el tratamiento del dolor y son muchos los pacientes que refieren un manejo inadecuado del dolor postquirúrgico.

Aproximadamente la mitad de los pacientes refieren dolor moderado-intenso en el periodo postoperatorio [34,35]. Según un informe del Instituto de Medicina de EE. UU. el 80 % de los pacientes quirúrgicos experimentan DAP, de estos, menos del 50 % reportan un control suficiente del dolor [32,34,36]. Se han identificado varios aspectos responsables del tratamiento inadecuado del DAP como la falta de información de los profesionales sanitarios y del paciente, la ausencia de personal para su evaluación y tratamiento y los prejuicios sobre el uso de opioides. Además, hay que tener en cuenta que el manejo del dolor postoperatorio presenta un desafío para el clínico ya que el desarrollo y la intensidad del dolor después de la cirugía dependen de factores tanto del paciente y como del procedimiento [37].

En las últimas dos décadas, se han desarrollado programas para estandarizar la atención y mejorar los resultados en el manejo del DAP. A nivel Europeo se está llevando a cabo un proyecto denominado Manejo del Dolor Postoperatorio Específico del Procedimiento (PROSPECT por sus siglas en inglés, *Procedure Specific Postoperative Pain Management*) por parte de anestesiólogos y cirujanos, para determinar los tratamientos más adecuados para cada tipo de intervención aplicando métodos basados en la evidencia científica [38]. La

Sociedad Americana del Dolor (APS por sus siglas en inglés, *American Pain Society*) publicó en 2016 una guía que incluye 32 recomendaciones para el buen manejo del DAP [39]. En esta guía se recomienda la aplicación combinada de tratamiento farmacológico, mediante el empleo de técnicas multimodales, con medidas no farmacológicas y técnicas de anestesia regional periférica [39]. En 2018, se hicieron públicas vías de recuperación mejoradas (ERP por sus siglas en inglés, *Enhanced Recovery Pathways*) [40] que constituyen un programa de atención médica perioperatoria bien definido en torno a pautas basadas en evidencia y recomendaciones de organizaciones como la Sociedad de Recuperación Mejorada Después de la Cirugía (ERAS por sus siglas en inglés, *Enhanced Recovery After Surgery*) y el grupo de PROSPECT. Todo esto se construye alrededor del objetivo de estandarizar protocolos, que incluye la selección y dosificación de medicamentos para mejorar los resultados y reducir los costos generales.

B. DOLOR AGUDO POSTCIRUGÍA DEL TERCER MOLAR

El dolor producido por la cirugía de exodoncia del tercer molar inferior es un dolor agudo que presenta unas características descriptivas que lo diferencian de otros DAP. Se produce a consecuencia de la respuesta inflamatoria ante la agresión quirúrgica, siendo de carácter generalmente localizado y de intensidad variada [41]. Este dolor asimismo resulta de dos fenómenos conocidos como hiperalgesia y alodinia. Durante la cirugía del tercer molar se provoca un DAP de manera directa por la destrucción celular y de manera indirecta por la liberación y producción de mediadores que intervienen también en los procesos de génesis del dolor [42]. Dentro de los mediadores más importantes encontramos la histamina, bradiquinina y las prostaglandinas (PG). Tanto la histamina como la bradiquinina, con funciones similares, se encargan de producir una sensibilización de las terminaciones nerviosas, además de la

formación del edema [42]. Estas sustancias tienen una vida media corta, por lo que su función se desarrolla con las etapas primeras tras la lesión. Sin embargo, son las PG las que se relacionan con los periodos de dolor y tumefacción más prolongados [42]. Las PG tienen propiedades alogénicas, de hecho se ha demostrado que particularmente las PG de la serie E son capaces de sensibilizar los receptores del dolor [43]. Por lo tanto, estas sustancias son las que dan lugar a los dos fenómenos característicos que definen el DAP tras la cirugía del tercer molar; hiperalgesia y alodinia. La hiperalgesia es un acontecimiento principal, es decir, la sensación de dolor en el sitio quirúrgico puede aumentar y persistir durante largos períodos después de que se haya eliminado el estímulo nocivo [44]. Tal aumento en la sensibilidad también puede provocar dolor en otra área que rodea el sitio quirúrgico que caracteriza el concepto de alodinia [45].

Melzack [46] desarrollo unos cuestionarios para evaluar la naturaleza del DAP después de la extracción de un diente. Las palabras elegidas por los pacientes con mayor frecuencia para describir el dolor eran; palpitante, agudo, sensible, agotador y molesto. También se pudo comprobar que el dolor fue aumentando durante la primera noche tras la cirugía para luego descender a partir del segundo día. Posteriormente otros estudios han corroborado que son durante las primeras 12 horas tras la intervención cuando se produce el dolor más severo alcanzando su intensidad máxima a las 6-8 horas después de la intervención [47,48]. Todos estos factores, sumados a las características que describen el dolor, serán de gran ayuda para establecer su correcto tratamiento.

Se ha demostrado que el dolor producido tras la exodoncia quirúrgica de terceros molares inferiores retenidos varía interindividualmente [49] y viene condicionado por una serie de factores; psicológicos, locales y generales.

Factores psicológicos

El dolor posee una dimensión psicológica interpretativa que depende mucho de cada persona y del contexto cultural en el que se desarrolla. Esto hace

que la percepción del dolor varíe mucho de un individuo a otro. Por tanto, la percepción del dolor no sólo dependerá de las características de los estímulos que actúan sobre el organismo, sino también de las complejas interacciones entre el hombre y su medio natural, social y cultural [50].

Factores Locales

1. Factores dependientes del trauma quirúrgico. El dolor de la exodoncia de un tercer molar se produce a consecuencia de la herida quirúrgica. Este dolor tiene como origen la mucosa bucal, el periostio y el hueso, y es tanto mayor cuanto más intensamente ha sido traumatizado el tejido durante la intervención [51,52]. También parece tener cierta influencia la duración de la cirugía, así cirugías más traumáticas y duraderas ocasionarán mayor dolor postoperatorio [53].

2. Factores dependientes de la técnica anestésica empleada. El manejo de la técnica anestésica en el intraoperatorio y en el postoperatorio influyen de forma directa en el dolor postoperatorio, de tal manera, que un anestesia local inexperta (inyección brusca) o ineficaz puede provocar aumento del dolor tras la intervención [54]. La anestesia infiltrativa se ha asociado a mayor dolor postoperatorio que la anestesia por bloqueo nervioso, es por ello por lo que la primera se restringe a las modalidades periapicales o suprapariólicas en el maxilar superior [55]. También es importante la elección del agente anestésico, se ha demostrado que anestésicos de larga duración como la bupivacaína provocan un mejor control del DAP. Según Olmedo-Gaya y cols. [56], la bupivacaína puede ofrecer una anestesia residual que reduce el dolor postoperatorio durante las primeras 48 horas y por tanto puede ser útil como coadyuvante para controlar el DAP. Otros autores como Alizarga y cols. [57], también han demostrado que el empleo de anestésicos como en este caso la combinación de lidocaína con dexmedetomidina tiene un efecto significativo en el control del DAP.

3. *Presencia de alveolitis, pericoronaritis o infección previa.* Se ha demostrado que la presencia de inflamación e infección previa, como suele ocurrir en procesos de pericoronaritis, provoca un aumento del DAP [58,59]. Pero también la presencia de una infección que perturba la cicatrización normal de la herida provoca una permanencia en el tiempo del dolor [60]. La alveolitis cursa como un dolor severo en el alveolo tras la extracción, que se presenta generalmente 2 o 3 días postoperatoriamente [60].

4. *Afectación Nerviosa.* El tejido nervioso local puede verse afectado directamente durante la cirugía o indirectamente a consecuencia de una inflamación en estructuras más profundas. Se afectará por la lesión directa del nervio dentario inferior, durante la intervención, debido a la íntima relación con las raíces del tercer molar [61]. Esto se traduce clínicamente en la anestesia de la zona inervada, o dolor más o menos intenso localizado o reflejo hacia otros tejidos inervados por el mismo tronco. De manera indirecta cuando la inflamación se propaga desde la pared alveolar hacia las estructuras más profundas del hueso, puede llegar al conducto mandibular, así la osteítis y la neuritis completan el círculo causal del dolor postoperatorio.

Factores de Índole General

1. *Edad.* La influencia de la edad en la percepción del dolor es un tema muy controvertido. Anteriormente se pensaba que la edad influía en el grado de dolor generado por una lesión nociva, ya que los niños tienen menos terminaciones dolorosas que los adultos sanos, y después de la madurez, el número de estas terminaciones dolorosas comienza a disminuir [62]. De esta manera, el paciente anciano sentiría menos dolor que una persona de 20 años con la misma lesión [62,63]. Además, estas afirmaciones también se basaban en pruebas experimentales concluyentes en que el umbral de dolor aumenta en la persona de mayor edad, es decir, su sensibilidad al dolor se reduce [64].

Actualmente, con los estudios disponibles se puede afirmar que no existen diferencias en la percepción del dolor debidas a la edad [65–67].

2. *Sexo*. La relación entre el sexo y el dolor no es simple y sigue siendo controvertida. Parece ser que el sexo femenino refiere valores de dolor mayores tras practicarse la cirugía del tercer molar inferior [68]. Sin embargo, este hecho no demuestra una percepción dolorosa distinta. Según algunos autores, esto puede ser debido a que las mujeres presentan una mayor sensibilidad y tolerancia a estímulos dolorosos quizás debido a factores psicosociales (estado de ánimo, sexo, creencias de roles, estrategias de afrontamiento del dolor y expectativas relacionadas con el dolor), hormonas sexuales [60], o quizás que las mujeres son más honestas en referir sus niveles de dolor [68,69]. De los estudios relativos al dolor postoperatorio llevados a cabo hasta la fecha no se puede concluir que el sexo sea un factor determinante de la magnitud del dolor postoperatorio [65,67].

3. *Etnia, Condición Socioeconómica, Nivel cultura y Creencias Religiosas*. Aunque a lo largo de los años se han publicado estudios en los que se ponen de manifiesto diferencias en los niveles de dolor de pacientes de diferente cultura, condición social y religión, son pocos estudios los que tienen en cuenta estos factores a la hora de valorar la respuesta del paciente a la estimulación nociceptiva [70]. Un meta-análisis publicado en 2019 [71] que sintetiza todos los estudios disponibles sobre el uso de analgesia en el servicio de urgencias, desglosados por raza y etnia, ha demostrado que los pacientes negros e hispanos consumen menos medicación analgésica que los pacientes blancos no hispanos. Estos resultados son similares a los publicados anteriormente por Bernardo y cols.[72], quienes encontraron diferencias significativas en el consumo de analgésicos entre pacientes blancos, negros e hispanos. Los pacientes hispanos recibieron aproximadamente el 60% de la dosis recibida por los pacientes blancos no hispanos y los negros el 73% de la dosis de éstos. Aun así, existe cierta

controversia en la literatura científica cuando se habla de una relación entre DAP y etnia, condición socioeconómica, nivel cultura y creencias religiosas.

4. Estado Emocional. Se ha demostrado que el estado emocional del paciente previo, durante y tras la intervención quirúrgica puede ejercer una gran influencia en la valoración del dolor postoperatorio y la efectividad del tratamiento analgésico [53,70]. Este estado emocional va a depender de factores predisponentes como son el tipo de personalidad, historia personal, etc, y factores ocasionales como es el nivel de estrés o ansiedad [70]. Aunque existe cierta controversia, muchos autores encuentran una correlación significativa entre la percepción del DAP y el rasgo de personalidad neurótica y ansiosa [73–75]. Además, según la teoría de la ansiedad, las personas con un alto rasgo de ansiedad son generalmente hipersensibles a los estímulos y psicológicamente más reactivas [76].

5. Enfermedades previas. El estado general del paciente se ha visto que tienen una influencia sobre el DAP. Existe una asociación significativa entre el DAP y el estado general del paciente según la clasificación ASA del estado físico (ASAPS por sus siglas en inglés, *American Society of Anesthesiologists physical status*). Los pacientes con estatus ASA III presentaron mayor riesgo de reportar DAP de moderado a intenso [76] que pacientes con estatus ASA I o II. Sin embargo, hay otros autores que encuentran resultados contrarios donde pacientes con estados físicos alterados presentan menores niveles de dolor que pacientes sanos [77].

C. MODELO DE DOLOR POSTCIRUGÍA DEL TERCER MOLAR INFERIOR

En la década de los setenta, Cooper y Beaver [78] introdujeron en el campo de la analgesia el modelo de dolor agudo aplicado a la extracción quirúrgica de los terceros molares inferiores. Desde entonces se han publicado muchos trabajos que lo utilizan para comparar la eficacia y los efectos adversos de distintos

fármacos que se usan para el tratamiento del dolor [79]. Además, este modelo de dolor se ha usado también para investigar las aplicaciones farmacológicas de otros medicamentos como los anestésicos locales, antibióticos, corticoides y antiepilépticos [56,80,81].

Actualmente, la configuración del dolor dental posterior a la extracción del tercer molar lo ha convertido en el modelo más utilizado en los ensayos clínicos de analgesia aguda [82]. Las ventajas de este modelo de dolor postextracción de terceros molares inferiores se explica por lo siguiente:

1. La población de estudio. Presenta una población de sujetos numerosa y muy homogénea [83]. Por la naturaleza de la condición, los participantes son relativamente jóvenes, sanos y sin otras enfermedades significativas [82]. Dado este perfil demográfico, la población rara vez tiene dolor preexistente o enfermedades médicas complicadas que involucren el consumo de medicamentos [83]. Además, los sujetos que consumen otros fármacos, incluidos analgésicos, suelen quedar excluidos de estos estudios y hay menos probabilidad de interacciones medicamentosas. Esto significa que se elimina de manera sustancial factores de confusión sobre la evaluación de la analgesia. Es por ello que este modelo de dolor dental es idóneo para evaluar los factores que pueden afectar potencialmente la respuesta analgésica [82].

2. La muestra. Al ser un tratamiento frecuente en el campo de la cirugía oral y maxilofacial permite reclutar a los pacientes en un período corto de tiempo. Asimismo, hay muchos pacientes que presentan terceros molares impactados bilaterales, lo cual provee de una oportunidad de tener dos procedimientos quirúrgicos parecidos en un mismo paciente y en ocasiones separadas [83].

3. El procedimiento. El procedimiento quirúrgico es electivo, relativamente corto y muy estandarizado [83]. A diferencia de muchas otras intervenciones quirúrgicas, el procedimiento requiere sedación o anestesia mínima y, a menudo, se realiza solo con anestesia local. Evitar los efectos de arrastre de la anestesia general y el uso mínimo o nulo de anestésicos depresores

del SNC es una ventaja importante ya que los sujetos están alerta y sin deterioro de la memoria ni náuseas u otros efectos inducidos por fármacos [83,84].

4. La reproducibilidad. Se trata de un modelo de dolor reproducible, bien establecido, que investigadores y empresas utilizan de forma rutinaria para respaldar los estudios y propuestas de analgesia en las solicitudes de nuevos medicamentos enviadas a la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés, *Food and Drug Administration*) [82].

5. El dolor. El dolor quirúrgico resultante de la cirugía de impactación da como resultado un nivel de dolor postoperatorio que se intensifica a medida que se disipa el efecto del anestésico local lo que optimiza la sensibilidad del ensayo [83]. La intensidad del dolor, por lo general, permanece relativamente constante durante al menos 12 horas y luego disminuye durante los siguientes 1 a 2 días [83]. El dolor postoperatorio es consistente en su naturaleza y favorece diferenciar entre analgésicos débiles y potentes. Además, la necesidad de terapia analgésica ocurre en el primer período; de las 0 a las 48 horas, aunque a veces se producen complicaciones de dolor crónico. Por tanto, este dolor quirúrgico presenta una durabilidad a lo largo del tiempo suficiente que permite cuantificar el inicio del efecto, correlacionar la farmacodinámica con la farmacocinética y el pretratamiento para prevenir o reducir el dolor postquirúrgico [83].

1.2. Analgesia

La analgesia es definida como la pérdida o modulación de la percepción del dolor. La obtención de una analgesia efectiva se puede realizar por medio de diferentes métodos; farmacológicos y no farmacológicos [85]. Los métodos más conocidos y empleados para el tratamiento del DAP son los que utilizan fármacos analgésicos o anestésicos que producen una ausencia total de sensibilidad, incluida la dolorosa. Por tanto, la selección del fármaco es un aspecto fundamental ya que, para realizar una buena terapia analgésica, es tan

importante tener un conocimiento adecuado sobre el dolor y determinar su grado, como prescribir los medicamentos apropiados.

El principal problema al que se enfrenta el profesional a la hora de elegir el tratamiento de un paciente con un estado doloroso es la amplia disponibilidad de fármacos y la ausencia de protocolos y pautas estandarizadas. A esto se suma la falta de éxito en el manejo clínico del dolor después de la cirugía a pesar del gran desarrollo del conocimiento y de la ciencia encargada de este área. Muchos pacientes sufren dolor severo después de la cirugía [86]; pero aún más preocupante y menos reconocido, muchos desarrollan dolor crónico postcirugía que podría ser debido al DAP subtratado [87]. Es por ello por lo que, a lo largo de los años, se ha perseguido el objetivo de estandarizar el tratamiento del dolor puesto que en la mayoría de los centros no existen protocolos dándose la analgesia a demanda del paciente y a criterio de cada equipo profesional.

La escalera analgésica de la OMS surge como una estrategia propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1986. Su objetivo fue brindar una guía para el alivio adecuado del dolor a los pacientes con cáncer seleccionando de manera reglada el fármaco idóneo para cada tipo de dolor [88]. La escalera original constaba principalmente de tres peldaños [89]:

1. Dolor leve: analgésicos no opioides como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), o paracetamol con o sin adyuvantes.
2. Dolor moderado: opioides débiles (hidrocodona, codeína, tramadol) con o sin analgésicos no opioides y con o sin adyuvantes.
3. Dolor intenso y persistente: opioides potentes (morfina, metadona, fentanilo, oxicodona, buprenorfina, tapentadol, hidromorfona, oximorfona) con o sin analgésicos no opioides y con o sin adyuvantes.

Actualmente esta guía de tratamiento se aplica a muchos otros procesos dolorosos y ha sido revisada y actualizada [90]. La escalera original de la OMS era unidireccional, comenzando desde el escalón más bajo de los AINEs, incluidos los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) o el paracetamol, y subiendo

hacia los opioides fuertes, según el dolor del paciente. Sin embargo, según algunos autores, esta guía de tratamiento planteaba la necesidad de distinguir el tratamiento del dolor agudo de tratamientos más específicos. Como consecuencia, se añadió un cuarto peldaño a la escalera [90]. Hoy en día, esta guía OMS actualizada, es concebida como un enfoque bidireccional ampliando la estrategia para tratar el dolor agudo también. De esta manera, en el tratamiento del dolor agudo se deben emplear los analgésicos más fuerte en la terapia inicial para luego ir atenuándolos, mientras que para el dolor crónico se emplea un enfoque gradual, de abajo hacia arriba [90].

Como se ha mencionado anteriormente, existe una gran variedad de modalidades para controlar el DAP, sin embargo, no existe una opción que se evidencie como la terapia de elección. Se han planteado muchas investigaciones con el objetivo de determinar cuál es la intervención idónea para el manejo del DAP [32,38,91]. Un rasgo común a todas las investigaciones es asumir que el dolor provocado tras la cirugía debe ser aliviado lo antes posible y de la manera más efectiva con el objetivo de reducir el sufrimiento, favorecer el proceso de curación y prevenir complicaciones [92]. Como modalidades de la terapéutica farmacológica en el manejo clínico del DAP tenemos el empleo de analgésicos simples en el postoperatorio como analgesia monomodal, analgesia preventiva y analgesia multimodal con combinación de fármacos.

1.2.1. Analgesia Monomodal o Analgésicos Simples

La analgesia monomodal consiste en el empleo de analgésicos simples diseñados y formulados para tratar cualquier tipo de afección dolorosa, de origen inflamatorio o no. Existen muchos tipos diferentes de analgésicos y cada uno tiene sus ventajas y riesgos, así como su mecanismo de acción del que deriva su indicación principal (Figura 4). Los fármacos más utilizados para controlar el DAP en el periodo postoperatorio se pueden dividir en tres grandes grupos: los

anestésicos locales (AL) utilizados para infiltración local de la herida y/o para obtener bloqueos nerviosos centrales y periféricos; AINEs y antitérmicos-analgésicos (A/A) y los opioides.

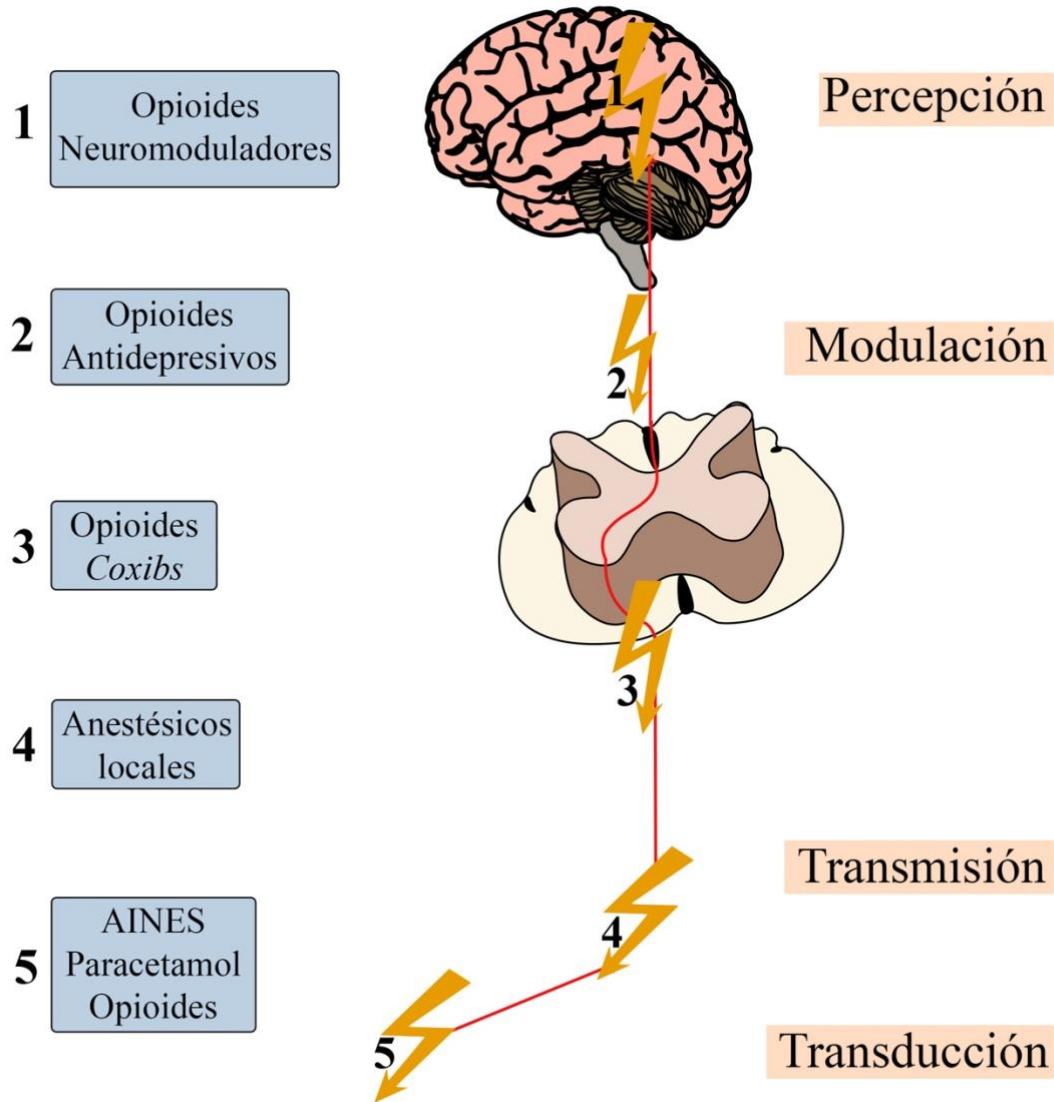


Figura 4. Nivel de actuación de los diferentes fármacos en el proceso neurofisiológico del dolor.

El problema de estos fármacos y de la analgesia monomodal es que muchas veces resulta insuficiente para el tratamiento de determinadas condiciones dolorosas y en concreto del DAP. Se sabe que el dolor, por su fisiología y fisiopatología, es de origen multifactorial. Debido a ello es probable que un solo mecanismo analgésico no permita tratarlo de manera adecuada. Se

ha postulado que los fármacos en monoterapia no siempre proporcionan un alivio satisfactorio del dolor. También que los fármacos en monoterapia que proporcionan un alivio satisfactorio del dolor en ocasiones causan, al mismo tiempo, efectos adversos indeseables [93]. Es por ello por lo que se están buscando otros enfoques terapéuticos, como por ejemplo la analgesia multimodal o la combinación con analgesia preventiva.

1.2.2. Analgesia Preventiva

Las intervenciones quirúrgicas planificadas constituyen una forma de daño premeditado. Esto nos da la oportunidad de actuar de manera anticipada sobre los mecanismos fisiopatológicos del dolor para prevenir su aparición antes de que estos se manifiesten plenamente. La analgesia preventiva consiste en la administración de fármacos antes de que se produzca el estímulo nociceptivo, bloqueando la aparición de dolor a todos los niveles posibles [94]. Se trata de una terapia antinociceptiva que previene la sensibilización central y periférica, así como la amplificación del mensaje nociceptivo producido por la agresión quirúrgica [95].

Crile fue uno de los primeros autores en plantear el uso de la analgesia preventiva tras observar en sus estudios que si se bloqueaba la transmisión del dolor antes de la incisión quirúrgica se producía una reducción de la morbilidad postoperatoria [96]. Sin embargo, es a Woolf a quien se le atribuye el renacimiento de esta idea debido a una serie de estudios en animales [95]. Woolf, definió la analgesia preventiva como la administración de un analgésico antes que aparezca el estímulo doloroso con el objetivo de proteger al SNC y SNP de señales nociceptivas aferentes para prevenir modulaciones patológicas relacionadas con la transmisión del dolor [97]. La analgesia preventiva, por tanto, tiene tres objetivos claramente definidos [95,98]: (i) evitar la sensibilización central y periférica producida por la lesión quirúrgica, (ii) disminuir la hiperactividad de los nociceptores y (iii) evitar la amplificación del mensaje

nociceptivo. Esto se consigue mediante el manejo de fármacos capaces de inducir un estado analgésico eficaz previo al trauma quirúrgico. Aun así es importante tener en cuenta el tipo de cirugía, las características del paciente, las opciones farmacológicas y la evaluación clínica [45].

Las modalidades analgésicas preventivas que se han utilizado a lo largo de los años se basan en bloqueos regionales con anestésicos locales y/o opioides, administración de opioides intravenosos o AINEs y agonistas de los receptores de N-metil-D-aspartato [99,100]. Estas herramientas farmacológicas se han empleado como entidades únicas y en combinación [45]. Actualmente, la analgesia preventiva como modalidad terapéutica presenta resultados controvertidos. Estudios nuevos sobre analgesia preventiva y revisiones sistemáticas del tema no han podido cambiar significativamente la proporción de resultados negativos versus positivos de este abordaje del dolor [45,99]. Esto quizás sea debido a la variedad de fármacos evaluados y la falta de estándares metodológicos [98]. Por lo tanto, la aplicabilidad clínica de la analgesia preventiva en la extracción quirúrgica del tercer molar requiere más estudios [98,101].

1.2.3. Analgesia Multimodal

Se ha demostrado que el dolor es de naturaleza multifactorial. Según esta concepción, es poco probable que un mecanismo analgésico monomodal permita tratarlo de manera adecuada [93]. Existen múltiples vías y mediadores involucrados en la nocicepción del dolor. Con el objetivo de dirigirse a varios mecanismos para aumentar la eficacia analgésica, usando combinaciones de fármacos, surge el concepto de analgesia multimodal [102]. La analgesia multimodal implica el uso de múltiples mecanismos simultáneos de control del dolor que actúan sinérgicamente para mejorar el efecto analgésico y reducir las dosis de cualquier agente único minimizando así los riesgos de efectos secundarios [103]. Dadas las complicaciones asociadas con el uso de la terapia

con opioides para el dolor postoperatorio, las técnicas multimodales han surgido como manera de permitir un control del dolor similar, o en algunos casos mejorado, mientras se disminuye el uso de opioides [91].

Actualmente, la analgesia multimodal ha sido propuesta como el enfoque de tratamiento de elección para el DAP según programas perioperatorios estructurados conocidos como vías de recuperación mejoradas, por la ERAS, el grupo de POSPECT y la Sociedad Americana para la Recuperación Mejorada [32,103]. En este sentido, y cada vez con más frecuencia, la eficacia del tratamiento analgésico se evalúa no sólo por la disminución en la intensidad del dolor, sino también por la menor aparición de efectos adversos secundarios al tratamiento. La analgesia multimodal se propone como una terapia capaz de producir un mayor alivio del dolor, con menor número de efectos secundarios [104]. Esto se debe a un efecto analgésico aditivo [105]. Al combinar fármacos con diferente mecanismo de acción se produce una cobertura de un espectro de dolor más amplio e incluso, a veces, permite reducir la concentración de cada componente. Las combinaciones de fármacos proporcionan un efecto sinérgico potencial y permiten emplear una dosis más baja de cada fármaco, lo que puede resultar en una menor incidencia de efectos adversos [104,106]. Las pautas difundidas por la ASA establecen que los profesionales deben ejercer un enfoque multimodal, siempre que sea posible, en función de la valoración individual del paciente [39].

Existen determinados fármacos que se utilizan actualmente en las estrategias de tratamiento multimodal. Dentro de estos fármacos se encuentran incluidos los AINEs, el paracetamol, la ketamina, los agonistas alfa 2, los glucocorticoides, los gabapentinoides y la duloxetina [103]. Muchos de estos agentes se administran actualmente en la práctica clínica y ayudan a reducir los efectos secundarios indeseables del control tradicional del dolor basado en opioides. En los últimos años se han propuesto diversos métodos para analizar cuál es la combinación "óptima", con la que se consigue una mejor relación entre

analgésia y efectos secundarios [91,103]. No siempre la administración simultánea de dos o más fármacos analgésicos es beneficiosa, por lo que se ha de evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de las asociaciones. Se han probado muchas combinaciones de fármacos analgésicos para el tratamiento del dolor postoperatorio, demostrándose que la combinación de un AINE eficaz con un opioide podría representar la mejor alternativa [104]. Por tanto, el éxito de la combinación de medicamentos depende de la selección adecuada del AINE y del opioide, así como de la proporción más adecuada para su combinación [104].

1.3. Tercer Molar Inferior

Los terceros molares, muelas del juicio o cordales, generalmente erupcionan entre los 17 y los 26 años [107]. Estos dientes, con mayor frecuencia que otros, pueden no erupcionar o erupcionar parcialmente [107,108]. Cuando se finaliza por completo la formación de la raíz y se evita la erupción completa a una posición funcional normal, hablamos de impactación del tercer molar. La impactación puede ocurrir por falta de espacio, por obstrucción por otro diente o por el desarrollo en una posición anormal [107]. Esta situación se da cuando el diente está totalmente cubierto por tejido blando, parcialmente cubierto por hueso y tejido blando o completamente cubierto por hueso. Cuando una parte del diente es visible, sin haber erupcionado en una posición funcional normal, hablamos de erupción parcial.

La literatura describe numerosos cambios patológicos asociados a la retención o impactación de terceros molares, como quistes y tumores, aumento de volumen del folículo dentario, pérdida ósea alveolar principalmente en la superficie distal del segundo molar, e incluso reabsorción radicular, pericoronaritis y disfunción de la articulación temporomandibular [109]. Un tercer molar impactado se denomina "asintomático" cuando el paciente no experimenta signos o síntomas de dolor o malestar asociados y no coexiste con signo de patología [107].

1.3.1. Indicación de Extracción de un Tercer Molar Inferior Retenido

La extracción de terceros molares es una de las intervenciones más comunes en cirugía bucal [107,110–112]. Sin embargo, existe controversia con respecto a la mejor opción de tratamiento para los terceros molares parcial o totalmente impactados entre los cirujanos bucales de diferentes escuelas y países [113]. La mayoría de las guías publicadas se basan en un consenso alcanzado entre expertos en reuniones convocadas por asociaciones de profesionales, como la Asociación Estadounidense de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS).

Hay muchas indicaciones para la extracción del tercer molar, pero la razón más común es la presencia de pericoronaritis, es decir, infección recurrente alrededor del diente cuando intenta erupcionar pero se impacta contra el hueso o los tejidos blandos [110,114]. Otras indicaciones incluyen caries no restaurables, caries en el diente adyacente, patología pulpar y periapical, fractura del diente y desarrollo de quistes, entre otras [110]. El acuerdo general indica que se debe extraer un tercer molar si hay patología o síntomas [107]. Por tanto, cuando un tercer molar impactado causa cambios patológicos o dolor, podemos considerar que el diente ya no está libre de problemas y existe indicación para su exodoncia.

Diferente es el caso de los terceros molares incluidos que no presentan sintomatología clínica, en este caso considerar su exodoncia plantea mayor debate [107,110]. Realizar la exodoncia en ausencia de patología constituye un tratamiento preventivo o profiláctico. Según muchos autores, los terceros molares pocas veces cumplen una función y su presencia solo se asocia con mayor riesgo de caries, ulceración en la mucosa, enfermedad periodontal, reabsorción radicular del molar adyacente y complicaciones futuras como aparición de quistes o tumores [107,115,116]. Además, se sabe que la extracción quirúrgica de los terceros molares en pacientes de mayor edad está asociada a una frecuencia más alta de complicaciones postoperatorias y una peor cicatrización de los tejidos periodontales [107,117]. Otro argumento que se ha dado a lo largo de los años es prevenir el apiñamiento dentario, sin embargo, este

argumento ha sido desestimado [118]. De esta manera, la extracción profiláctica o preventiva de los terceros molares retenidos estará indicada cuando, tras la valoración individual, exista riesgo de aparición de cambios patológicos futuros en la pieza o adyacentes [119].

Otra alternativa es considerar mantener el tercer molar en aquellos casos en los que el cordal presente una formación radicular completa, se encuentre completamente cubierto por hueso, no cumpla con ninguna de las indicaciones clínicas ni radiográficas para la extracción o exista una contraindicación para su exodoncia. Un estado médico alterado del paciente o la probabilidad de causar daño a estructuras adyacentes, como puede ser el nervio dentario inferior, suelen ser motivos para desestimar la extracción de un tercer molar incluido asintomático [119]. En estos casos nuestra actuación como profesionales se debe basar en informar y monitorizar al paciente. La monitorización debe incluir una revisión de la historia clínica, un examen clínico exhaustivo y una evaluación radiológica a lo sumo cada 24 meses [80,107].

Para concluir, la extracción del tercer molar incluido estará indicada siempre que se asocie a una patología, y en caso de presentarse como asintomático, la extracción profiláctica se realizará tras una toma de decisiones contemplando el riesgo beneficio que se puede esperar de la intervención.

1.3.2. Complicaciones tras la Exodoncia del Tercer Molar Inferior Retenido

A pesar de los beneficios esperados de la exodoncia de terceros molares incluidos, como puede ser el alivio de la sintomatología clínica, la cirugía se asocia con frecuencia con molestias postoperatorias. La mayoría de las dificultades que siguen a la extracción quirúrgica, como la morbilidad postoperatoria, el dolor, el malestar y la actividad restringida, están relacionadas con los terceros molares inferiores [112]. Conocer las complicaciones asociadas a este procedimiento permite al profesional estar preparado y aplicar los métodos más efectivos para su control.

Las complicaciones que se derivan de la exodoncia quirúrgica de terceros molares retenidos son variadas y no todas aparecen siempre, ni de igual intensidad, en todos los pacientes [107,110]. Así se asocia con mayor frecuencia la aparición de dolor postoperatorio, inflamación y limitación en la apertura bucal (trismo). Menos comunes, pero de gran importancia, infección, incluida la osteítis alveolar (alveolitis seca), lesiones del nervio trigémino (nervios alveolar inferior, lingual y milohioideo) y, en raras ocasiones, fractura de la mandíbula [110].

A. COMPLICACIONES FRECUENTES

La manipulación de los tejidos tanto duros como blandos durante la intervención es la causa de la aparición de dolor e inflamación. Estas complicaciones, de origen inflamatorio, son las más frecuentes pero debido a su carácter transitorio algunos autores ni siquiera las consideran complicaciones como tal [59].

El dolor postoperatorio, tras esta cirugía, es agudo de intensidad moderado a severo [41]. Se prevé que aparezca durante las primeras 24-48 horas, con un máximo de intensidad entre las 6-8 horas postextracción hasta las 12 horas [110]. En las horas posteriores, si es tratado adecuadamente, disminuirá hasta desaparecer. Tal es la previsibilidad del dolor postoperatorio que este tipo de cirugía se utiliza como modelo de dolor para la evaluación clínica de nuevos analgésicos [110,120].

La inflamación facial es muy común y su aparición, más o menos evidente, depende de muchos factores. Está asociada al daño tisular y a los mecanismos reparadores del tejido [121]. Alcanza su punto máximo alrededor de uno o dos días tras la extracción para después disminuir progresivamente en los días siguientes hasta desaparecer completamente a los 7 días [110].

La limitación en la apertura bucal es consecuencia de la inflamación de los músculos involucrados en los movimientos mandibulares [122]. El trismus o

trismo se define como la incapacidad para abrir la boca [123]. Se considera que el trismo tiene una función protectora al promover que el paciente descanse el sitio quirúrgico y así permita la cicatrización. No obstante, puede provocar dificultad para comer y funcionar si persiste durante más de unos pocos días [110]. Se considera trismo cuando la apertura máxima no sobrepasa los 35 mm, siendo lo normal de 40 a 60 mm [123].

B. COMPLICACIONES MENOS FRECUENTES

Dentro de las complicaciones menos frecuentes que suelen aparecer tras la cirugía del tercer molar incluido, encontramos complicaciones de tipo infeccioso, sangrado, fractura mandibular, daños a dientes o estructuras anatómicas adyacentes, etc.

Debido a la presencia de una gran cantidad de microorganismos en la cavidad oral, la infiltración bacteriana, durante la cirugía puede ser una causa que exacerbe la reacción inflamatoria, así como la aparición de infección de la herida quirúrgica con drenaje de pus fluctuante [122]. La alveolitis es un complicación que puede ocurrir tras cualquier extracción pero más frecuente tras la exodoncia de molares mandibulares, en concreto, terceros molares retenidos [59]. Se desconoce completamente la etiología de esta patología, siendo posible muchas causas. La teoría más aceptada es que sea consecuencia de un aumento de la actividad fibrinolítica, una infección bacteriana o una combinación de estas con otras que contribuyen a la pérdida del coágulo de sangre [124]. Los pacientes con osteítis alveolar presentan dolor punzante e intenso de uno a tres días después de la extracción que puede persistir hasta 10 días [124]. Puede ir acompañado de otros síntomas como mal gusto, mal aliento, inflamación y afectación de ganglios linfáticos [124].

El sangrado más allá de lo esperado durante una extracción o continuo más allá del intervalo postoperatorio para la formación de un coagulo (6-12 horas) es lo que se define como sangrado excesivo y constituye una posible

complicación asociada a esta intervención [122]. El sangrado puede ser intraoperatorio o postoperatorio y las causas pueden ser locales o sistémicas. Es importante identificar pacientes de riesgo ya que esta complicación puede ser debido a una condición sistémica del paciente que altere su coagulación, a la ingesta de determinados fármacos o a trastornos hereditarios en la coagulación. Pero no solo influyen las condiciones propias del paciente, existen también factores locales como el daño tisular o de algún vaso sanguíneo [122].

Otras complicaciones que también pueden ocurrir son fracturas mandibulares y daños a estructuras adyacentes. Una fractura mandibular es una complicación muy infrecuente pero particularmente grave si además se asocia a lesión nerviosa. Se suelen producir a nivel del ángulo mandibular que es la zona de menos resistencia y donde el hueso basilar se presenta más delgado [59,121]. Durante la extracción, o posterior a ella, se pueden producir lesiones o daños a estructuras cercanas, ya sean dientes, provocando fracturas en dientes cariados o restaurados, defectos periodontales en los segundos molares o lesiones nerviosas. La exodoncia de terceros molares retenidos siempre tiene un efecto en la inserción periodontal del diente adyacente [125]. También durante la extracción o a causa de una inflamación fuerte, se puede generar una lesión del nervio trigémino, generalmente del nervio alveolar inferior o lingual [122]. La lesión directa se puede provocar durante la técnica anestésica, la extracción o el manejo de tejidos blandos. La lesión indirecta suele ser el resultado de infecciones en la zona, hematomas o edema postquirúrgico [126].

1.3.3. Terapia para el Control de la Sintomatología Postoperatoria

Como hemos visto las complicaciones más frecuentes tras la extracción de terceros molares son dolor, inflamación y trismus, desencadenados por procesos inflamatorios iniciados por un trauma quirúrgico. Nuestro tratamiento deberá ir enfocado al control de estas complicaciones principalmente. Existen a nuestro

alcance gran cantidad de fármacos, así como alternativas no farmacológicas, que pueden lograr el manejo del dolor y la inflamación.

A. TERAPIA FARMACOLÓGICA

Son muchos los medicamentos utilizados para el control de la sintomatología postcirugía del tercer molar. A lo largo de los años se ha ido investigando diferentes tipos de medicamentos, así como posibles combinaciones con el objetivo de encontrar la terapia más completa y con menos efectos adversos. Dentro de los fármacos más utilizados, en campo de la cirugía oral y para el dolor postoperatorio tras la exodoncia quirúrgica de terceros molares, se encuentran antiinflamatorios no esteroideos, antiinflamatorios esteroideos, corticoesteroides y algunos opioides.

Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs)

Los fármacos AINEs, como el ibuprofeno, el naproxeno, el ketorolaco, el celecoxib y el dexketoprofeno entre ellos, forman un grupo heterogéneo de compuestos, a menudo sin relación química entre sí, pero que comparten propiedades farmacológicas y efectos [127]. Producen analgesia al inhibir la enzima COX y alterar la síntesis de PG [32]. Además del efecto directo, la inhibición de la síntesis de PG, también provoca un efecto indirecto al actuar sobre otros mediadores inflamatorios como las cininas [128]. Su introducción en la práctica clínica ha mejorado drásticamente el tratamiento del dolor agudo en odontología [129]. Sin embargo, debido al uso generalizado de estos medicamentos, existen preocupaciones acerca de la toxicidad inducida por los AINEs y de sus efectos adversos. Los AINE clásicos (no selectivos) inhiben ambas isoformas de la enzima COX. La ciclo-oxigenasa-1 (COX-1) está presente de manera constitutiva en muchos tejidos y está involucrada en procesos homeostáticos dentro de los sistemas gastrointestinal, respiratorio,

cardiovascular y renal [130]. En consecuencia, la inhibición de la COX-1 puede producir efectos adversos por el bloqueo de funciones fisiológicas [85,128,130]. La ciclo-oxigenasa-2 (COX-2) es inducida principalmente por mediadores inflamatorios y su inhibición tiene menos efecto sobre la síntesis de PG involucradas en la homeostasis. Esta fue la razón detrás del desarrollo de los inhibidores selectivos de la COX-2, que brindan una eficacia similar a los AINEs no selectivos tradicionales, pero con menos efectos adversos gastrointestinales [128,131]. No obstante, todos los AINEs, incluidos los inhibidores de la COX-2, se asocian con efectos adversos que incluyen diversos grados de riesgo cardiovascular [131].

Actualmente, en el contexto de la extracción de terceros molares, los AINEs han sido y son el tratamiento de elección por su acción antiinflamatoria y su eficacia analgésica, a pesar del riesgo de provocar efectos secundarios [32,85,129]. Este riesgo de efectos secundarios, debido a la dosis y la pauta prescrita para el DAP postcirugía del tercer molar, se ha visto que es poco probable [132]. Dentro de los AINEs el ibuprofeno y el dexketoprofeno han sido los fármacos más empleados. El ibuprofeno se ha demostrado eficaz a una dosis de 400 mg en vez de 600 mg como se comenzó a utilizar [133,134]. El dexketoprofeno, analgésico periférico caracterizado por su rápido inicio de acción ha demostrado ser eficaz para el control de este tipo de dolor a una dosis de 25 mg cada 8 horas, con una dosis máxima de 75 mg/día [130,135,136]. Su efectividad ha sido probada tanto de forma individual como en combinación en un régimen de analgesia multimodal [85,103]. Los estudios que evaluaron la eficacia de los AINEs en la prevención o reducción del dolor después de la extracción del tercer molar inferior impactado, no han podido lograr un consenso sobre el analgésico óptimo más efectivo y seguro, por lo que todavía hay investigaciones en curso sobre este tema [128].

Antitérmicos-Analgésicos o Analgésicos Menores

El prototipo de analgésico simple, “sin poder antiinflamatorio”, es el paracetamol. El paracetamol se ha convertido en uno de los fármacos antipiréticos y analgésicos más utilizados en todo el mundo y cada vez más en combinación con otros analgésicos más potentes [120]. Los efectos sistémicos de importancia son la analgesia y la antipirexis [137]. Presentan actividades antiinflamatoria y antirreumática mínimas, esto hace que para el tratamiento de procesos inflamatorios se utilicen en combinación con otros fármacos que aporten esta actividad terapéutica de la que carecen [138]. En el tratamiento del dolor postextracción de terceros molares, el paracetamol ha sido un fármaco muy empleado, sin embargo, al carecer de efecto antiinflamatorio y debido a su menor eficacia analgésica ha quedado en un segundo plano frente a los AINEs [139]. En una revisión Cochrane, de 2241 pacientes encontraron que el ibuprofeno proporcionó una mejor analgesia postoperatoria que el paracetamol [139]. Además, la combinación de ibuprofeno y paracetamol pareció ser más eficaz que los fármacos empleados de forma independiente [139]. Es por ello que, actualmente se reservará su uso cuando los AINEs estén contraindicados o para completar el efecto de éstos cuando se prevea que por sí solos no consigan un buen control del dolor [139,140].

Corticoides o Corticoesteroides

Los corticoides son fármacos con una fuerte acción antiinflamatoria debido a su efecto inhibidor de la quimiotaxis leucocitaria del foco inflamatorio, así como de los fibroblastos y de las células endoteliales. También provocan la supresión de mediadores químicos de la inflamación [141]. Su efecto analgésico es derivado de su acción antiinflamatoria [142] por lo que su uso, en el postoperatorio tras la extracción de terceros molares, en la mayoría de las ocasiones se realiza en combinación con otros fármacos analgésicos. Revisiones sistemáticas publicadas sobre el tema confirman el efecto antiinflamatorio del fármaco con una reducción significativa de la inflamación y trismus

postoperatorio [141]. Aun así, su uso debe sopesarse frente a los posibles riesgos y efectos secundarios. El potencial de efectos adversos con el uso de corticoides depende de la intensidad y duración de la terapia [143]. Algunos efectos adversos que se pueden observar incluyen hiperglucemia y glucosuria, miopatía, osteoporosis y osteonecrosis, supresión del crecimiento, balance negativo de nitrógeno, úlcera péptica, efectos oculares, efectos sobre el SNC, edema e hiperpotasemia, distribución alterada de la grasa corporal, mayor susceptibilidad a infecciones, supresión de la función pituitaria y suprarrenal, y mala cicatrización de heridas [143]. Estos efectos se observan con mayor frecuencia con la terapia con corticosteroides a largo plazo y se observan muy raramente cuando se administran esteroides durante menos de 5 días. En general, la investigación muestra que los corticosteroides pueden provocar una reducción significativa de la inflamación y el trismo después de la cirugía del tercer molar pero que su uso de manera rutinaria no queda justificado. Por eso los corticosteroides pueden ser útiles en casos seleccionados cuando se anticipa un trauma quirúrgico importante o el paciente corre el riesgo de edema excesivo.

Opioides

Los opioides se consideran fármacos integrales y ampliamente utilizados para el manejo del dolor postoperatorio [32] proporcionando un excelente control cuando el dolor agudo es de intensidad moderada a severa [27]. El problema de estos medicamentos radica en sus efectos secundarios y en el potencial riesgo de abuso [27,32,85].

Los efectos adversos relacionados con los opioides pueden manifestarse como una multitud de síntomas después de la cirugía que van desde sedación, delirio, náuseas, estreñimiento, prurito, somnolencia, depresión respiratoria, depresión del SNC y muerte por sobredosis [32,85,144]. El uso de opiáceos también puede provocar tolerancia e hiperalgesia, lo que a su vez puede derivar en dolor postquirúrgico persistente [32]. Otro problema principal de estos

medicamentos es un mayor riesgo de uso crónico de opioides, particularmente preocupante en el contexto de la actual de la declarada crisis de opioides. Se ha demostrado que la presencia de tolerancia y dependencia física puede ocurrir incluso a las dosis prescritas [144]. Por lo tanto, las ERP generalmente recomiendan utilizar medicamentos opioides con moderación, solo para el dolor moderado a intenso que no responde a otros tratamientos o en conjunto con intervenciones analgésicas no opioides para disminuir sus dosis [32,103]. De esta manera, en el caso de requerir el uso de opioides en el período postoperatorio, según las ERP, se administrarían por vía oral para pacientes que toleran la ingesta oral y de acción corta [32]. También recomiendan, antes de emplear los opioides tradicionales, el uso de tramadol, que produce analgesia a través del agonismo del receptor opioide muy débil [145].

En el tratamiento del dolor postextracción del tercer molar se han empleado opiáceos suaves como el tramadol o la codeína con menor prevalencia de complicaciones, demostrándose su empleo de forma segura a nivel oral [140,146]. La codeína es un analgésico opioide capaz de controlar el dolor de intensidad moderada a severa al unirse a receptores específicos en el SNC [140]. El tramadol es un analgésico opioide débil, de acción central, que se asocia con tasas más bajas de ciertos eventos adversos relacionados con los opioides, incluidos el estreñimiento, la depresión respiratoria y el abuso [31,32]. A diferencia de los opioides clásicos, el tramadol también modula el sistema monoaminérgico al inhibir la recaptación noradrenérgica y serotoninérgica, por lo que se prescribe ampliamente para el dolor de intensidad moderada a severa [147]. A una dosis de 100 mg cada 8 horas, la eficacia analgésica de tramadol para el dolor postoperatorio tras la extracción del tercer molar inferior es similar a la de los AINEs tradicionales [148]. Sin embargo, se recomienda limitar el uso de tramadol [149,150] o reducir la dosis administrándolo en combinación con otros fármacos debido al potencial de abuso, adicción y efectos adversos [130,146].

Otras Opciones Farmacológicas

Otras opciones farmacológicas empleadas en la terapéutica postexodoncia del tercer molar son la utilización de fármacos como AL, la pregabalina o los inhibidores selectivos de COX-2 y otros fármacos como los antibióticos empleados para tratar o evitar complicaciones infecciosas.

La anestesia regional administra fármacos analgésicos, generalmente AL, directamente a los nervios periféricos [27]. Los AL bloquean reversiblemente la conducción nerviosa produciendo una inhibición transitoria de las funciones motoras o sensitivas de las fibras nerviosas alrededor del sitio de inyección y el área cercana [56]. Las técnicas de anestesia regional con AL son una práctica bien establecida en el campo de la cirugía oral y maxilofacial [85]. Muchas ramas del nervio trigémino son susceptibles de bloqueo periférico con AL. Además, la aplicación directa de AL en las heridas puede proporcionar analgesia bloqueando directamente la transmisión del dolor de los aferentes nociceptivos de la superficie de la herida [151]. Por lo que cada vez hay más pruebas de que los AL pueden inhibir la respuesta inflamatoria local a la lesión [152]. Se ha demostrado que la administración de AL de acción prolongada, como por ejemplo la bupivacaina, reduce el dolor durante las primeras 6 a 8 horas después de la cirugía oral [56]. Actualmente, esta modalidad se recomienda como parte de un enfoque multimodal de la analgesia postoperatoria, ya que su eficacia como método de control del dolor postcirugía del tercer molar inferior se presenta limitada [153]. Algunos estudios defienden que la técnica ofrece analgesia y la posibilidad de reducir sustancialmente la necesidad de opioides y sus efectos secundarios relacionados [85,151]. Sin embargo, el periodo prolongado de anestesia sólo parece reducir la necesidad de una dosis mayor de analgésico cuando se prevé un disconfort postoperatorio severo.

La pregabalina es un análogo del neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico. Tiene propiedades anticonvulsivas, antihiperalgésicas y ansiolíticas similares a las de la gabapentina, pero con un perfil farmacocinético

más favorable, siendo de tres a diez veces más potente y con menos efectos adversos [154]. Se ha introducido como coadyuvante en el tratamiento multimodal de la analgesia postcirugía de los terceros molares tras los informes de su eficacia para el DAP [154,155]. Su efecto se puede deber a su unión a la subunidad α -2- δ de los canales de calcio, lo que reduce la liberación de varios neurotransmisores excitatorios y bloquea el desarrollo de hiperalgesia y sensibilización central [156]. Se ha visto que a una dosis de 75 mg una hora previa y una hora posterior a la cirugía consigue reducir la necesidad de medicación de rescate y da como resultado un nivel de dolor más constante, con menos picos de intensidad del dolor [154].

Además, como hemos nombrado anteriormente, dentro de los fármacos de reciente utilización en este contexto se encuentran los inhibidores selectivos de la COX-2. Estos medicamentos solo inhiben la isoforma COX-2, a diferencia de los AINEs comunes que inhiben las dos isoformas COX-1 y COX-2 [79]. Al actuar solo de manera inhibitoria sobre la COX-2 se evitan los efectos no deseados gastrointestinales que suelen estar asociados a la inhibición de la COX-1 [79,157]. Sin embargo, algunos estudios han informado de la posible aparición de más eventos adversos cardiovasculares con inhibidores selectivos de la COX-2, especialmente con rofecoxib [79,158]. No obstante, la seguridad cardiovascular de otros inhibidores selectivos de la COX-2 como celecoxib, etoricoxib y lumiracoxib podría ser comparable a la de los AINEs tradicionales [79]. En un revisión sistemática y meta-análisis publicado en 2019 [79], se concluyó que los inhibidores selectivos de la COX-2 y el ibuprofeno brindan un alivio similar del dolor después de la extracción del tercer molar impactado e incluso, existe una tendencia a obtener mejores resultados con los inhibidores selectivos de la COX-2 cuando aumenta el tiempo postoperatorio, probablemente debido a la mayor duración de su efecto. El etoricoxib, un AINE selectivo (COX-2) relativamente nuevo, se ha utilizado en varios estudios clínicos para controlar las complicaciones postoperatorias después de la extracción del tercer molar

mandibular demostrando una eficacia clínica similar a la de los AINEs no selectivos [159,160]. Una revisión sistemática y meta-análisis publicada en 2021, defiende el uso de etoricoxib ya que concluye que reduce significativamente el número de pacientes que necesitan analgésicos de rescate en comparación con los AINEs después de la cirugía del tercer molar [160]. De esta manera, actualmente, los inhibidores selectivos de la COX-2 podrían ser una alternativa adecuada a los AINEs, especialmente en pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales o en pacientes asmáticos con un fenotipo de enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina [79,160].

Otro método para reducir las complicaciones postextracción es el uso de antibióticos en el perioperatorio. La utilización de antibióticos de manera profiláctica está indicada cuando existe un riesgo importante de infección, ya sea por las características de la operación o por las condiciones locales o generales del paciente. Sin embargo, su papel en la cirugía rutinaria del tercer molar no está tan claro. Hay multitud de estudios tanto a favor como en contra del uso de antibióticos. Mientras algunos estudios muestran que la administración de antibióticos en pacientes sometidos a la extracción de terceros molares reduce el riesgo de complicaciones postoperatorias [161], otros muchos estudios no dejan clara la utilidad del uso de antibióticos de forma profiláctica para prevenir infecciones y otros signos y síntomas tras la exodoncia de terceros molares. En 2012, en una revisión Cochrane de Lodi y cols. [162], analizaron 18 ensayos clínicos con un total de 2456 sujetos. Los autores no pudieron respaldar la prescripción rutinaria de antibióticos para personas sanas que se someten a la extracción de terceros molares. Las razones principales fueron el bajo riesgo de infección después de la extracción dental en adultos jóvenes sanos, el aumento significativo del riesgo de experimentar efectos adversos de los antibióticos y el desarrollo potencial de bacterias resistentes [162]. Esta revisión fue actualizada en el 2021, determinando que debido a la creciente prevalencia de bacterias que son resistentes al tratamiento con antibióticos, los médicos deben evaluar cuándo

prescribir una terapia antibiótica en función de las condiciones clínicas del paciente (sano o afectado por patología sistémica) y nivel del riesgo de complicaciones infecciosas [163]. Por tanto, la literatura demuestra que los antibióticos administrados en el momento o antes de la cirugía del tercer molar pueden reducir la infección y la osteítis alveolar [142]. Sin embargo, la mayoría de las complicaciones infecciosas después de la cirugía del tercer molar son relativamente menores y el beneficio de los antibióticos debe sopesarse frente a la posible resistencia microbiana, las reacciones adversas y el costo.

B. TERAPIA NO FARMACOLÓGICA

Muchos autores defienden el uso de medidas no farmacológicas para el manejo del DAP postcirugía del tercer molar. Según estos autores, hay otra serie de métodos que de forma aislada o como terapia coadyuvante favorecen el control de la sintomatología postcirugía. En esta perspectiva, se han planteado varias alternativas con el objetivo de reducir el dolor posoperatorio y las complicaciones postoperatorios, como el uso de antisépticos, la crioterapia, el uso de fibrina rica en plaquetas (PRF por sus siglas en inglés *Platelet-Rich Fibrin*), la terapia de fotobiomodulación o láser a bajo nivel [164].

Los antisépticos son un grupo muy heterogéneo de sustancias que se aplican de modo local y presentan actividad antimicrobiana. Los antisépticos más comunes en la práctica diaria incluyen clorhexidina, clorhidrato de bencidamina, aceites esenciales, cloruro de cetilpiridinio, benzoato de sodio, triclosán, agentes oxigenantes, povidona yodada, peroxidasa y flúor. Si bien todos ellos tienen actividad antimicrobiana, se considera de elección la clorhexidina por su capacidad para reducir la placa, su amplio espectro de actividad contra aerobios y anaerobios orales, y su tolerabilidad general [39]. Se ha demostrado que el enjuague bucal con clorhexidina (0,12 % y 0,2 %), tanto antes como después de la extracción, previene aproximadamente el 42 % de las alveolitis secas [124]. También es importante tener en cuenta que la clorhexidina

tiene efectos secundarios, aunque generalmente son mínimos. Estos pueden incluir tinción de los dientes, aumento de la formación de cálculos, irritación de las mucosas y alteraciones del gusto [39]. Es por ello que hay una tendencia actual a aplicar este agente antimicrobiano en formato gel. Parece que no se encuentran estos efectos adversos cuando se utiliza clorhexidina en gel para aplicarlo en el alvéolo tras la extracción. Un gel tópico puede ser más efectivo que el enjuague bucal porque la posición del gel puede prolongar la liberación del medicamento, generando una acción más directa sobre el alvéolo y también permitir una mayor biodisponibilidad. Además, el gel se puede aplicar inmediatamente después de la extracción del diente, mientras que los enjuagues bucales generalmente se evitan en las primeras 24 horas debido al riesgo de disolución del coágulo [39].

La crioterapia consiste en la aplicación de frío sobre la piel con fines terapéuticos. Habitualmente se ha utilizado para el tratamiento de las lesiones musculoesqueléticas agudas y la inflamación, después de intervenciones ortopédicas [165]. Al aplicar frío de forma local se reduce la temperatura de la piel y el tejido subcutáneo provocando vasoconstricción, disminuyendo la excitabilidad de las fibras nerviosas periféricas y disminuyendo la tasa metabólica, lo que a su vez disminuye la respuesta inflamatoria [166]. La crioterapia se puede aplicar tanto de forma continua como intermitente y a través de varios medios como bolsas de hielo, bolsas de productos químicos, bolsas de gel, compresas frías y enfriamiento continuo, asistido mecánicamente con mascarillas faciales [166]. Es aceptado que la aplicación postoperatoria de hielo reduce la inflamación facial y la incomodidad después de los procedimientos quirúrgicos orales [167], sin embargo, aún no se ha determinado cuál de todos los métodos disponibles es el más efectivo. Una revisión sistemática y meta-análisis que evaluó la aplicación de frío con mascarillas faciales después de la cirugía oral y maxilofacial, reveló una disminución de la inflamación facial, del dolor y del trismo postoperatorios en comparación con la terapia de enfriamiento convencional [168,169]. Aun así, independientemente del método utilizado, la

aplicación de frío en la zona de la intervención es capaz de reducir la inflamación así como el DAP [170].

La PRF es una estrategia novedosa que se está empleando para mejorar el postoperatorio tras extracción dental promoviendo una curación y epitelización más rápida de la herida [171]. PRF es la segunda generación de concentrados plaquetarios y se obtiene por medio de una técnica simple que logra una alta concentración de plaquetas, leucocitos y otras moléculas activas como citocinas y factores de crecimiento que se quedan atrapados en una matriz tridimensional de fibrina [171]. Estos componentes desempeñan un papel fundamental en la angiogénesis, la curación de tejidos, la cicatrización y la regulación inmunitaria, especialmente, la matriz de fibrina en la que se encuentran los factores de crecimiento inmersos [172]. Aunque el uso de PRF en cirugía del tercer molar mandibular actualmente es bastante común, despierta cierto debate en la literatura científica sus beneficios en cuanto al control de la sintomatología postquirúrgica. La revisión sistemática y meta-análisis llevado a cabo por Al-Hamed y cols. [172], concluyó que el análisis de los estudios incluidos mostró resultados controvertidos sobre el efecto de la PRF en el dolor, la inflamación, el trismo y la profundidad de la bolsa después de la extracción del tercer molar mandibular. Sin embargo, Canellas y cols. [173], sí que afirmaron un efecto beneficioso de PRF sobre el dolor y la inflamación postoperatoria y además concluyen que la aplicación de PRF en el alvéolo postextracción puede reducir el riesgo de desarrollar osteítis alveolar después de la cirugía del tercer molar mandibular. Actualmente, las última revisiones sistemáticas publicadas confirman la evidencia clínica limitada sobre la aplicación de PRF después de la extracción del tercer molar mandibular aunque afirman que podría reducir el dolor, la inflamación, el trismo y la aparición de alveolitis seca y promover la cicatrización de los tejidos blandos [174,175].

La terapia de fotobiomodulación consiste en la aplicación de luz infrarroja, que es absorbida por las células y tejidos, promoviendo un cambio químico que

tiene como objetivo reducir los niveles inflamatorios y consecuentemente aliviar el dolor [164]. El uso de terapia con láser de bajo nivel ha demostrado efectos antiinflamatorios debido a su acción directa sobre los vasos linfáticos (aumento del número) y sanguíneos (disminución de la permeabilidad) [176]. Dependiendo de la dosis, la longitud de onda y la condición de la zona, el láser puede promover una variedad de respuestas biológicas. Estas respuestas incluyen la aceleración de la cicatrización de tejidos, mejoras en la reparación ósea, restauración de la función nerviosa normal después de una lesión, moderación de las respuestas inflamatorias, estimulación de la analgesia, reducción de la inflamación y regulación del sistema inmunitario [176]. Según algunos estudios una dosis única de láser de bajo nivel es eficaz para reducir las molestias posoperatorias (dolor, hinchazón y trismo) asociadas con la cirugía de extracción del tercer molar [176–178]. Sin embargo, una reciente revisión sistemática ha concluido que la terapia con láser a bajo nivel reduce significativamente la inflamación después de la extracción de los terceros molares mandibulares en comparación con el placebo, pero no se ha podido demostrar que reduzca el dolor posoperatorio ni el trismo [179].

Justificación

Dentro de los procedimientos más comunes, en el campo de la Cirugía Oral y Maxilofacial, se encuentra la exodoncia quirúrgica de terceros molares inferiores retenidos [180]. A consecuencia de la agresión durante la extracción, una serie de procesos fisiopatológicos desencadenan una respuesta inflamatoria más o menos intensa. El dolor, el trismo y la inflamación son las molestias postoperatorias más comunes afectando de manera determinante la calidad de vida del paciente [48]. El dolor que se produce tras la cirugía de exodoncia quirúrgica de terceros molares inferiores retenidos ha sido descrito como un dolor agudo, de intensidad moderada a severa [181], pudiendo volverse crónico si no es tratado adecuadamente [86,87]. En los últimos años se ha dado más importancia al conocimiento y tratamiento de este tipo de dolor. Todo ello ha generado avances considerables en la concepción de la fisiopatología del dolor agudo, la introducción de nuevos fármacos y el desarrollo de nuevas técnicas [27,32]. Sin embargo, estos hallazgos no han generado una mejora objetivable en el tratamiento del DAP. A pesar de disponer de amplios conocimientos sobre la fisiopatología y de fármacos eficaces para su tratamiento, muchos pacientes siguen refiriendo un control insuficiente [34,35]. Según encuestas realizadas, menos de la mitad de los pacientes que se someten a cirugía notifican un alivio adecuado del DAP [182]. Este porcentaje representa un problema significativo, ya que un mal manejo del DAP puede provocar entre los pacientes efectos fisiológicos adversos en el periodo postoperatorio, una alteración de su calidad de vida, la aparición de un dolor crónico debido a un DAP subtratado, además del impacto económico que esto supone en los servicios sanitarios [32,33,182]. De esta manera, el tratamiento satisfactorio del DAP sigue siendo uno de los retos más importantes que permanecen en el ámbito quirúrgico.

Se han investigado diferentes tratamientos y formas de manejar el DAP sin alcanzar un consenso claro sobre el enfoque terapéutico óptimo [39]. Los AINEs se encuentran entre los fármacos más utilizados para este propósito. Uno de los mejores documentados es el dexketoprofeno, un conocido analgésico

periférico caracterizado por el rápido inicio de su efecto [130]. Una dosis fija oral de 25 mg de dexketoprofeno, reportada por varios ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECCAs) [120,183–185], es eficaz para el tratamiento de pacientes con dolor dental agudo de intensidad media-moderada. No obstante, nos encontramos con situaciones postoperatorias de dolor agudo e intensidad moderada a severa, como es la extracción quirúrgica de terceros molares. En estos casos se requiere un aumento de la eficacia analgésica de dicho fármaco, que se traduce en un aumento de su dosis o su combinación con otro analgésico que suponga una vía de acción extra [186]. Otra alternativa farmacológica, muy utilizada en el contexto de la exodoncia quirúrgica de terceros molares, han sido los analgésicos opioides siendo uno de los más frecuentemente prescritos el tramadol [130]. A diferencia de los opiáceos clásicos, el tramadol también modula el sistema monoaminérgico al inhibir la recaptación noradrenérgica y serotoninérgica, lo que lleva a su amplia prescripción para el dolor de intensidad moderada a severa [147]. A una dosis de 100 mg cada 8 horas, la eficacia analgésica del tramadol para el manejo del DAP después de la extracción del tercer molar inferior es similar a la de los AINEs tradicionales [148]. Sin embargo, se recomienda limitar su uso o reducir la dosis administrándolo en combinación con otros fármacos debido al potencial riesgo de abuso y adicción y la alta tasa de complicaciones y efectos adversos [149,150].

La necesidad de reducir el consumo de opioides y mejorar el manejo del DAP, ha llevado a proponer un abordaje multimodal de la analgesia [39,130,149]. La analgesia multimodal consiste en la combinación de dos o más analgésicos, cada uno proporcionando un mecanismo de acción diferente y trabajando de forma conjunta para generar un efecto sinérgico potencial [39,104]. Esta combinación permite mejorar el efecto analgésico al tiempo que se reduce la dosis y, por tanto, los efectos secundarios, de cualquiera de los analgésicos administrados [39,104]. La analgesia multimodal se basa en la concepción de que el dolor es el resultado de múltiples mecanismos y, por ello, responden a

diferentes intervenciones farmacológicas [186]. Entre las diferentes combinaciones investigadas para el DAP, la administración de un opioide junto con un AINE se ha propuesto como la mejor opción. Los AINEs y los opioides tienen distintos mecanismos de acción y se dirigen a diferentes vías del dolor, potenciando sus efectos cuando son administrados de manera conjunta [186].

La combinación hidrocloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol fue aprobada en Europa con un procedimiento descentralizado en enero de 2016, y está bajo registro en muchos otros países extraeuropeos. Está indicada para el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo, de moderado a grave, sobre la evidencia de su eficacia analgésica en tres modelos humanos bien establecidos [187], como la extracción del tercer molar mandibular [120], cirugías de tejidos blandos [188], y cirugías de reemplazo articular [189]. La investigación sobre la combinación más adecuada ha llevado a proponer 25 mg de dexketoprofeno y 75 mg de tramadol para un abordaje multimodal del dolor agudo de intensidad moderada-severa ofreciendo efectos analgésicos centrales, efectos analgésicos periféricos y actividad antiinflamatoria [186,188–190]. Se ha demostrado que estas dosis proporcionan una mejor analgesia que la monoterapia con 100 mg de tramadol o con cualquier fármaco empleado a las mismas dosis (25 mg de dexketoprofeno o 75 mg de tramadol) [130,149,186,190]. No obstante, aún hay pocos estudios que empleen esta medicación en el tratamiento del dolor postoperatorio. Por lo que dada la importancia que tiene la exodoncia quirúrgica de terceros molares inferiores como modelo de dolor agudo para confirmar la eficacia y los efectos adversos de distintas medicaciones analgésicas se ha llevado a cabo la presente tesis doctoral.

Objetivos

Teniendo en consideración lo expuesto anteriormente, se plantearon los siguientes objetivos para la presente Tesis Doctoral:

3.1. Objetivo General

Comparar la eficacia analgésica de la combinación de analgésicos (hidrocloruro de tramadol 75 mg / dexketoprofeno trometamol 25 mg), frente a un analgésico único (ibuprofeno 400 mg), para el control del dolor postoperatorio tras la exodoncia quirúrgica del tercer molar inferior retenido durante las primeras 48 horas postoperatorias.

3.2. Objetivos Específicos

1. Evaluar la intensidad y el alivio del dolor asociada a cada uno de los tratamientos farmacológicos administrados.
2. Evaluar la intensidad de la inflamación asociada a cada uno de los tratamientos farmacológicos administrados.
3. Establecer el porcentaje de pacientes, de cada grupo de tratamiento, que precisan analgésicos de rescate y número de comprimidos consumidos.
4. Analizar la seguridad y tolerabilidad de los analgésicos en estos pacientes.
5. Evaluar la impresión global de los pacientes a la terapia farmacológica recibida.
6. Estudiar las variables que más influyen en el dolor y la inflamación postoperatoria.

*Pacientes, Materiales y
Métodos*

4.1. Diseño del Estudio

El diseño del estudio responde a un ECCA de centro único, a doble ciego y de grupos paralelos. El estudio que se propone para la presente Tesis Doctoral ha sido diseñado para valorar la eficacia de la analgesia multimodal con Enanplus 75 mg / 25 mg (hidrocloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol) frente al ibuprofeno de 400 mg, en pacientes sometidos a la exodoncia quirúrgica de los terceros molares inferiores retenidos. El desarrollo clínico tuvo lugar en el quirófano del Máster de Cirugía Bucal e Implantología, Facultad de Odontología, Universidad de Granada (España) entre enero de 2019 y junio de 2019; cuando el ensayo fue completado con éxito.

Con el objetivo de aumentar la rigurosidad científica, este ECCA se realizó de acuerdo con las pautas propuestas en la declaración CONSORT 2010 (acrónimo de *CONsolidated Standards Of Reporting Trials*) [191,192]. La declaración CONSORT 2010 consta de una lista de comprobación de 25 ítems que se consideran críticos y que por tanto deberían incluirse en todo informe de un ensayo clínico, junto con un diagrama para ilustrar el flujo de individuos participantes a lo largo del ensayo. La lista de comprobación se adjunta en el (Anexo II). El diagrama de flujo CONSORT que ilustra la línea de tiempo y el diseño del estudio se muestra en la Figura 8 situada en el capítulo de resultados del presente trabajo. Además, este ECCA ha sido registrado en el Registro de Ensayos Clínicos de Australia y Nueva Zelanda (ANZCTR por sus siglas en inglés, *Australian New Zealand Clinical Trials Registry*), recibiendo el código de registro ACTRN12619001709134.

REQUISITOS ÉTICOS, CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

El presente estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación Humana de la Universidad de Granada, quedando registrado con el número 474/CEIH/2018 (Anexo III). Del mismo modo, se ciñe estrictamente a:

- La Declaración de Helsinki (1964) de la Asociación Médica Mundial sobre Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.
- La Ley 41/2002, de 14 de noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica.
- La Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.
- Las Leyes vigentes sobre protección de datos. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y de Protección de los Derechos de los Pacientes. Se tuvo en cuenta también el proyecto de la nueva normativa aprobada el 10 de noviembre de 2017 por el Gobierno Español de Ley Orgánica de Protección de Datos, que fue remitido al Congreso de los Diputados, entrando en vigor esta nueva normativa el 25 de mayo de 2018. Esta nueva Ley Orgánica de Protección de Datos supone una adaptación al Reglamento de la Unión Europea, de 2016, en esta materia y tiene por objetivo fundamental aumentar la seguridad jurídica y adaptar el ordenamiento jurídico a la evolución tecnológica.

4.2. Pacientes y Muestra

4.2.1. Población Conceptual o Diana

Dentro de la población conceptual del estudio se podrían incluir todos los pacientes que presentan algún tipo de clínica relacionada con la erupción patológica del tercer molar inferior o requerimiento ortodóncico y, por tanto, indicación quirúrgica de su extracción.

4.2.2. Población de Estudio

Pacientes remitidos al Máster de Cirugía Bucal e Implantología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada, por presentar algún tipo

de clínica relacionada con la erupción patológica del tercer molar inferior o indicación para su extracción. Para la inclusión de los pacientes en el estudio, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad igual o superior a 18 años.
- Indicación de exodoncia quirúrgica de un tercer molar inferior total o parcialmente incluido con un grado de dificultad de 5 puntos o más en la escala de Pedersen [193,194].
- Riesgo anestésico ASA I-II según la Sociedad Americana de Anestesiólogos [195].
- Ausencia de alteraciones psíquicas conocidas.
- Ausencia de alergias a los fármacos empleados en el estudio.
- Firma del consentimiento informado, tanto para la cirugía como para la participación e inclusión en el estudio.

B. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Riesgo anestésico ASA III, IV, o V según la Sociedad Americana de Anestesiólogos [195].
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a los AINEs y/o al Tramadol.
- Presencia o síntomas de pericoronaritis días previos a la cirugía.
- Pacientes en tratamiento antibiótico la semana previa a la intervención.
- Presencia de imagen radiolúcida apical al diente objeto.

En el caso de cumplir con los criterios de inclusión y exclusión establecidos, todos los pacientes fueron informados de la posibilidad de participar de forma voluntaria y altruista en el estudio.

4.2.3. Diseño Muestral

El tamaño muestral para la ejecución del presente ECCA se determinó para detectar una diferencia mínima, entre ambos grupos de tratamiento, de dos puntos en la escala VAS de dolor sobre un periodo de 48 horas. Esta diferencia de dos puntos se consideró clínicamente relevante en base a estudios previos [196–198].

Para el cálculo del tamaño muestral se consideró un nivel de confianza del 95%, una potencia estadística del 90% y una desviación estándar de 2,5 (una cuarta parte del rango de la escala propuesta por Machin y cols, 1997 [199]). Este cálculo dio como resultado un total de 68 pacientes divididos de forma aleatorizada en los dos grupos de estudio:

- Grupo I: 34 pacientes para recibir ibuprofeno 400 mg por vía oral, 1 comprimido cada 8 horas durante 48 horas tras la intervención quirúrgica.
- Grupo II: 34 pacientes para recibir Enanplus 75 mg / 25 mg (hidrocloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol) por vía oral, 1 comprimido cada 8 horas durante 48 horas tras la intervención quirúrgica.

Como mediación de rescate, se empleó para ambos grupos, paracetamol 1 g hasta un máximo de 3 comprimidos al día, distribuidos cada 8 horas. El paciente tomó la medicación de rescate si 60 minutos después de ingerir la medicación de estudio no alcanzara un control adecuado del dolor.

4.2.4. Aleatorización y Cegamiento

Los pacientes fueron incluidos consecutivamente en el estudio, siguiendo un esquema de aleatorización balanceada cada 8 pacientes (4 pacientes por grupo), usando una secuencia de aleatorización generada por ordenador. Los pacientes fueron reclutados hasta llegar a 72 pacientes, cuatro pacientes más de los planteados en el cálculo del tamaño muestral. Cada participante fue asignado (proporción 1:1) a un código aleatorio (A o B). El código A representaba el grupo ibuprofeno para la recepción de 1 cápsula oral de 400 mg de ibuprofeno cada 8

horas durante las primeras 48 horas postextracción, y el código B el grupo hidrocloreuro de tramadol / dexketoprofeno trometamol para la recepción de 1 cápsula oral de Enanplus 75 mg / 25 mg en los mismos momentos.

Las asignación se almacenó en sobres sellados y numerados que se abrieron después de la cirugía por un cirujano no implicado en la evaluación perioperatoria. Para asegurar el cegamiento tanto de los pacientes como investigadores, la medicación fue preparada en cápsulas de idéntico tamaño, color y forma por una farmacia. Todos los datos fueron recopilados por el investigador principal, que desconocía la asignación pero, además, ninguno de los pacientes o cirujanos conocía la condición del tratamiento.

4.3. Materiales

4.3.1. Material Farmacológico

- Ibuprofeno 400 mg (*Ibuprofeno 400 mg, Kern Pharma, Terrasa, Barcelona, España*).
- Enanplus 75 mg / 25 mg (Hidrocloreuro de Tramadol /Dexketoprofeno) (*Enanplus 75 mg / 25 mg, Laboratorios Menarini, Badalona, Barcelona, España*).
- Paracetamol 1g (*Paracetamol Kern Pharma 1 g, Kern Pharma, Terrasa, Barcelona, España*).

A. IBUPROFENO

El Ibuprofeno es un analgésico y antiinflamatorio perteneciente al grupo de los AINEs [32,138]. Es un derivado del ácido propiónico cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de las PG para, de esta manera, controlar la inflamación, el dolor y la fiebre. Es utilizado para el tratamiento de estados dolorosos acompañados de inflamación significativa. Según el Centro de Información online de Medicamentos Autorizados (CIMA) estará indicado para el alivio sintomático de los dolores ocasionales leves o moderados, como dolores

de cabeza, dentales, menstruales, musculares (contracturas) o de espalda (lumbalgia) [200].

La administración de ibuprofeno es por vía oral. Está disponible a dosis de 200, 400 y 600 mg, siendo la dosis total habitual de 1,200 a 1,800 mg [120] sin sobrepasar 2.400 mg diarios [200].

Farmacocinética y Farmacodinamia

Ibuprofeno (R/S) es la forma que está presente en la mayoría de las preparaciones (Figura 5). Por tanto, el ibuprofeno está conformado por una primera mitad como el enantiómero S(+), que es farmacológicamente activo como inhibidor de la síntesis de PG y la otra mitad como R(-) ibuprofeno que es menos activo como inhibidor de la síntesis de PG pero que puede tener efecto farmacológico para acciones antiinflamatorias [201]. Así, el alivio del dolor se atribuye principalmente a los efectos periféricos (antiinflamatorios) y sobre el SNC del S(+) ibuprofeno. Éste desarrolla su efecto sobre la COX-2 inducible y la iNOS/cNOS (Óxido nítrico sintasa) presentes en las células inflamadas o inflamatorias de las regiones afectadas periféricamente y en el asta dorsal y los tractos espinotalámicos superiores que median la transmisión del dolor [201]. De esta manera, este fármaco tiene múltiples acciones sobre las diferentes vías inflamatorias y sistemas celulares involucrados en la inflamación, aguda y crónica [201].

Su biodisponibilidad es del 80%. Se absorbe con rapidez después de la administración oral en el tracto gastrointestinal, pudiendo observar valores máximos del fármaco en el plasma o suero después de 1 a 2 horas [201,202]. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 90-99%. La vida media plasmática es alrededor de 2 horas. Es ampliamente metabolizado en el hígado, siendo eliminado mayoritariamente por la orina, un 90% en forma de metabolitos inactivos conjugados con ácido glucurónico y un 10% de forma inalterada. La excreción es rápida y completa (a las 24 horas) [201].

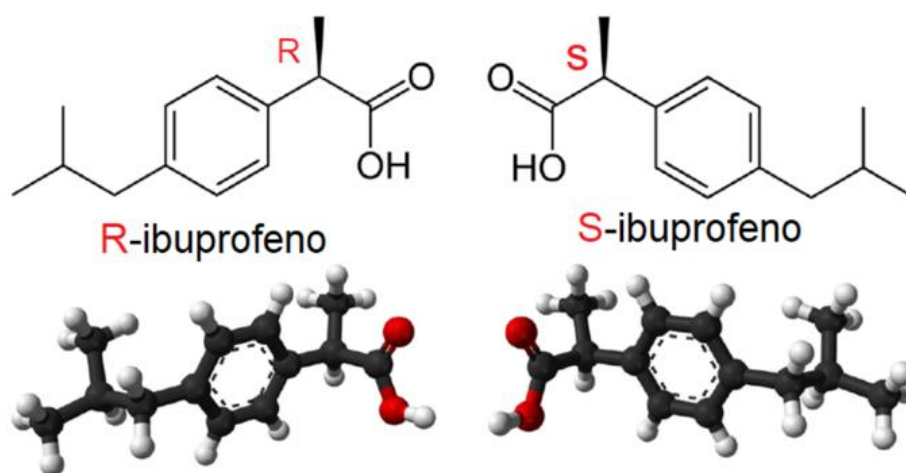


Figura 5. Mezcla racémica de los dos enantiómeros que constituyen la forma administrable de ibuprofeno; R(-) ibuprofeno y S(+) ibuprofeno.

Efectos Secundarios

Como frecuentes encontramos intolerancia gastrointestinal como epigastralgias, náuseas, pirosis o sensación de hinchazón en el tracto gastrointestinal [202]. Otras reacciones secundarias reportadas son trombocitopenia, erupciones cutáneas, cefalea, mareos y visión borrosa, y en algunos casos se presentó ambliopía tóxica, retención de líquidos y edema [79].

B. DEXKETOPROFENO

El Dexketoprofeno Trometamol (DKT) es una sal hidrosoluble del enantiómero dextrorrotatorio del ketoprofeno, perteneciente al grupo de los AINEs. El ketoprofeno racémico se viene usando desde 1973 como agente analgésico, antipirético y antiinflamatorio [203]. Al igual que los demás AINEs, el dexketoprofeno ejerce su acción antiinflamatoria y analgésica a través de la inhibición de la síntesis de las PG [32,85]. Este medicamento es uno de los inhibidores más potentes de la síntesis de PG y su efecto parece deberse principalmente al S(+) ketoprofeno [204]. El dexketoprofeno trometamol se utiliza para el tratamiento del dolor de intensidad leve o moderada, tal como

dolor de tipo muscular o de las articulaciones, dolor menstrual (dismenorrea) o dolor dental.

La vía de administración será, preferiblemente oral y cuando no sea posible, como alternativa, intramuscular o intravenosa.

- Administración oral: la dosis recomendada es de 12,5 mg cada 4-6 horas o 25 mg cada 8 h. La dosis total diaria no debe sobrepasar 75 mg.
- Administración Intramuscular o Intravenosa: la dosis recomendada es de 50 mg cada 8-12 horas. Si fuera necesario la administración puede repetirse pasadas 6 horas. La dosis total diaria no debe sobrepasar 150 mg.

Farmacocinética y Farmacodinamia

Tras ser administrado por vía oral, es rápidamente absorbido con un tiempo máximo entre 0,25 y 0,75 horas. Esto hace que alcance su efecto analgésico máximo durante los primeros 20 minutos, con un rango de los 10 a los 45 minutos [205]. Su efecto analgésico es de aproximadamente 8 horas hasta un máximo de 12 horas. El DKT se va a encontrar fuertemente unido a las proteínas plasmáticas (99%), concretamente la albúmina, y presenta un volumen de distribución medio por debajo de 0,25 L/Kg [206]. Se ha visto que la concentración plasmática del DKT es de 3,1 mg/l [206]. El perfil de absorción cambia cuando el DKT es ingerido con comida, donde se aumenta el tiempo máximo de absorción y se reduce la concentración máxima en el plasma [206]. Va a eliminarse, mediante biotransformación en metabolitos glucoconjugados inactivos, vía de eliminación renal, estando el valor de la vida media de eliminación comprendido entre 1 y 2,7 horas. La eliminación es tan rápida que tras la administración repetida no se evidencia acumulación en el plasma. El aclaramiento aparente, determinado tras la administración oral de DKT en humanos, es aproximadamente 0,087 l/h/kg [206].

Efectos secundarios

Los efectos adversos más comunes son náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsias, diarrea, entre otros.

C. TRAMADOL HIDROCLORURO

El hidrocloreuro de tramadol o clorhidrato de tramadol, (1RS,2RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)-clorhidrato de ciclohexanol, es un analgésico de acción central que está relacionado estructuralmente con la codeína y la morfina [207]. Se ha estimado que la potencia analgésica del tramadol es 10 veces menor que la de la morfina. Según la FDA el tramadol es un tipo específico de medicamento narcótico llamado opioide y aprobado para tratar el dolor de diversas etiologías, de moderado a moderadamente intenso en adultos [208].

Para el dolor intenso, la dosis habitual es de 50 mg cada 4 a 6 horas pudiendo ser aumentada a 100 mg cada 4 a 6 horas, con un máximo de 400 mg/día. La FDA desaconseja el uso de tramadol en la población pediátrica menor de 12 años [31].

Farmacocinética y Farmacodinamia

Tras la administración oral, el hidrocloreuro de tramadol se absorbe rápida y casi completamente, independientemente de la ingestión simultánea de alimentos. Las concentraciones plasmáticas son detectables en aproximadamente 0,5 horas [209]. Se une poco a las proteínas plasmáticas (20%). El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima es cercano a las 2 horas posteriores a la administración oral de una dosis sólida [207,209,210]. La vida útil del medicamento no supera las 6-8 horas y alcanza el estado de equilibrio aproximadamente después de 36 horas. La concentración plasmática y el área bajo la curva de concentración-tiempo aumentan linealmente, siendo el grado de absorción oral del hidrocloreuro de tramadol casi del 100% y la biodisponibilidad del 70% después de una dosis única [210]. La diferencia entre la absorción y la

biodisponibilidad se atribuye al metabolismo de primer paso [207,209,210]. Después de la administración oral múltiple de 100 mg de hidrocóloruro de tramadol cuatro veces al día, la concentración plasmática máxima y el área bajo la curva de concentración-tiempo son un 16 % y un 36 % más altas, respectivamente, que después de una dosis única de 100 mg. El aumento de esta biodisponibilidad posiblemente se deba al metabolismo hepático de primer paso saturado [209].

El hidrocóloruro de tramadol funciona a través de un doble mecanismo de acción; opioide y no opioide. Es un agonista puro, no selectivo sobre los receptores opioides μ , δ y κ , con mayor afinidad por los receptores μ [209,210]. El otro mecanismo no opioide que contribuyen a su efecto analgésico es la actuación sobre el sistema monoaminoérgico bloqueando la recaptación neuronal de noradrenalina, así como la intensificación de la liberación de serotonina. El tramadol se metaboliza ampliamente en el hígado por el citocromo P450 2D6 (CYP2D6) para formar los compuestos N- y O-desmetilados [209,211]. Los principales metabolitos son O-desmetil tramadol (M1) y sus conjugados, di-N,O-desmetil tramadol (M5) y sus conjugados y N-desmetil tramadol (M2) [209]. Entre ellos, M1 es farmacológicamente activo y es el principal responsable de la eficacia analgésica del hidrocóloruro de tramadol cuya afinidad por los receptores opioides es de 200 veces la del fármaco original.

Efectos secundarios

Los eventos adversos más frecuentes del hidrocóloruro de tramadol son náuseas, mareos, somnolencia, fatiga, sudoración, vómitos y sequedad bucal [31,209,211]. También pueden darse otros de manera menos frecuente y rara [209]. Dentro de los poco frecuentes podemos encontrar: agitación, ansiedad, confusión, inestabilidad emocional, euforia, alucinaciones, nerviosismo, alteraciones del sueño, temblor, vasodilatación, erupciones cutáneas, dolor abdominal, disminución del apetito, diarrea, dispepsia, flatulencia, aumento de

la frecuencia urinaria, retención urinaria, hipertonía muscular, debilidad muscular, diaforesis. Como efectos secundarios raros: depresión, disnea, tendencias suicidas, disfunción cognitiva, convulsiones, hemorragia gastrointestinal, disfunción hepática, reacciones alérgicas, reacción anafilactoide, amnesia, broncoespasmo.

El hidrocloreuro de tramadol tiene menos potencial depresor respiratorio que otros opiáceos, como la morfina o la oxicodona. Se defiende que tiene un bajo potencial de abuso y no precipita un síndrome de abstinencia. No se ha informado toxicidad cardiovascular. Los síntomas más comunes de sobredosis de tramadol son letargo, náuseas, taquicardia, agitación, convulsiones, coma, hipertensión y depresión respiratoria [209].

D. ENANPLUS (HIDROCLORURO DE TRAMADOL / DEXKETOPROFENO TROMETAMOL)

El Enanplus es un fármaco de reciente aparición que combina la acción del hidrocloreuro de tramadol 75 mg y el dexketoprofeno trometamol 25 mg. Se emplea para el tratamiento a corto plazo del dolor agudo de intensidad moderada a severa [135]. La pauta debe limitarse estrictamente al periodo sintomático y se deberá considerar cambiar a un único analgésico según la intensidad del dolor y la respuesta del paciente [212].

Estudios previos han demostrado que una combinación de dosis fija de hidrocloreuro de tramadol 75 mg y dexketoprofeno trometamol 25 mg proporciona un abordaje integral multimodal para el dolor agudo, de moderado a grave, gracias al efecto analgésico central, la acción analgésica periférica y la actividad antiinflamatoria [39,188,189]. Por tanto, la administración es oral, a una dosis recomendada de 75 mg de hidrocloreuro de tramadol y 25 mg de dexketoprofeno trometamol cada 8 horas, sin superar la máxima de 3 comprimidos diarios que corresponderían a 225 mg de hidrocloreuro de tramadol y 75 mg de dexketoprofeno trometamol.

Farmacocinética y Farmacodinamia

La administración combinada de hidrocloreto de tramadol y dexketoprofeno trometamol no tiene efectos en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de cualquiera de los dos componentes en sujetos sanos [212]. Estudios preclínicos han demostrado una interacción sinérgica entre los principios activos durante ambos modelos de inflamación, agudo y crónico, y sugieren que dosis más bajas de cada principio activo permiten obtener efecto analgésico [135].

Al emplear una combinación de fármacos, presenta un mecanismo de acción combinado y sinérgico. Por una parte, el dexketoprofeno trometamol disminuye la síntesis de PG por inhibición de la COX, mientras que el tramadol es un analgésico de acción central, agonista puro no selectivo de los receptores opioides μ , delta y kappa, con mayor afinidad por los μ y que, además, provoca una actuación sobre el sistema monoaminérgico bloqueando la recaptación neuronal de noradrenalina [206,210].

Efectos secundarios

Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron vómitos, náuseas y mareo entre otros [135,186]. Aun así, es importante considerar los efectos secundarios descritos para hidrocloreto de tramadol y dexketoprofeno trometamol como principios activos independientes

E. PARACETAMOL

El paracetamol (nombre internacional utilizado en Europa) y acetaminofén (nombre internacional utilizado en EE. UU.) son dos nombres oficiales del mismo compuesto derivado de su nombre químico: N-acetil-para-aminofenol y N-acetil-para-aminofenol [213]. Los dos efectos sistémicos de importancia terapéutica del paracetamol son la analgesia y la antipirexia, mientras que sus actividades antiinflamatoria y antirreumática son

insignificantes [137]. Este fármaco carece de actividad antiinflamatoria significativa, lo que implica un modo de acción distinto al de los AINEs. A pesar de años de uso e investigación, los mecanismos de acción del paracetamol no son aun completamente comprendidos [120]. Se cree que actúa inhibiendo la síntesis de PG a nivel del SNC, y que bloquea los impulsos dolorosos a nivel periférico [137]. Es posible que este último efecto esté mediado por la inhibición de la síntesis de PG y otros mediadores de la respuesta dolorosa. Actúa a nivel central sobre el centro regulador de la temperatura en el hipotálamo para provocar vasodilatación periférica, lo que genera un mayor flujo de sangre hacia la piel, sudación y pérdida de calor [137].

La dosis normal para conseguir analgesia y control de la fiebre es de 325 a 1,000 mg cada 4 horas, hasta un máximo de 4,000 mg al día. En pacientes con insuficiencia renal se recomienda aumentar el intervalo de administración a 6 horas cuando el daño renal es moderado y a 8 horas en los pacientes cuya tasa de filtración glomerular sea menor de 10 ml/min.

Farmacocinética y Farmacodinamia

La biodisponibilidad oral del paracetamol es de 60-70%. Se absorbe rápidamente desde el tubo digestivo, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 40 a 60 minutos [213]. Se une en un 30% a proteínas plasmáticas y tiene un volumen de distribución máximo de 1 a 2 horas. Aproximadamente, el 25% del medicamento es sujeto de metabolismo de primer paso en el hígado [213]. Su vida media es de 2 a 4 horas [213].

Efectos Secundarios

Una preocupación significativa con respecto al uso de paracetamol se relaciona con el desarrollo de hepatotoxicidad; sin embargo, los datos actuales sugieren que es poco probable que esto se desarrolle a dosis terapéuticas [27]. Aun así, ha sido asociado al desarrollo de neutropenia, agranulocitopenia,

pancitopenia y leucopenia. De manera ocasional, también se han reportado náuseas, vómitos, dolor epigástrico, somnolencia, ictericia, anemia hemolítica, daño renal y hepático, neumonitis y erupciones cutáneas. El uso prolongado de dosis elevadas de paracetamol puede ocasionar daño renal y se han reportado casos de daño hepático e incluso necrosis hepática [213].

4.3.2. Material Quirúrgico

Durante el procedimiento quirúrgico para la exodoncia del tercer molar inferior incluido se utilizó el siguiente material:

- Espejos intraorales.
- Jeringa de anestesia y carpules de anestesia (Ultracain con Epinefrina 40 mg/ml + 0,01 mg/ml: 1,7 ml por cartucho).
- Agujas.
- Separador Langenbeck.
- Separador Farabeuf.
- Mango de bisturí de Bard-Parker y hojas de bisturí del nº 15 (Swann-Morton®).
- Osteotrimer o Sindesmotomo.
- Periostotomos de Molt, P24, Freer y Williger.
- Botador recto.
- Elevador de Winter de ambos lados.
- Pieza de mano recta (Kavo®).
- Turbina dental (Kavo®).
- Fresa de Cirugía Zekrya de 23 mm Carburo de Tungsteno FG - Maillefer
- Fresas redondas Busch de Carburo de Tungsteno para pieza de mano.
- Pinza Gubia.
- Curetas quirúrgicas y cucharillas de Lucas.
- Pinzas de disección rectas o pinzas Adson con dientes.
- Pinzas mosquito curvas.

- Porta agujas.
- Sutura no reabsorbible. Seda TB-15 de 3-0 (Aragó®).
- Tijeras de Metzenbaum.
- Tijeras de corte.

4.4. Métodos

4.4.1. Procedimiento Experimental y Procedimiento Quirúrgico

El estudio diseñado y realizado para la presente Tesis Doctoral fue desarrollado teniendo en cuenta el siguiente protocolo (Figura 6):

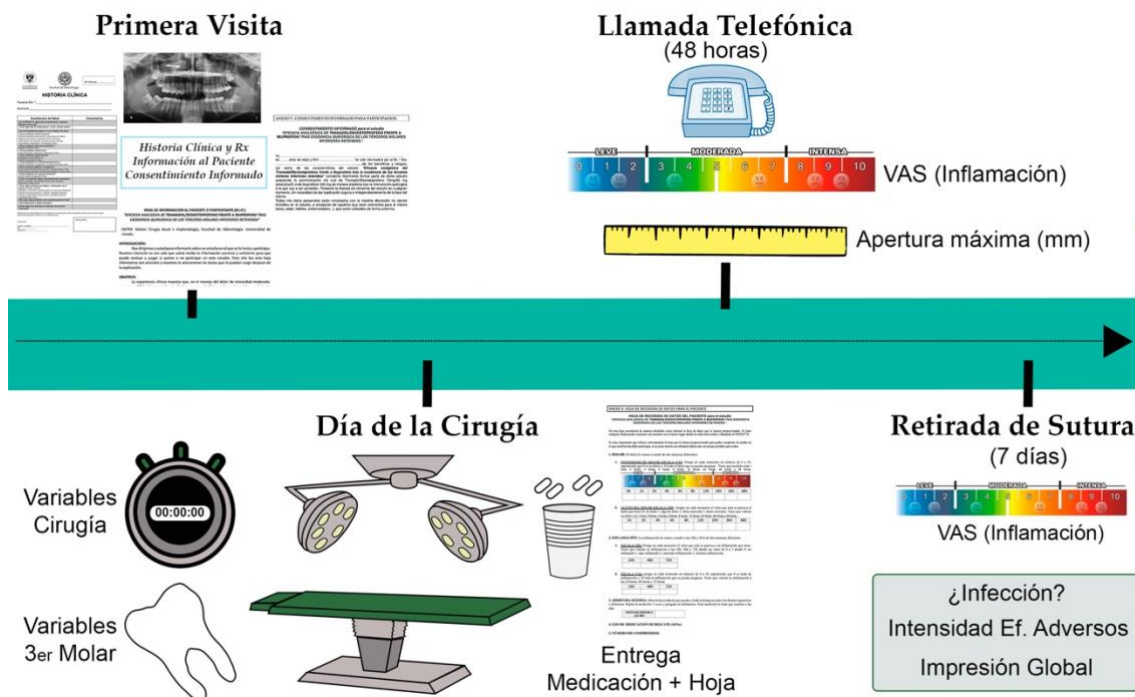


Figura 6. Esquema del protocolo de seguimiento del estudio.

A. PRIMERA VISITA DEL PACIENTE

Pacientes derivados o que acudían solicitando la exodoncia de un tercer molar inferior retenido, previa inclusión en el estudio, fueron dados de alta en el sistema de registro de pacientes de la Facultad de Odontología tras la realización de una completa historia clínica. La historia clínica realizada comprendía una

anamnesis, donde se recogieron los datos de filiación del paciente (nombre, edad, sexo, profesión, domicilio y teléfono), así como antecedentes familiares, enfermedades padecidas, intervenciones quirúrgicas previas, alergias medicamentosas y tratamiento actual. Todos los datos tomados fueron complementados con una exhaustiva exploración clínica del estado dental y periodontal, incluida la inspección y palpación del territorio bucofacial.

Con el objetivo de completar la exploración y hacer un diagnóstico correcto, se realizó a todos los pacientes un estudio radiológico previo a la intervención quirúrgica, mediante la realización de una Ortopantomografía. La Ortopantomografía constituye la proyección habitual para este tipo de intervenciones, con la que se consigue realizar un diagnóstico correcto. En algunos casos, se completó el estudio con una tomografía computarizada de haz cónico (CBCT por sus siglas en inglés, *Cone Beam Computed Tomography*) para valorar tridimensionalmente la posible relación con estructuras anatómicas nobles como el nervio dentario inferior. Una vez realizada la evaluación radiológica, se comprobó la indicación de extracción de uno o ambos terceros molares inferiores retenidos teniendo cuenta los criterios aportados por las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cirugía Bucal (año 2018), y de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (año 1917) [214,215].

Realizado el diagnóstico e indicada la necesidad de tratamiento quirúrgico para su exodoncia, se informó al paciente, tanto de forma oral como por escrito, de las posibles complicaciones que pudieran aparecer en este tipo de cirugía, así como de su participación totalmente voluntaria y altruista en el estudio (Anexo IV). Si el paciente aceptaba, debía firmar ambos consentimientos; el consentimiento para la intervención quirúrgica y el consentimiento y compromiso de participación en el estudio (Anexo V). En este punto, una vez el paciente firmara ambos documentos, se comenzaba a rellenar la primera parte de la hoja de recogida de datos del investigador (Anexo VI) con las variables

preoperatorias relacionadas con el paciente. La hoja de investigador iba acompañada de un documento explicativo complementario (Anexo VII).

B. SEGUNDA VISITA, INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

Se realizó la extracción de sólo un tercer molar inferior retenido. Durante la cirugía, tanto el cirujano como su asistente llevaban guantes y batas estériles. Los pacientes fueron cubiertos con paños quirúrgicos estériles, y se desinfectaron sus labios y piel facial perioral con povidona yodada al 10 % (*Betadine Bucal, Meda Pharma SL, Madrid, España*). El paciente se enjuagó inmediatamente antes de la cirugía con 10 ml de un enjuague bucal con clorhexidina al 0,12% (*Perio-Aid, Dentaïd SL, Barcelona, España*) durante dos minutos aproximadamente. Todos los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por el mismo alumno de tercer año del Máster en Cirugía Bucal e Implantología de la Facultad de Odontología de Granada, supervisados en todo momento por un profesor responsable del tratamiento del paciente. Se siguieron los siguientes tiempos (Figura 7):

ANESTESIA: Se realizó un bloqueo troncular mediante Ultracáin (Hidrocloreuro de Articaína + Epinefrina 40/0,01 mg/ml solución inyectable) (*Ultracain, Normon SA, Madrid, España*), del nervio dentario inferior y del nervio lingual, además se infiltró anestesia a la mucosa del trígono retromolar y al vestíbulo para bloquear el nervio bucal.

INCISIÓN: Antes de iniciar la diéresis, se realizó la palpación de la zona del trígono retromolar y la rama ascendente mandibular reconociendo la cresta oblicua externa y estableciendo su relación con el tercer molar inferior. De acuerdo con la previsión de la dificultad de la intervención, valorada radiográficamente según la escala Pedersen [193,194], se decidió entre la realización de una incisión festoneada (lineal) o en Bayoneta. La incisión se comenzó en la parte más alta de la cresta distal, por detrás del segundo molar, para luego continuar festoneando la encía alrededor de la/s pieza/s próxima/s, en

la zona vestibular y completando con descarga si fuese necesario (Bayoneta) (Figura 7c).

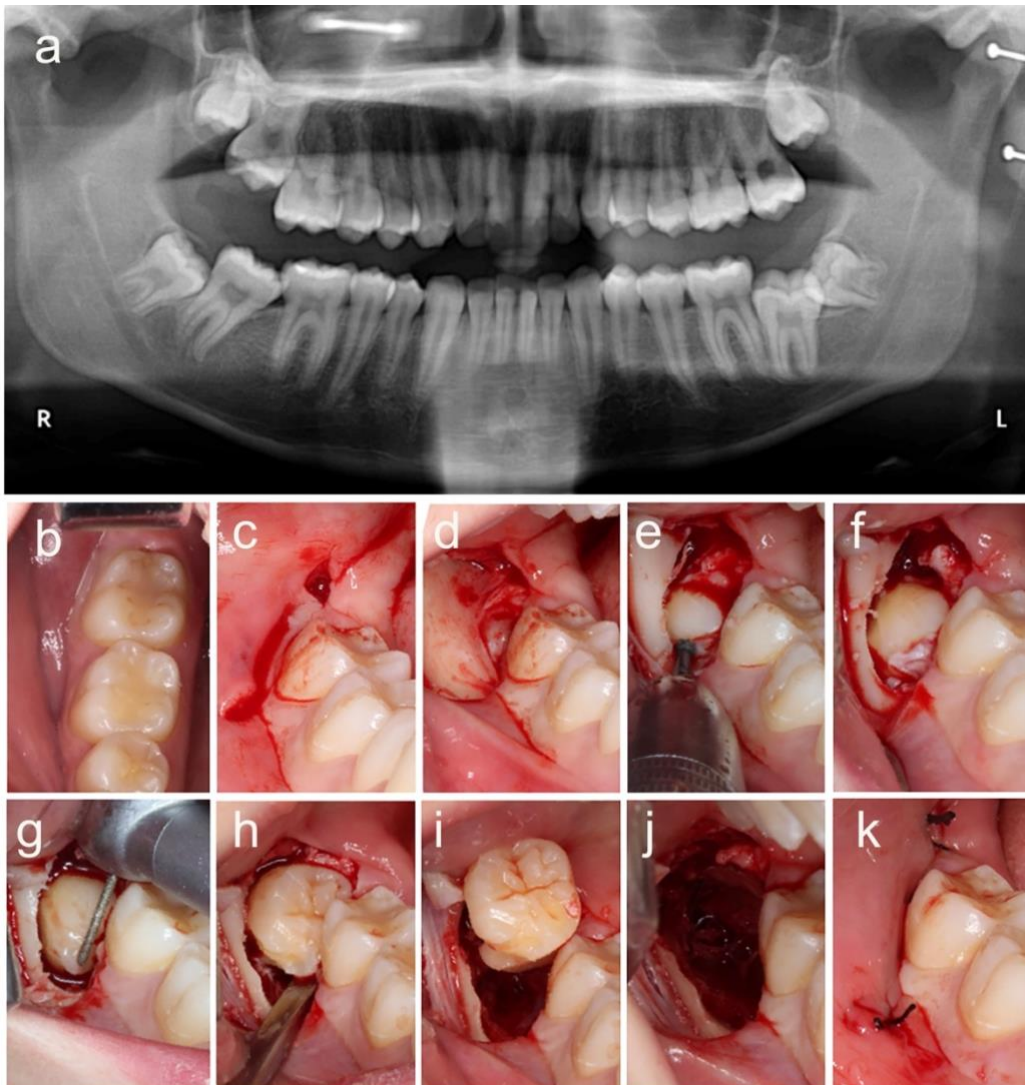


Figura 7. Procedimiento quirúrgico de exodoncia de un tercer molar inferior retenido (48). (a) Ortopantomografía inicial, (b) Situación previa al comienzo de la intervención, (c) Incisión en Bayoneta, (d) Despegamiento mucoperióstico, (e) Ostectomía liberadora, (f) Exposición de la corona clínica del tercer molar tras liberar el hueso pericoronario, (g) Odontosección (h) Elevación con botador recto, (i) Extracción del tercer molar 48, (j) Alveolo postextracción y (k) Suturas tras la intervención.

DESPEGAMIENTO DEL COLGAJO MUCOPERIÓSTICO: Se despegó el colgajo vestibular, de mesial a distal, con ayuda de un periostotomo apoyado en la cortical ósea, luego se separó la mucosa del trígono retromolar y el colgajo

lingual (Figura 7d). Este procedimiento se ejecutó de manera cuidadosa para evitar causar desgarros y perforaciones en la mucosa o en el periostio.

OSTECTOMÍA: Se eliminó el hueso mandibular que cubría, total o parcialmente el tercer molar, utilizando el micromotor con una fresa redonda de carburo tungsteno y bajo irrigación constante con suero fisiológico o agua destilada estéril (Figura 7e). La ostectomía se realizó en primer lugar de forma mesio-vertical, y se continuó realizando un surco en la zona vestibular. Se eliminó todo el hueso necesario con el objetivo de conseguir acceso total a la corona del cordal, así como encontrar un punto de apoyo adecuado y lo suficientemente profundo en mesial que permitiera luxarla sin ejercer una palanca demasiado fuerte.

ODONTOSECCIÓN: Cuando fue oportuno, se realizó la división del diente en las partes necesarias, para su exéresis completa, permitiendo desgastar la menor cantidad de hueso posible, acortando el tiempo operatorio y disminuyendo el riesgo de fractura mandibular. La odontosección se realizó con la turbina y la fresa Zekrya de carburo de tungsteno (Figura 7g).

LUXACIÓN Y EXODONCIA: Con ayuda de botadores rectos finos y en ocasiones de elevadores en "T" como el de Winter o Pott, se extrajo la muela hacia el lugar de menor resistencia (Figura 7h e i).

EXÉRESIS DEL FOLÍCULO Y LIMPIEZA DE LA HERIDA: Tras la eliminación de la pieza retenida, se procedió al tratamiento del alveolo y los tejidos de alrededor, regularizando las espículas óseas y fragmentos sueltos con una pinza gubia. Por medio de una tijera o bisturí se retiraron los restos del capuchón pericoronario y se emparejó el borde de la mucosa.

REPOSICIÓN DEL COLGAJO Y SUTURA: Se comprobó la correcta reposición de los bordes de la herida y se suturó con seda de 3/0 (Figura 7k). Se colocó una gasa con gel de clorhexidina al 0,20% al finalizar la extracción, para que el paciente la mantuviera bajo presión durante al menos 30 minutos.

CUIDADOS POSTOPERATORIOS: Se informó, tanto de forma oral como por escrito (Anexo VIII), al paciente de los cuidados postoperatorios comunes a cualquier cirugía realizada a nivel de la cavidad oral.

En cuanto a la medicación prescrita, la terapia analgésica dependió del grupo al que fuera asignado aleatoriamente el paciente. Como analgésico de rescate se prescribió paracetamol de 1 g, en caso de ser necesario. A todos los pacientes se les prescribió un tratamiento antibiótico consistente en 750 mg de amoxicilina cada 8 horas durante 6 días y en el caso de alérgicos a la penicilina el tratamiento de elección fue clindamicina 300 mg cada 8 horas durante 6 días.

C. TERCERA VISITA, RETIRADA DE SUTURA

A los 7 días de la intervención se citó a los pacientes para la retirada de suturas. En ese momento se recogió la hoja de datos rellena por el paciente (Anexo IX) y se evaluaron los parámetros restantes por el investigador.

4.4.2. Variables Estudiadas

Todas las variables del estudio fueron recogidas y evaluadas por el investigador principal (C.V.) que permaneció cegado en todo momento a la asignación de los participantes a cada grupo de estudio. Las variables recogidas se pueden clasificar como variables primarias, secundarias y otras variables.

A. VARIABLES PRIMARIAS

- Intensidad del dolor postoperatorio según una escala analógica visual (VAS por sus siglas en inglés, *Visual Analogue Scale*) (0 = ausencia de dolor, a 10 = peor dolor imaginable) a las 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36 y 48 horas.
- Alivio del dolor proporcionado por la medicación por medio de una escala de evaluación verbal (VRS por sus siglas en inglés, *Verbal Rating Scale*) (1 = ausencia de dolor, 2 = algo de dolor, 3 = dolor marcado y 4 = dolor extremo) a las 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36 y 48 horas.

- Necesidad de analgesia de rescate con 1 g de paracetamol (sí/no) y, cuando la respuesta fue “sí”, indicar el número de comprimidos de paracetamol consumidos.

B. VARIABLES SECUNDARIAS

- Intensidad de la inflamación según la escala VAS (0 = sin hinchazón a 10 = máxima hinchazón imaginable) y según la escala VRS (1 = sin inflamación, 2 = inflamación leve, 3 = inflamación aceptable y 4 = inflamación completa) a las 24, 48 y 72 horas.
- Limitación de la apertura bucal (en mm) midiendo la distancia entre los bordes incisales superior e inferior de los incisivos centrales a las 48 horas y 7 días para la evaluación del trismo.
- Presencia/ausencia de infección de la herida (existencia de líquido purulento en la herida; presencia de fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$); y presencia de dolor intenso sin alivio del dolor y/o hinchazón persistente).
- Efectos adversos de la medicación (náuseas, vómitos, somnolencia, mareos, temblores, sudoración, dispepsia, diarrea, sangrado, desorientación...).
- Intensidad de los efectos adversos (leve, moderada o grave).
- Percepción general del paciente a la medicación recibida (mala, aceptable, buena, muy buena).

C. OTRAS VARIABLES

Aunque el estudio presenta un diseño basado en un ECCA donde todas las demás variables se distribuyen al azar por la propia naturaleza del estudio, también se analizaron variables relacionadas con la muestra. El objetivo fue comprobar la homogeneidad de la muestra y poder realizar estudios con modelos de regresión para ver la influencia de las variables en el dolor y la inflamación. Las variables estudiadas fueron:

- Variables relacionadas con el paciente: sexo, edad, presencia de enfermedad general (sí/no), medicación y consumo de tabaco (0 = No, 1 = ≤10 cigarrillos/día, 2 = >10 cigarrillos/día).
- Variables relacionadas con el diente: tercer molar extraído (38 / 48), dificultad de extracción según el índice de Pedersen (0-10) [193,194], y antecedente de pericoronitis (si/no).
- Variables relacionadas con la cirugía: duración de la cirugía (min), tipo de incisión (lineal/bayoneta), desgarró del periostio (si/no), ostectomía (ninguna, mesial-vestibular, mesial-distal-vestibular, mesial-distal-vestibular-lingual, oclusal), odontosección (si/no) y número de suturas.

4.4.3. Evaluación de Parámetros Clínicos

La evaluación de los parámetros clínicos recogidos para el desarrollo del estudio siguió el siguiente esquema temporal.

Durante la primera visita se tomaron los datos relacionados con el paciente y que permitían completar su historia clínica. Previo a la intervención y durante ella se evaluaron todas las variables relacionadas con el tercer molar a extraer y la cirugía. Al terminar la cirugía se entregó a los pacientes tanto la medicación, según el grupo al que habían sido adscritos, como la hoja de datos que deberían rellenar acerca de la evaluación del dolor, inflamación, apertura bucal y medicación de rescate (Anexo IX).

A los 2 días de la intervención se llamó a los pacientes. En esa llamada se les preguntó por la inflamación que presentaban a las 48 horas y la limitación en la apertura bucal. En caso necesario, se les pidió aclaración de sus respuestas.

A los 7 días cuando los pacientes volvieron para la retirada de suturas y visita de seguimiento, se evaluó por parte del profesional; la inflamación postquirúrgica, la presencia de trismo o limitación en la apertura y la presencia de infección. Además se les preguntó a los pacientes si habían

experimentado algún efecto secundario, su intensidad y se les pidió que hicieran una valoración global de la medicación recibida.

Los datos se registraron en un formulario de informe de caso (CRF por sus siglas en inglés, *Case Form Report*) para cada paciente por triplicado. Una copia quedó adjunta en la ficha clínica del paciente, otra se usó para la digitación de la información en la base de datos electrónica. La tercera copia quedó en poder del investigador principal como copia de seguridad. Cada documento fue firmado por la persona responsable.

4.4.4. Método Estadístico

Las diferencias en las características generales de la muestra entre los dos grupos de tratamiento se compararon mediante un análisis bivalente empleando la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según corresponda, para variables categóricas. La prueba U de Mann-Whitney se aplicó para variables ordinales y la prueba t de Student para variables continuas.

El dolor se analizó de 3 maneras: (1) como la puntuación media de la escala VAS de la intensidad del dolor evaluada a las 0, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36 y 48 horas después de la extracción); (2) como el dolor máximo experimentado por los pacientes durante las primeras 48 horas; y (3) como el período de tiempo antes de que se alcanzara el dolor máximo. La inflamación se analizó de las mismas 3 formas. Las diferencias entre grupos en las variables de resultado se analizaron con la prueba U de Mann-Whitney cuando se cumplieron las condiciones de normalidad y asimetría y con la prueba t de Student cuando no se cumplieron.

Se construyeron modelos de Ecuaciones de Estimación Generalizadas (GEE). Los modelos de regresión buscan determinar la relación entre una variable dependiente, con respecto a otras variables, llamadas explicativas o independientes. Asimismo, con estos modelos se busca determinar cuál será el impacto sobre la variable principal ante un cambio en las variables independientes. Con estos modelos se integraron las puntuaciones de dolor o

inflamación en todos los momentos de medición (0, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36 y 48 horas después de la extracción). Para construir los modelos se utilizó una estructura de correlación intercambiable, una familia de Gauss para modelar la variable dependiente y la función de enlace de identidad. En una primera etapa se construyeron modelos GEE univariados controlando por cada potencial factor de confusión, seleccionando los factores que presentaban un valor de $p > .20$ para la asociación con la variable respuesta. Finalmente, se construyó un modelo GEE multivariante con el grupo de tratamiento como variable independiente y las covariables seleccionadas.

Para los análisis estadísticos se utilizó Stata v14 (StataCorp, College Station, Texas, EE. UU.) y se consideró significativa una $p < 0,05$ en todas las pruebas.

Resultados

5.1. Descripción de la Muestra del Estudio

Setenta y dos pacientes fueron reclutados para el estudio, siendo asignados de manera aleatoria al grupo tratado con Enanplus 75 mg / 25 mg (hidrocloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol) (n = 36) o al grupo tratado con ibuprofeno 400 mg (n = 36). De todos los pacientes inicialmente incluidos, dos pertenecientes al grupo ibuprofeno se perdieron durante el seguimiento; el primero por no acudir a la retirada de suturas, y el segundo por no cumplir con el régimen farmacológico asignado. De esta manera, la muestra final del estudio estuvo constituida por 70 pacientes, para los cuales se recogieron todos los datos y se analizaron todas las variables planteadas. El flujo de pacientes a través del estudio queda reflejado en la Figura 8 de acuerdo con las normas CONSORT.

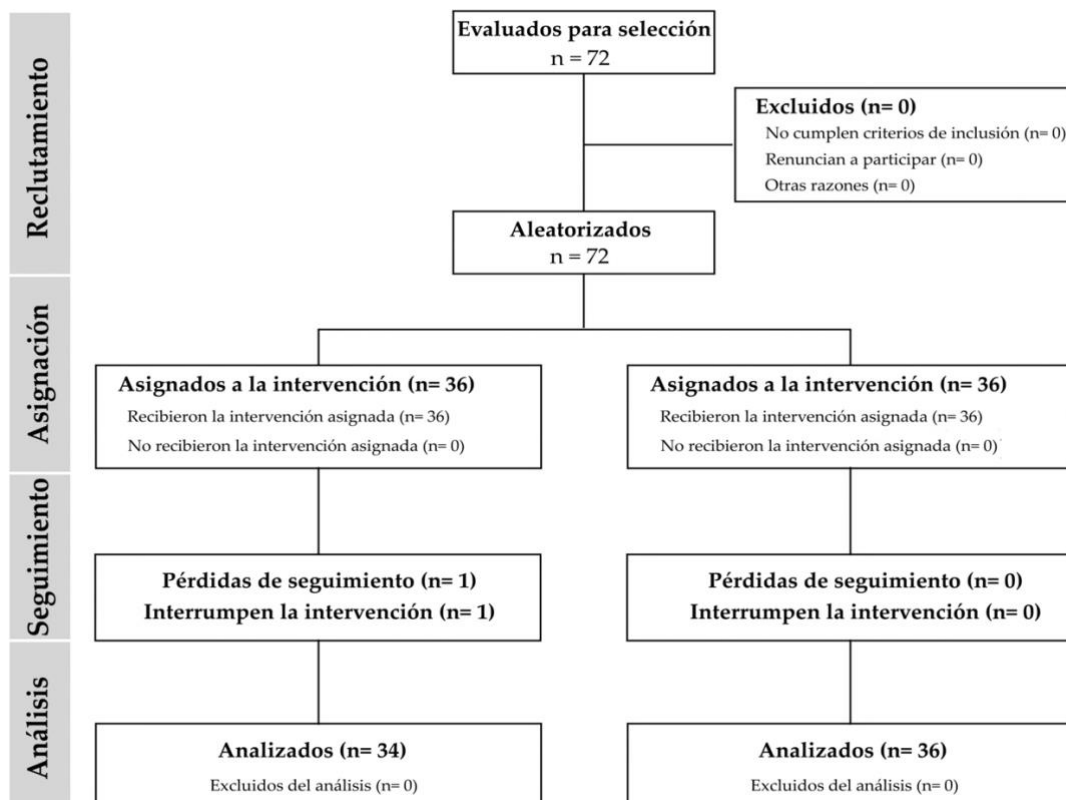


Figura 8. Diagrama que ilustra el flujo de participantes a lo largo de las diferentes fases del ECCA de grupos paralelos.

La Tabla 1 recoge las principales variables que describen la muestra de pacientes incluidos en el estudio. De los pacientes que conforman la muestra, 30 eran hombres y 40 mujeres. La edad de los participantes fue de $26,00 \pm 0,43$ años (edad media \pm desviación estándar, DE). Sin embargo, el 34,28% de los participantes presentaban una edad comprendida entre los 20 y los 24 años, siendo el rango de edad más representativo del estudio. No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en edad ($p = 0,765$), sexo ($p = 0,241$), enfermedad médica sistémica ($p = 0,543$) y consumo de tabaco ($p = 0,670$). El perfil de paciente más repetido fue hombre (57,14%) de entre 20-24 años (34,28%), sin patología sistémica (81,42%) y no fumador (84,28%).

Tabla 1. Descripción de las variables principales de los pacientes que forman la muestra de estudio.

Variables Predictoras	Total		Ibuprofeno		Tramadol / Dexketoprofeno		Valor <i>p</i>	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Edad	< 20	18	(25,7)	7	(20,6)	11	(30,6)	0,765 ^a
	20-24	24	(34,3)	13	(38,2)	11	(30,6)	
	25-29	13	(18,6)	8	(23,5)	5	(13,9)	
	≥ 30	15	(21,4)	6	(17,6)	9	(25,0)	
Sexo	Hombre	30	(42,9)	17	(50,0)	13	(36,1)	0,241 ^b
	Mujer	40	(57,1)	17	(50,0)	23	(63,9)	
Enfermedad Médica General	Sin patologías	57	(81,4)	29	(85,3)	28	(77,8)	0,543 ^b
	Anemia	1	(1,4)	1	(2,9)	0	(,0)	
	Ansiedad	1	(1,4)	0	(,0)	1	(2,8)	
	Asma	1	(1,4)	0	(,0)	1	(2,8)	
	Colesterol e hipertensión	1	(1,4)	0	(,0)	1	(2,8)	
	Diabetes	1	(1,4)	0	(,0)	1	(2,8)	
	Epilepsia	2	(2,9)	2	(5,9)	0	(,0)	
	Hemoglobinopatía	1	(1,4)	1	(2,9)	0	(,0)	
	Hipertensión	1	(1,4)	0	(,0)	1	(2,8)	
	Hipotiroidismo	2	(2,9)	1	(2,9)	1	(2,8)	
	Síndrome Grom	1	(1,4)	0	(,0)	1	(2,8)	
	Talasemia menor	1	(1,4)	0	(,0)	1	(2,8)	

Tabla 1. Continuación.

Tabaco	No fumador	59	(84,3)	29	(85,3)	30	(83,3)	0,670 ^a
	Fumador < 10 cigarrillos/día	6	(8,6)	4	(11,8)	2	(5,6)	
	Fumador > 10 cigarrillos/día	5	(7,1)	1	(2,9)	4	(11,1)	

(a) Prueba de Mann-Whitney; (b) Prueba de Chi-Cuadrado.

En cuanto a las variables relacionadas con el diente a extraer y la cirugía, tampoco se encontraron diferencias significativas entre grupos como se puede observar en la Tabla 2. De los 70 molares inferiores extraídos durante este ensayo clínico, el 51,43% se correspondieron con la pieza número 48 y el 48,57% con la pieza número 38. En un 31,43% de los casos el paciente había sufrido previamente, al menos, un episodio agudo de pericoronaritis. La dificultad de extracción tuvo una puntuación, según la escala Pedersen, de poco difícil en el 22,86% de los casos, moderadamente difícil en el 50% de los casos y muy difícil en el 27,14% de los casos. Cuando describimos el procedimiento quirúrgico que se llevó a cabo vemos que lo más frecuente fue realizar una incisión en bayoneta (54,29%), frente a la incisión lineal (45,71%), realizando un despegamiento sin desgarro del periostio (71,43%) para posteriormente realizar una ostectomía por mesial, vestibular y distal (52,86%), sin necesidad de realizar odontosección (57,14%) y cerrando la herida quirúrgica con tres puntos de sutura (37,14%).

Tabla 2. Variables relacionadas con el tercer molar inferior a extraer y la cirugía.

Variables		Total		Ibuprofeno		Tramadol / Dexketoprofeno		Valor <i>p</i>
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Localización	38	36	(51,4)	16	(47,1)	20	(55,6)	0,477 ^a
	48	34	(48,6)	18	(52,9)	16	(44,4)	
Grado de Dificultad	Poco difícil	16	(22,9)	4	(11,8)	12	(33,3)	0,172 ^b
	Moderadamente difícil	35	(50,0)	20	(58,8)	15	(41,7)	
	Muy difícil	19	(27,1)	10	(29,4)	9	(25,0)	
Historia de Pericoronaritis	No	48	(68,6)	22	(64,7)	26	(72,2)	0,498 ^a
	Si	22	(31,4)	12	(35,3)	10	(27,8)	

Tabla 2. Continuación.

Tipo de Incisión	Lineal	32 (45,7)	15 (44,1)	17 (47,2)	0,794 ^a
	Bayoneta	38 (54,3)	19 (55,9)	19 (52,8)	
Desgarro de Periostio	No	50 (72,5)	25 (73,5)	25 (71,4)	0,845 ^a
	Si	19 (27,5)	9 (26,5)	10 (28,6)	
Grado de Ostectomía	No ostectomía	10 (14,3)	2 (5,9)	8 (22,2)	0,138 ^c
	Mesial y vestibular	17 (24,3)	7 (20,6)	10 (27,8)	
	Mesial, vestibular y distal	37 (52,9)	22 (64,7)	15 (41,7)	
	Mesial, vestibular, distal y oclusal	6 (8,6)	3 (8,8)	3 (8,3)	
Odontosección	No odontosección	40 (57,1)	17 (50,0)	23 (63,9)	0,241 ^a
	Si odontosección	30 (42,9)	17 (50,0)	13 (36,1)	
Número de Suturas	1	3 (4,3)	2 (5,9)	1 (2,8)	0,209 ^b
	2	16 (22,9)	5 (14,7)	11 (30,6)	
	3	26 (37,1)	13 (38,2)	13 (36,1)	
	4	16 (22,9)	8 (23,5)	8 (22,2)	
	5	7 (10,0)	4 (11,8)	3 (8,3)	
	6	2 (2,9)	2 (5,9)	0 (0)	

(a) Prueba de Chi-Cuadrado; (b) Prueba de Mann-Whitney; (c) Prueba Exacta de Fisher.

5.2. Evaluación del Dolor Postoperatorio y Consumo de Medicación de Rescate

El dolor experimentado por los pacientes durante las 48 horas posteriores a la extracción alcanzó sus valores máximos para el grupo ibuprofeno a las 28 horas. En el grupo hidroclocluro de tramadol / dexketoprofeno trometamol los valores máximos de dolor se alcanzaron a las 48 horas, coincidiendo con el fin de la pauta analgésica planteada en este estudio (Tabla 3). Los valores medios de dolor según la escala VAS fueron de $2,9 \pm 2,0$ puntos para el grupo ibuprofeno y $2,4 \pm 1,9$ puntos para el grupo hidroclocluro de tramadol / dexketoprofeno trometamol, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,188$).

Tabla 3. Evaluación del dolor experimentado por los pacientes a lo largo del estudio.

Evaluación del Dolor		Total N=70	Ibuprofeno N= 34	Tramadol / Dexketoprofeno N=36	Valor <i>p</i>
Dolor Medio	Media	2,6	2,9	2,4	0,188 ^a
(Escala 0-10)	DE	1,9	2,0	1,9	
	Mínimo	0,0	0,8	0,0	

Tabla 3. Continuación.

	Percentil 25	1,2	1,4	0,9	
	Mediana	2,2	2,6	1,9	
	Percentil 75	3,4	3,4	3,6	
	Máximo	8,9	8,9	6,7	
Dolor Máximo (Escala 0-10)	Media	5,1	5,4	4,8	
	DE	2,6	2,2	3,0	
	Mínimo	0,0	2,0	0,0	
	Percentil 25	3,0	3,0	2,0	0,343 ^a
	Mediana	5,0	5,0	5,0	
	Percentil 75	7,0	7,0	8,0	
	Máximo	10,0	10,0	9,0	
	Tiempo hasta Dolor Máximo (horas)	Media	42,3	28,0	48,0
DE		15,1	28,3	0,0	
Mínimo		8,0	8,0	48,0	
Percentil 25		48,0	8,0	48,0	0,388 ^b
Mediana		48,0	28,0	48,0	
Percentil 75		48,0	48,0	48,0	
Máximo		48,0	48,0	48,0	

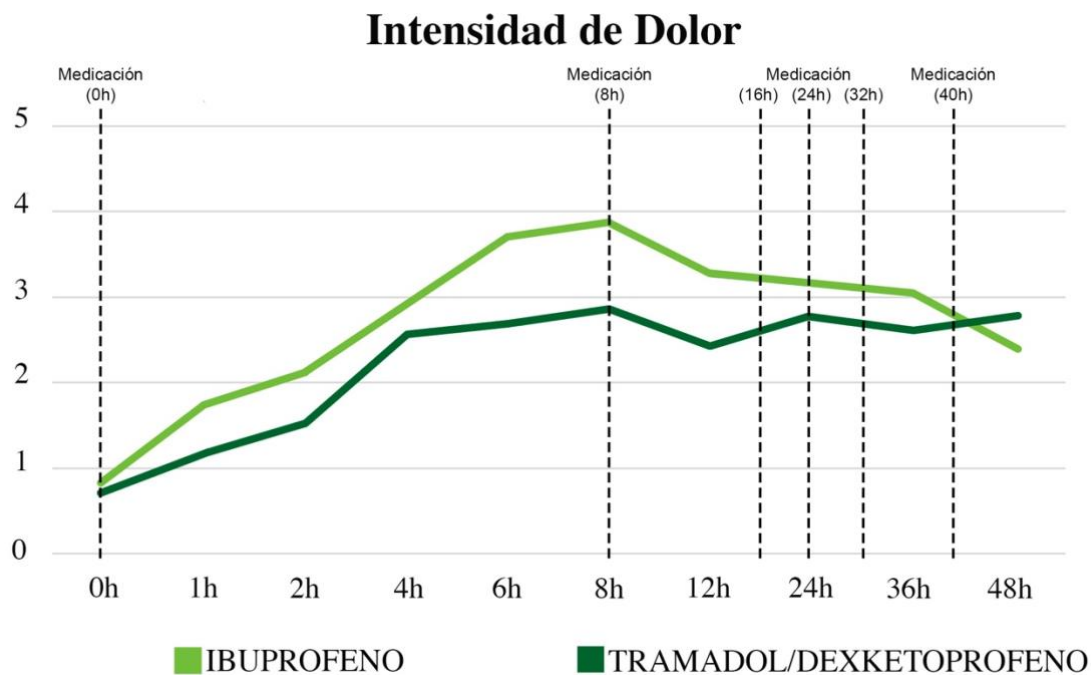
(a) Prueba t-Student; (b) Prueba de Mann-Whitney.

La evaluación de la intensidad de dolor sufrida por parte del paciente se realizó desde que finalizó la cirugía (Dolor 0) hasta pasadas 48 horas tras la extracción, evaluando diferentes momentos del postoperatorio como se puede observar en la Tabla 4. Al terminar la cirugía, la media de dolor registrada según la escala VAS en la muestra total fue de 0,79 puntos (IC95%, 0,37 a 1,21). Este dolor fue aumentando a lo largo de los periodos evaluados, alcanzando su máxima a las 8 horas posteriores a la extracción con unos valores medios para la muestra total de 3,36 puntos (IC95%, 2,71 - 4,01). Al comparar ambos grupos de estudio, no se encontraron diferencias en cuanto a la intensidad de dolor para ninguno de los momentos estudiados. Sin embargo, los valores reportados por los pacientes fueron siempre más bajos en el grupo hidroclicloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol (Figura 9).

Tabla 4. Intensidad de dolor según Escala VAS medida a lo largo del postoperatorio.

Intensidad de Dolor (Escala VAS)	Total		Ibuprofeno		Tramadol / Dexketoprofeno		Valor p ^a
	Media	IC 95%	Media	IC 95%	Media	IC 95%	
Dolor 0	0,79	(0,37 - 1,21)	0,85	(0,20 - 1,51)	0,72	(0,16 - 1,29)	0,696
Dolor 1 h	1,44	(0,94 - 1,95)	1,74	(0,89 - 2,58)	1,17	(0,57 - 1,76)	0,378
Dolor 2 h	1,81	(1,34 - 2,29)	2,12	(1,40 - 2,84)	1,53	(0,89 - 2,17)	0,144
Dolor 4 h	2,74	(2,25 - 3,23)	2,94	(2,20 - 3,68)	2,56	(1,87 - 3,24)	0,520
Dolor 6 h	3,19	(2,55 - 3,82)	3,71	(2,66 - 4,76)	2,69	(1,95 - 3,43)	0,180
Dolor 8 h	3,36	(2,71 - 4,01)	3,88	(2,90 - 4,86)	2,86	(1,98 - 3,74)	0,104
Dolor 12 h	2,83	(2,19 - 3,47)	3,26	(2,33 - 4,20)	2,42	(1,52 - 3,31)	0,091
Dolor 24 h	2,96	(2,27 - 3,65)	3,15	(2,21 - 4,08)	2,78	(1,72 - 3,84)	0,207
Dolor 36 h	2,81	(2,18 - 3,45)	3,03	(2,16 - 3,90)	2,61	(1,64 - 3,58)	0,225
Dolor 48 h	2,60	(1,99 - 3,21)	2,41	(1,61 - 3,21)	2,78	(1,84 - 3,72)	0,812

(a) Prueba de Mann-Whitney.

**Figura 9.** Intensidad de dolor padecido por los pacientes, según una escala VAS, durante las primeras 48 h postoperatorias.

Al evaluar el alivio del dolor proporcionado por ambos analgésicos, los pacientes informaron de un mayor control de dolor en el grupo hidroclocloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol medido según una escala VRS (Tabla 5). Estas diferencias entre ambos grupos alcanzaron la significación a las 6 horas

(12% sin dolor en el grupo ibuprofeno, frente a un 17% en el grupo hidrocloreuro de tramadol / dexketoprofeno trometamol; $p = 0,049$) y 36 horas (9% sin dolor en el grupo ibuprofeno, frente a un 44% en el grupo hidrocloreuro de tramadol /dexketoprofeno trometamol; $p = 0,032$), y cercano a la significación a las 8 horas (9 % sin dolor en el grupo ibuprofeno frente a un 25 % en el grupo hidrocloreuro de tramadol / dexketoprofeno trometamol; $p = 0,075$) (Figura 10).

Tabla 5. Alivio del olor proporcionado por la medicación según una escala VRS

Tiempo	Escala VRS	Total		Ibuprofeno		Tramadol / Dexketoprofeno		Valor p^a
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
1 h	Ausencia de dolor	40	(57,1)	19	(55,9)	21	(58,3)	0,621
	Algo de dolor	20	(28,6)	8	(23,5)	12	(33,3)	
	Dolor marcado	10	(14,3)	7	(20,6)	3	(8,3)	
	Dolor extremo	0	(,0)	0	(,0)	0	(,0)	
2 h	Ausencia de dolor	28	(40,0)	12	(35,3)	16	(44,4)	0,243
	Algo de dolor	32	(45,7)	15	(44,1)	17	(47,2)	
	Dolor marcado	9	(12,9)	6	(17,6)	3	(8,3)	
	Dolor extremo	1	(1,4)	1	(2,9)	0	(,0)	
4 h	Ausencia de dolor	15	(21,4)	5	(14,7)	10	(27,8)	0,119
	Algo de dolor	35	(50,0)	17	(50,0)	18	(50,0)	
	Dolor marcado	16	(22,9)	9	(26,5)	7	(19,4)	
	Dolor extremo	4	(5,7)	3	(8,8)	1	(2,8)	
6 h	Ausencia de dolor	10	(14,3)	4	(11,8)	6	(16,7)	0,049
	Algo de dolor	31	(44,3)	12	(35,3)	19	(52,8)	
	Dolor marcado	22	(31,4)	12	(35,3)	10	(27,8)	
	Dolor extremo	7	(10,0)	6	(17,6)	1	(2,8)	
8 h	Ausencia de dolor	12	(17,1)	3	(8,8)	9	(25,0)	0,075
	Algo de dolor	33	(47,1)	17	(50,0)	16	(44,4)	
	Dolor marcado	18	(25,7)	8	(23,5)	10	(27,8)	
	Dolor extremo	7	(10,0)	6	(17,6)	1	(2,8)	
12 h	Ausencia de dolor	17	(24,3)	4	(11,8)	13	(36,1)	0,128
	Algo de dolor	32	(45,7)	19	(55,9)	13	(36,1)	
	Dolor marcado	16	(22,9)	9	(26,5)	7	(19,4)	
	Dolor extremo	5	(7,1)	2	(5,9)	3	(8,3)	
24 h	Ausencia de dolor	20	(28,6)	5	(14,7)	15	(41,7)	0,195
	Algo de dolor	27	(38,6)	18	(52,9)	9	(25,0)	
	Dolor marcado	18	(25,7)	9	(26,5)	9	(25,0)	
	Dolor extremo	5	(7,1)	2	(5,9)	3	(8,3)	

Tabla 5. Continuación.

36 h	Ausencia de dolor	19	(27,1)	3	(8,8)	16	(44,4)	0,032
	Algo de dolor	28	(40,0)	19	(55,9)	9	(25,0)	
	Dolor marcado	16	(22,9)	8	(23,5)	8	(22,2)	
	Dolor extremo	7	(10,0)	4	(11,8)	3	(8,3)	
48 h	Ausencia de dolor	19	(27,5)	7	(21,2)	12	(33,3)	0,956
	Algo de dolor	33	(47,8)	21	(63,6)	12	(33,3)	
	Dolor marcado	14	(20,3)	4	(12,1)	10	(27,8)	
	Dolor extremo	3	(4,3)	1	(3,0)	2	(5,6)	

(a) Prueba de Mann-Whitney.

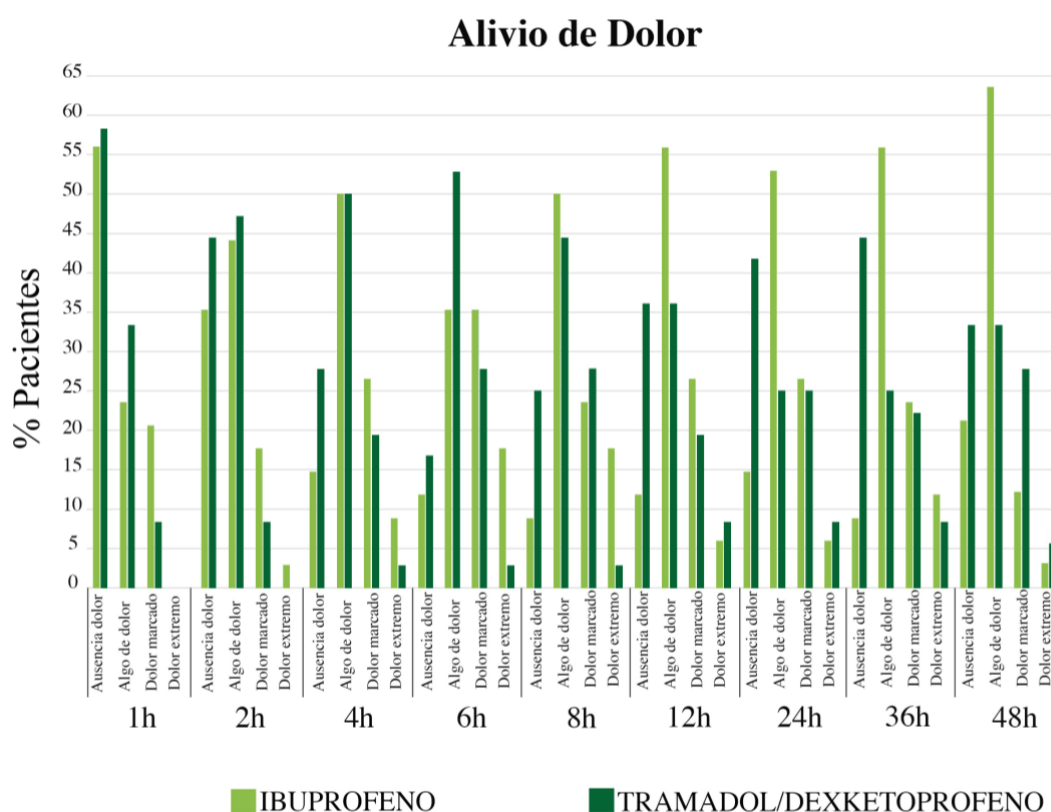


Figura 10. Alivio del dolor proporcionado por la medicación de estudio. Evaluado según una escala VRS.

El 35,7% de los pacientes tuvo que recurrir a medicación de rescate. Del total de pacientes que necesitaron medicación de rescate ($n = 25$), 15 pacientes pertenecían al grupo ibuprofeno, frente a 10 del grupo hidroclocloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol. Estas diferencias entre grupos no alcanzaron la significación (Tabla 6) (Figura 11).

Tabla 6. Evaluación del consumo de medicación de rescate.

Medicación de Rescate		Total		Ibuprofeno		Tramadol / Dexketoprofeno		Valor <i>p</i>
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Consumo	No	45	(64,3)	19	(55,9)	26	(72,2)	0,154 ^a
	Si	25	(35,7)	15	(44,1)	10	(27,8)	
		Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Nº de comprimidos		3,3	(2,0)	3,6	(2,9)	2,9	(1,8)	0,401 ^b

(a) Prueba de Chi-Cuadrado; (b) Prueba t-Student.

Medicación de Rescate

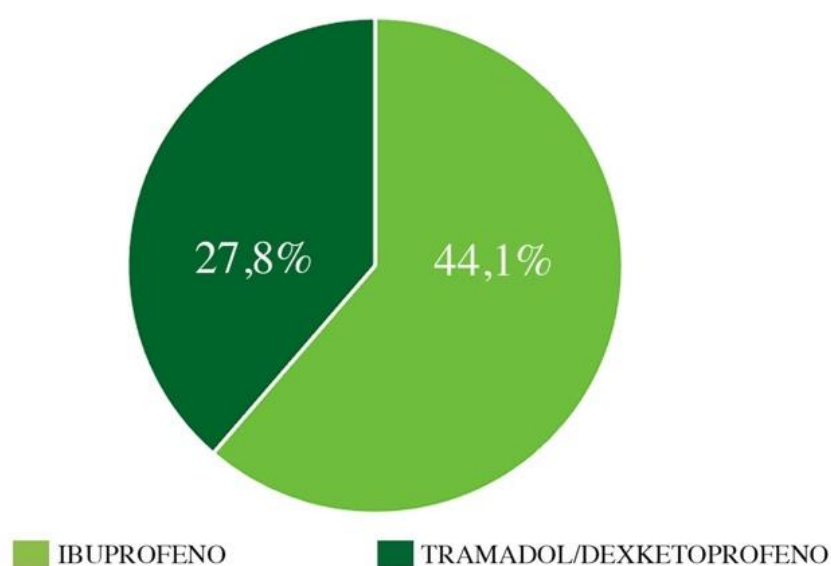


Figura 11. Porcentaje de pacientes que recurrieron al consumo de medicación de rescate del grupo ibuprofeno (n = 15) frente a los pacientes del grupo hidrocloreuro de tramadol / dexketoprofeno trometamol (n = 10).

5.3. Evaluación de la Inflamación Postoperatoria

La inflamación fue recogida mediante una escala VAS y una escala VRS a diferentes momentos; 24, 48 y 72 horas posteriores a la intervención. La inflamación máxima registrada llegó a una media de $5,5 \pm 2,9$ puntos para el total de pacientes, siendo mayor en el grupo ibuprofeno ($5,8 \pm 2,5$ puntos) que en el grupo hidrocloreuro de tramadol / dexketoprofeno trometamol ($5,3 \pm 3,2$ puntos) (Tabla 7). Estas diferencias no fueron significativas ($p = 0,465$). La inflamación alcanzó sus valores máximos en el total de la muestra a las $47,00 \pm 19,8$ horas; sin

embargo, al comparar el tiempo transcurrido hasta la inflamación máxima, encontramos diferencias significativas ($p = 0.005$) entre grupos, siendo este tiempo de $42,4 \pm 18,7$ horas para el grupo ibuprofeno y de $51,3 \pm 20,0$ horas para el grupo hidrocloreuro de tramadol / dexketoprofeno trometamol.

Tabla 7. Evaluación de la inflamación experimentada por los pacientes a lo largo del estudio.

Evaluación de la Inflamación		Total N=70	Ibuprofeno N= 34	Tramadol / Dexketoprofeno N=36	Valor <i>p</i>
Inflamación Media (Escala 0-10)	Media	4,5	4,7	4,2	0,344 ^a
	DE	2,5	2,2	2,7	
	Mínimo	0,0	0,7	0,0	
	Percentil 25	2,3	3,3	2,0	
	Mediana	4,5	5,0	4,0	
	Percentil 75	6,0	6,0	6,3	
	Máximo	9,0	9,0	9,0	
Inflamación Máxima (Escala 0-10)	Media	5,5	5,8	5,3	0,465 ^a
	DE	2,9	2,5	3,2	
	Mínimo	0,0	1,0	0,0	
	Percentil 25	3,0	4,0	2,5	
	Mediana	6,0	6,5	5,5	
	Percentil 75	8,0	7,0	8,0	
	Máximo	10,0	10,0	10,0	
Tiempo hasta Inflamación Máxima (horas)	Media	47,0	42,4	51,3	0,005^b
	DE	19,8	18,7	20,0	
	Mínimo	24,0	24,0	24,0	
	Percentil 25	24,0	24,0	24,0	
	Mediana	48,0	48,0	48,0	
	Percentil 75	72,0	48,0	72,0	
	Máximo	72,0	72,0	72,0	

(a) Prueba t-Student; (b) Prueba de Mann-Whitney.

La intensidad de la inflamación recogida mediante la escala VAS en la muestra total del estudio fue de 4,90 puntos, con un IC desde 4,22 a 5,58 puntos a las 24 horas de la extracción, 4,81 puntos (IC 95%, 4,16 a 5,47) a las 48 horas y 3,64 puntos (IC 95%, 3,02 a 4,26) a las 72 horas. Los valores de intensidad de inflamación expresados por los pacientes del grupo ibuprofeno fueron mayores

a los reportados por los pacientes del grupo hidrocloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol, como se puede apreciar en la Tabla 8. Estas diferencias no alcanzaron la significación para ninguno de los momentos estudiados cuando la intensidad de la inflamación fue evaluada mediante la escala VAS. Sin embargo, cuando la inflamación fue medida haciendo uso de la escala VRS, si se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio a las 24 horas ($p = 0,039$) donde el de los pacientes del grupo ibuprofeno experimentó una inflamación marcada o extrema frente a un 47,2 % de pacientes del grupo hidrocloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol (Tabla 9). Todos los pacientes del grupo ibuprofeno desarrollaron algo de inflamación tras las primeras 48 horas posteriores a la intervención, mientras que en el grupo hidrocloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol a las 24 horas el 13,9% de los pacientes no presentaba nada de inflamación, a las 48 horas el 11,1% de los pacientes y a las 72 horas el 22,2 % de los pacientes presentaba ausencia total de inflamación (Figuras 12 y 13).

Tabla 8. Intensidad de la inflamación según Escala VAS.

Tiempo	Total		Ibuprofeno		Tramadol / Dexketoprofeno		Valor p^a
	Media	IC 95%	Media	IC 95%	Media	IC 95%	
24 h	4,90	(4,22 - 5,58)	5,50	(4,60 - 6,40)	4,33	(3,30 - 5,36)	0,089
48 h	4,81	(4,16 - 5,47)	5,03	(4,20 - 5,86)	4,61	(3,57 - 5,65)	0,527
72 h	3,64	(3,02 - 4,26)	3,71	(2,89 - 4,52)	3,58	(2,61 - 4,55)	0,846

(a) Prueba de Mann-Whitney.

Tabla 9. Evaluación de la inflamación según escala VRS.

Tiempo	Escala VRS	Total		Ibuprofeno		Tramadol / Dexketoprofeno		Valor p^a
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
24 h	Ausencia de inflamación	5	(7,1)	0	(,0)	5	(13,9)	0,039
	Algo de inflamación	22	(31,4)	8	(23,5)	14	(38,9)	
	Inflamación marcada	29	(41,4)	19	(55,9)	10	(27,8)	
	Inflamación extrema	14	(20,0)	7	(20,6)	7	(19,4)	

Tabla 9. Continuación.

48 h	Ausencia de inflamación	4	(5,7)	0	(,0)	4	(11,1)	0,323
	Algo de inflamación	24	(34,3)	11	(32,4)	13	(36,1)	
	Inflamación marcada	32	(45,7)	19	(55,9)	13	(36,1)	
	Inflamación extrema	10	(14,3)	4	(11,8)	6	(16,7)	
72 h	Ausencia de inflamación	10	(14,3)	2	(5,9)	8	(22,2)	0,227
	Algo de inflamación	39	(55,7)	21	(61,8)	18	(50,0)	
	Inflamación marcada	19	(27,1)	10	(29,4)	9	(25,0)	
	Inflamación extrema	2	(2,9)	1	(2,9)	1	(2,8)	

(a) Prueba de Chi-Cuadrado.

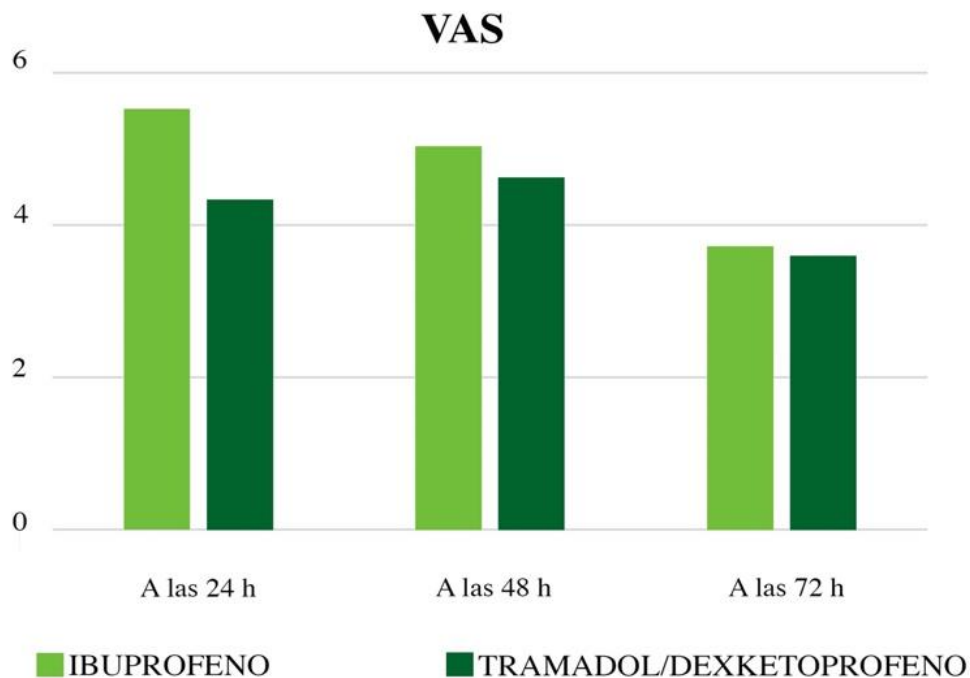


Figura 12. Intensidad de la inflamación experimentada por los pacientes, según una escala VAS, durante las primeras 72 h postoperatorias.

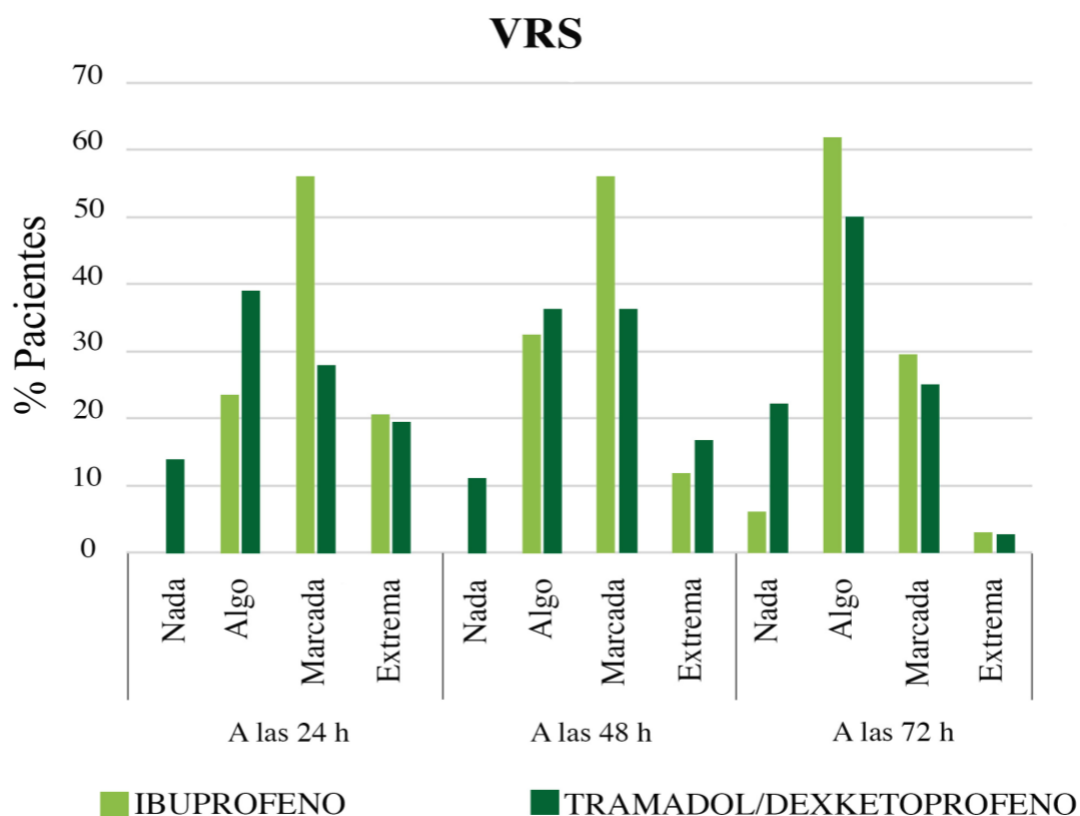


Figura 13. Intensidad de la inflamación experimentada por los pacientes, según una escala VRS, durante las primeras 72 h postoperatorias

5.4. Evaluación de Otros Parámetros Postoperatorios

El 5,7% de los pacientes que conformaron el estudio presentó infección de la herida a los 7 días de la extracción. De los 4 pacientes que sufrieron infección postoperatoria, 2 pacientes pertenecían al grupo ibuprofeno y 2 pacientes al grupo hidrocloreuro de tramadol / dexketoprofeno trometamol (Tabla 10), por lo que no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento.

Tabla 10. Presencia de infección en la herida quirúrgica.

Infección de la herida	Total		Ibuprofeno		Tramadol / Dexketoprofeno		Valor p^a
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
No	66	(94,3)	32	(94,1)	34	(94,4)	0,671
Si	4	(5,7)	2	(5,9)	2	(5,6)	

(a) Prueba Exacta de Fisher.

A las 48 horas y a los 7 días se evaluó la apertura máxima de los participantes con el objetivo de detectar la presencia de trismus postoperatorio. A las 48 horas, la apertura bucal de los pacientes sufrió una disminución de $10 \pm 12,6$ mm (Tabla 11). A los 7 días, la apertura fue menor que la registrada inicialmente, con una disminución de $4,8 \pm 19,00$ mm, pero mayor que la obtenida a las 48 horas. Los valores de apertura máxima fueron mayores para el grupo hidrocloreuro de tramadol / dexketoprofeno trometamol, tanto a las 48 horas como a los 7 días, pero las diferencias no alcanzaron la significación para ninguno de los dos momentos evaluados.

Tabla 11. Valoración de la apertura bucal de los pacientes incluidos en el estudio.

		Total	Ibuprofeno	Tramadol / Dexketoprofeno	Valor <i>p</i>
Apertura Máxima Inicial (mm)	Media	42,3	41,9	42,6	0,498 ^a
	DE	4,3	4,9	3,6	
	Mínimo	30,0	30,0	37,0	
	Percentil 25	40,0	39,0	40,0	
	Mediana	42,0	42,0	42,0	
	Percentil 75	45,0	45,0	45,0	
	Máximo	53,0	50,0	53,0	
Apertura Máxima 48 hora (mm)	Media	31,7	30,3	33,0	0,329 ^a
	DE	11,8	11,1	12,3	
	Mínimo	10,0	10,0	10,0	
	Percentil 25	23,0	25,0	21,5	
	Mediana	30,0	30,0	33,5	
	Percentil 75	38,0	34,0	40,0	
	Máximo	65,0	65,0	60,0	
Apertura Máxima 7 días (mm)	Media	37,5	37,1	37,9	0,636 ^a
	DE	7,0	7,3	6,8	
	Mínimo	21,0	21,0	23,0	
	Percentil 25	33,0	33,0	33,5	
	Mediana	37,5	36,0	39,5	
	Percentil 75	42,0	42,0	43,0	
	Máximo	50,0	50,0	50,0	
Diferencia en la apertura a las 48 horas (mm)	Media	-10,6	-11,6	-9,6	0,498 ^a
	DE	12,6	12,1	13,1	
	Mínimo	-38,0	-38,0	-32,0	

Tabla 11. Continuación.

	Percentil 25	-19,0	-18,0	-21,0	
	Mediana	-10,0	-12,5	-9,5	
	Percentil 75	-3,0	-5,0	0,0	
	Máximo	27,0	27,0	20,0	
Diferencia en la apertura a la semana (mm)	Media	-4,8	-4,8	-4,7	
	DE	7,2	6,8	7,7	
	Mínimo	-19,0	-18,0	-19,0	
	Percentil 25	-12,0	-10,0	-13,5	0,986 ^b
	Mediana	-2,0	-1,5	-2,0	
	Percentil 75	0,0	0,0	0,5	
	Máximo	6,0	5,0	6,0	
	(a) Prueba t-Student; (b) Prueba de Mann-Whitney.				

5.5. Evaluación de la Medicación Analgésica

La medicación planteada en este estudio causó efectos adversos en un total de 18 pacientes, 3 pertenecientes al grupo ibuprofeno y 15 al grupo hidrocloreuro de tramadol / dexketoprofeno trometamol. La frecuencia de efectos adversos fue significativamente mayor ($p = 0,002$) en el grupo hidrocloreuro de tramadol / dexketoprofeno trometamol, afectando al 41,7% de los pacientes que tomaron dicha medicación frente al 8,8% que tomaron ibuprofeno. En el grupo hidrocloreuro de tramadol / dexketoprofeno trometamol, los pacientes presentaron efectos adversos tales como; náuseas (7 pacientes), vómitos (3 pacientes), somnolencia (3 pacientes), mareos (9 pacientes), temblores (1 paciente) y desorientación (1 paciente), encontrando diferencias significativas entre grupos en náuseas ($p = 0,011$) y mareos ($p = 0,002$). En el grupo ibuprofenos se encontraron efectos adversos tales como; somnolencia (1 paciente), sangrado (1 paciente) y otros (1 paciente) (Tabla 12) (Figura 14). En cuanto a la intensidad de los efectos adversos no se encontraron diferencias significativas entre grupos; sin embargo, los efectos adversos del grupo ibuprofeno fueron leves en el 100% de los casos, frente al grupo hidrocloreuro de tramadol / dexketoprofeno trometamol que fueron: leves (33,3 %), moderados (26,7 %) y severos (40 %) (Figura 15).

Tabla 12. Descripción de los efectos secundarios provocados por las medicaciones estudiadas.

Efectos Adversos		Total		Ibuprofeno		Tramadol / Dexketoprofeno		Valor <i>p</i>
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Presencia	No	52	(74,3)	31	(91,2)	21	(58,3)	0,002^a
	Si	18	(25,7)	3	(8,8)	15	(41,7)	
Intensidad	Leve	8	(44,4)	3	(100)	5	(33,3)	0,138 ^b
	Moderada	4	(22,2)	0	(0)	4	(26,7)	
	Severa	6	(33,4)	0	(0)	6	(40,0)	
Nauseas	No	63	(90,0)	34	(100,0)	29	(80,6)	0,011^a
	Si	7	(10,0)	0	(,0)	7	(19,4)	
Vómitos	No	67	(95,7)	34	(100,0)	33	(91,7)	0,240 ^a
	Si	3	(4,3)	0	(,0)	3	(8,3)	
Somnolencia	No	66	(94,3)	33	(97,1)	33	(91,7)	0,615 ^a
	Si	4	(5,7)	1	(2,9)	3	(8,3)	
Mareos	No	61	(87,1)	34	(100,0)	27	(75,0)	0,002^a
	Si	9	(12,9)	0	(,0)	9	(25,0)	
Temblores	No	69	(98,6)	34	(100,0)	35	(97,2)	1,000 ^a
	Si	1	(1,4)	0	(,0)	1	(2,8)	
Dispepsia	No	70	(100,0)	34	(100,0)	36	(100,0)	-
	Si	0	(,0)	0	(,0)	0	(0,0)	
Diarrea	No	70	(100,0)	34	(100,0)	36	(100,0)	-
	Si	0	(,0)	0	(,0)	0	(0,0)	
Sangrado	No	69	(98,6)	33	(97,1)	36	(100,0)	0,486 ^a
	Si	1	(1,4)	1	(2,9)	0	(0,0)	
Desorientación	No	69	(98,6)	34	(100,0)	35	(97,2)	1,000 ^a
	Si	1	(1,4)	0	(,0)	1	(2,8)	
Otros	No	69	(98,6)	33	(97,1)	36	(100,0)	0,486 ^a
	Si	1	(1,4)	1	(2,9)	0	(,0)	

(a) Prueba Exacta de Fisher; (b) Prueba de Mann-Whitney.

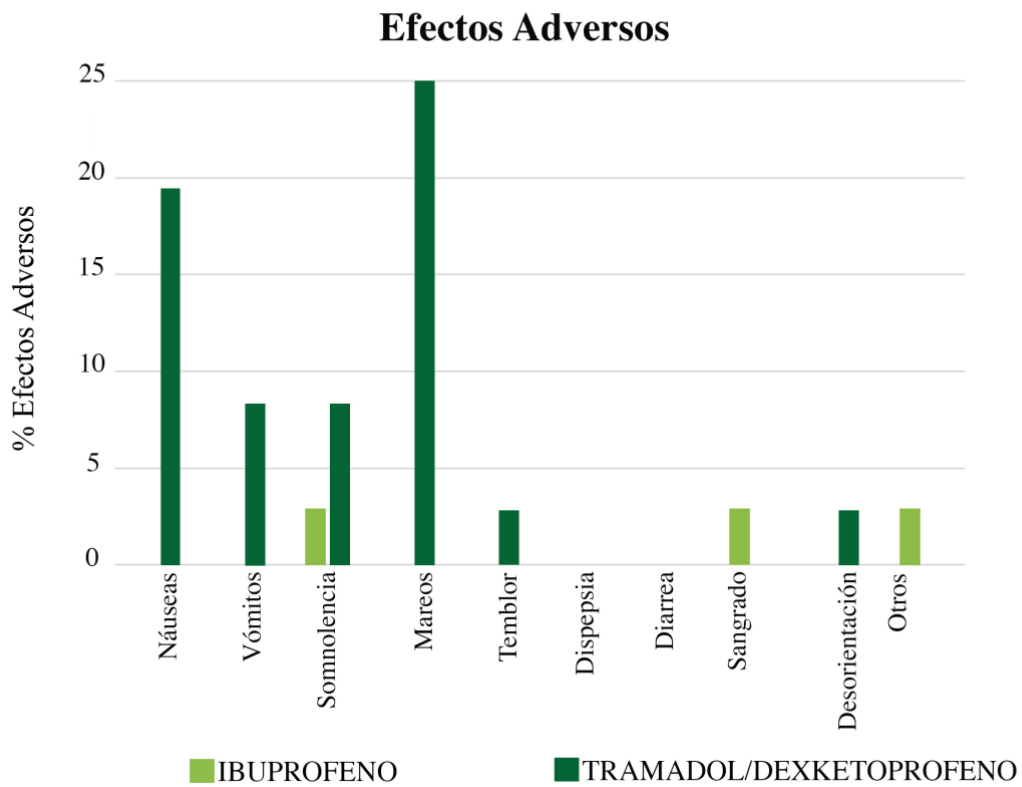


Figura 14. Frecuencia de los efectos secundarios encontrados en ambos grupos de estudio.

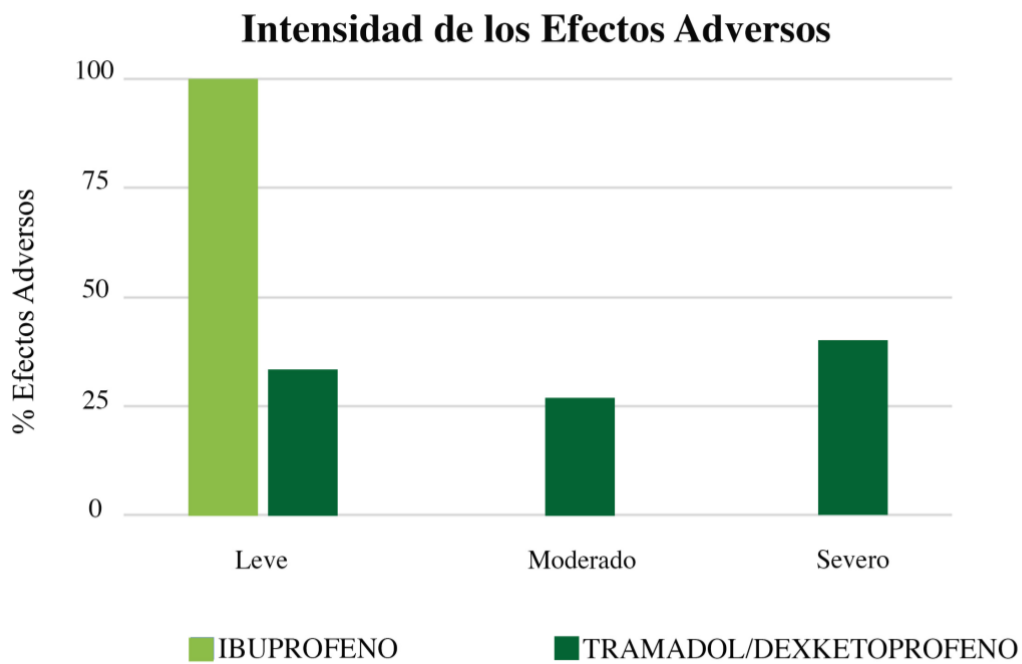


Figura 15. Intensidad de los efectos secundarios a consecuencia de la medicación analgésica de estudio.

Del total de la muestra, el 31,4% de los pacientes calificó la terapia analgésica recibida como muy buena, el 45,7% buena y el 22,8% regular o mala (Tabla 13). Ningún paciente del grupo ibuprofeno evaluó la medicación recibida como mala frente a un 2,8% del grupo hidrocóloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol. Los 34 pacientes que conforman el grupo ibuprofeno valoraron la medicación recibida como: regular 9 pacientes (26,5%), buena 14 pacientes (41,2%) y muy buena 11 pacientes (32,4%). En el grupo hidrocóloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol, 6 pacientes (16,7%) calificaron como regular la medicación recibida, 18 pacientes (50%) buena y 11 pacientes (30,6%) muy buena. Estas diferencias entre grupos no alcanzaron la significación ($p = 0,884$).

Tabla 13. Valoración de la terapia analgésica recibida.

Valoración	Total		Ibuprofeno		Tramadol / Dexketoprofeno		Valor p^a
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Mala	1	(1,4)	0	(0)	1	(2,8)	0,884
Regular	15	(21,4)	9	(26,5)	6	(16,7)	
Buena	32	(45,7)	14	(41,2)	18	(50,0)	
Muy buena	22	(31,4)	11	(32,4)	11	(30,6)	

(a) Prueba de Mann-Whitney.

5.6. Modelos de Regresión

Estos modelos revelaron una mayor puntuación en la intensidad de dolor de 0,99 puntos para las mujeres (IC 95 %, 0,21 a 1,76; $p = 0,013$), 1,61 puntos para los fumadores de ≥ 10 cigarrillos/día (IC 95 %, 0,15 a 3,07; $p = 0,030$), 1,82 puntos para pacientes con desgarramiento periostio (IC 95 %, 0,89 a 2,75; $p < 0,001$) y 0,44 puntos (IC 95 %, 0,13 a 0,75; $p = 0,006$) para pacientes con trismus postextracción a los 48 horas, ascendiendo a 0,66 puntos a los 7 días (IC 95%, 0,17 a 1,15; $p = 0,008$), independientemente del tratamiento recibido (Tabla 14).

El modelo multivariante indicó que la puntuación recibida según la escala VAS de inflamación fue 1,11 puntos más baja (IC del 95 %, -2,15 a 0,08; $p = 0,035$) en el grupo de tramadol/dexketoprofeno frente a ibuprofeno después de ajustar

las variables de confusión (Tabla 15). Los pacientes fumadores de ≥ 10 cigarrillos/día desarrollaron mayor intensidad de inflamación con 2,69 puntos por encima (IC del 95 %, 0,61 a 4,77; $p = 0,011$). Cuando se produjo un desgarro de periostio, los niveles de inflamación fueron 1,41 puntos más altos (IC del 95 %, 0 a 0,85; $p = 0,050$) y cuanto mayor fue la duración de la intervención, 0,43 puntos (IC del 95 %, 0,13 a 0,75; $p = 0,006$). También se observó una relación significativa entre inflamación y trismus. Se observó que por cada 10 mm que redujo la apertura bucal del paciente se produjeron 0,44 puntos más de intensidad de inflamación a las 48 horas (IC del 95 %, 0,13 a 0,75; $p = 0,006$) y 0,66 puntos a los 7 días (IC del 95 %, 0,17 a 1,15; $p = 0,008$).

Tabla 14. Modelos de regresión GEE sobre el dolor medio en escala VAS (0-10) medido a las 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36 y 48 horas.

		Dolor medio		Dolor máximo		Tº dolor máx (h)		Modelos univariantes			Modelo multivariante		
		Media	(DE)	Media	(DE)	Media	(DE)	Beta	IC 95%	Valor p	Beta	IC 95%	Valor p
Grupo	Ibuprofeno	2,9	(2,0)	5,4	(2,2)	7,3	(7,9)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Tramadol/Dexketoprofeno	2,4	(1,9)	4,8	(3,0)	12,6	(15,4)	-0,49	(-1,33;0,35)	0,254	0	(-1,39;0,06)	0,074
Sexo	Hombre	2,3	(1,6)	4,5	(2,1)	5,9	(7,3)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Mujer	2,9	(2,1)	5,5	(3,0)	13,1	(14,7)	0,92	(0,07;1,76)	0,033	0,99	(0,21;1,76)	0,013
Tabaco	No fumador	2,5	(2,0)	4,8	(2,7)	10,1	(12,6)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Fumador <10 cigarrillos/día	3,6	(1,8)	6,7	(1,5)	12,2	(17,7)	1,07	(-0,43;2,57)	0,161	0,59	(-0,74;1,91)	0,385
	Fumador >10 cigarrillos/día	3,0	(1,5)	5,8	(2,6)	6,2	(4,1)	0,26	(-1,38;1,90)	0,752	1,61	(0,15;3,07)	0,030
Patologías	No	2,7	(1,9)	5,1	(2,5)	10,3	(13,1)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Si	2,5	(2,3)	4,8	(3,2)	9,0	(10,2)	0,02	(-1,08;1,11)	0,976	0,98	(-0,12;2,08)	0,082
Localización	38	2,4	(2,0)	4,7	(2,4)	8,6	(10,6)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	48	2,8	(1,9)	5,5	(2,9)	11,5	(14,3)	0,40	(-0,45;1,24)	0,355	0,41	(-0,31;1,13)	0,263
Grado de dificultad	Poco difícil	2,5	(1,7)	4,7	(2,8)	8,4	(12,2)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Moderadamente difícil	2,8	(2,2)	5,3	(2,7)	11,2	(12,3)	0,31	(-0,76;1,38)	0,574	0,38	(-0,65;1,42)	0,466
	Muy difícil	2,4	(1,8)	5,1	(2,5)	9,2	(13,8)	1,12	(-1,09;1,33)	0,850	0,34	(-0,84;1,52)	0,569
Pericoronaritis	No	2,9	(1,9)	5,5	(2,4)	10,4	(12,7)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Si	2,0	(1,9)	4,2	(2,9)	9,1	(12,5)	-0,71	(-1,62;0,20)	0,126	-0,47	(-1,34;0,39)	0,284
Tipo de incisión	Lineal	2,8	(2,1)	5,4	(2,7)	13,0	(15,1)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Bayoneta	2,5	(1,9)	4,8	(2,6)	7,5	(9,4)	-0,08	(-0,94;0,78)	0,863	-0,27	(-1,11;0,57)	0,528
Desgarro de periestio	No	2,3	(1,6)	4,8	(2,6)	11,3	(13,9)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Si	3,7	(2,4)	5,9	(2,6)	7,3	(7,6)	1,14	(0,24;2,05)	0,013	1,82	(0,89;2,75)	<0,001
Grado de ostectomía	No ostectomía	2,0	(1,7)	4,6	(3,0)	16,2	(19,6)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Mesial y vestibular	2,8	(2,0)	5,4	(3,2)	11,9	(15,3)	0,61	(-0,80;2,02)	0,393	0,49	(-0,69;1,67)	0,419
	Mesial, vestibular y distal	2,6	(2,0)	4,9	(2,4)	7,6	(7,7)	0,42	(-0,85;1,68)	0,517	-0,37	(-1,63;0,89)	0,562
	Mesial, vestibular, distal y oclusal	3,2	(1,6)	6,0	(2,3)	9,2	(13,3)	0,83	(-1,01;2,67)	0,378	-0,87	(-2,6;0,87)	0,328
Odontosección	No odontosección	2,5	(2,0)	4,9	(2,8)	10,3	(13,4)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Si odontosección	2,9	(1,8)	5,3	(2,4)	9,7	(11,5)	0,34	(-0,52;1,19)	0,441	0,73	(-0,16;1,62)	0,108
Infección de la herida	No	2,7	(2,0)	5,0	(2,7)	10,3	(12,8)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Si	2,1	(1,5)	5,5	(1,7)	4,8	(3,0)	-0,62	(-2,44;1,21)	0,509	-0,67	(-2,29;0,96)	0,420
EDAD (por 10 años de incremento)								-0,44	(-0,88;-0,01)	0,046	-0,28	(-0,7;0,14)	0,195
Nº DE SUTURAS (por cada unidad de incremento)								0,18	(-0,20;0,56)	0,349	-0,09	(-0,53;0,34)	0,680
TIEMPO (incisión-sutura) (por 10 min de incremento)								0,07	(-0,20;0,34)	0,626	-0,07	(-0,37;0,23)	0,636
Diferencia en la apertura a las 48 horas (por un incremento de 10 mm)								-0,77	(-1,34;-0,21)	0,007	0,44	(0,13;0,75)	0,006
Diferencia en la apertura a la semana (por un incremento de 10 mm)								-0,56	(-0,88;-0,24)	0,001	0,66	(0,17;1,15)	0,008

Tabla 15. Modelos de regresión GEE sobre la inflamación en escala VAS (0-10) medida a las 24, 48 y 72 hora

		Infl. media		Infl. máximo		Tº Infl. máx (h)		Modelos univariantes			Modelo multivariante		
		Media	(DE)	Media	(DE)	Media	(DE)	Beta	IC 95%	Valor p	Beta	IC 95%	Valor p
Grupo	Ibuprofeno	4,7	(2,2)	5,8	(2,5)	27,5	(8,6)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Tramadol/Dexketoprofeno	4,2	(2,7)	5,3	(3,2)	36,7	(15,7)	-0,57	(-1,72;0,59)	0,334	-1.11	(-2.15;-0.08)	0.035
Sexo	Hombre	4,0	(2,3)	5,0	(2,7)	32,0	(11,5)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Mujer	4,8	(2,6)	5,9	(2,9)	32,4	(14,9)	0,83	(-0,33;1,99)	0,160	1.05	(-0.06;2.15)	0.064
Tabaco	No fumador	4,3	(2,5)	5,4	(2,9)	32,9	(14,0)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Fumador <10 cigarrillos/día	4,5	(2,3)	5,5	(1,9)	24,0	(,0)	0,17	(-1,88;2,23)	0,870	-0.84	(-2.73;1.05)	0.382
	Fumador >10 cigarrillos/día	5,9	(3,2)	7,4	(2,8)	33,6	(13,1)	1,54	(-0,70;3,77)	0,177	2.69	(0.61;4.77)	0.011
Patologías	No	4,6	(2,4)	5,7	(2,7)	33,3	(14,2)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Si	3,8	(2,9)	4,8	(3,5)	27,7	(9,0)	-0,74	(-2,23;0,74)	0,325	0.15	(-1.42;1.71)	0.856
Localización	38	4,6	(2,4)	5,8	(2,7)	32,0	(12,8)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	48	4,3	(2,6)	5,2	(3,0)	32,5	(14,3)	-0,29	(-1,45;0,87)	0,626	-0.21	(-1.24;0.82)	0.690
Grado de dificultad	Poco difícil	4,4	(2,7)	5,6	(3,0)	37,5	(15,1)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Moderadamente difícil	4,6	(2,7)	5,6	(3,1)	30,2	(12,1)	0,16	(-1,30;1,63)	0,826	1.20	(-0.28;2.67)	0.112
	Muy difícil	4,2	(2,1)	5,4	(2,3)	31,6	(14,0)	-0,17	(-1,82;1,48)	0,839	0.94	(-0.74;2.62)	0.272
Pericoronaritis	No	4,8	(2,4)	5,9	(2,7)	31,0	(11,0)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Si	3,6	(2,5)	4,7	(3,2)	34,9	(17,7)	-1,19	(-2,41;0,03)	0,056	-1.08	(-2.32;0.15)	0.086
Tipo de incisión	Lineal	4,6	(2,6)	5,8	(2,9)	32,3	(14,4)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Bayoneta	4,3	(2,5)	5,3	(2,9)	32,2	(12,8)	-0,26	(-1,42;0,90)	0,661	-0.11	(-1.31;1.08)	0.853
Desgarro de periestio	No	4,2	(2,4)	5,3	(2,8)	32,2	(13,4)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Si	5,4	(2,4)	6,5	(2,7)	32,8	(14,3)	1,15	(-0,11;2,41)	0,073	1.41	(0.09;2.73)	0.037
Grado de ostectomía	No ostectomía	4,7	(3,2)	5,7	(3,5)	33,6	(16,8)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Mesial y vestibular	4,2	(2,8)	5,2	(3,2)	33,9	(14,8)	-0,48	(-2,41;1,45)	0,623	-0.18	(-1.86;1.5)	0.834
	Mesial, vestibular y distal	4,4	(2,2)	5,5	(2,6)	30,5	(10,8)	0,88	(-2,01;1,44)	0,746	-1.65	(-3.45;0.15)	0.072
	Mesial, vestibular, distal y oclusal	4,9	(2,7)	6,0	(3,2)	36,0	(20,1)	0,24	(-2,26;2,75)	0,848	-2.14	(-4.62;0.34)	0.090
Odontosección	No odontosección	4,3	(2,7)	5,4	(3,1)	30,6	(12,1)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Si odontosección	4,7	(2,2)	5,7	(2,6)	34,4	(15,0)	0,43	(-0,74;1,60)	0,468	0.51	(-0.76;1.78)	0.429
Infección de la herida	No	4,4	(2,6)	5,5	(2,9)	32,4	(13,6)	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Si	4,8	(1,4)	6,8	(1,9)	30,0	(12,0)	0,32	(-2,19;2,82)	0,805	1.38	(-0.94;3.7)	0.244
EDAD (por 10 años de incremento)								-0,80	(-1,35;-0,18)	0,011	-0,31	(-0,91;0,29)	0,314
Nº DE SUTURAS (por cada unidad de incremento)								0,49	(-0,02;0,99)	0,061	-0,17	(-0,79;0,45)	0,590
TIEMPO (incisión-sutura) (por 10 min de incremento)								0,50	(0,11;0,81)	0,009	0,43	(0;0,85)	0,050
Diferencia en la apertura a las 48 horas (por un incremento de 10 mm)								-0,77	(-1,34;-0,21)	0,007	0,44	(0,13;0,75)	0,006
Diferencia en la apertura a la semana (por un incremento de 10 mm)								-0,56	(-0,88;-0,24)	0,001	0,66	(0,17;1,15)	0,008

Discusión

En la presente Tesis Doctoral se ha demostrado que el dolor postoperatorio tras la exodoncia quirúrgica de terceros molares inferiores retenidos se controló de manera efectiva con ambas terapias analgésicas. La administración de una analgesia multimodal con Enanplus 75 mg / 25 mg (hidrocloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol) mostró un mayor alivio del dolor frente a la analgesia monomodal con ibuprofeno de 400 mg a las 6 y 36 horas postextracción.

6.1. Elección del Tipo de Estudio

Este estudio desarrollado con el objetivo de evaluar la eficacia analgésica de dos terapias farmacológicas en el manejo del DAP cumple con el diseño de un ECCA a doble ciego. Con el objetivo de asegurar una correcta ejecución de la metodología para llevar a cabo un ECCA se ha desarrollado de acuerdo con la declaración CONSORT de 2010 [192]. Después de muchos años de investigación, se ha llegado al consenso de que el mejor diseño de estudio para determinar la verdadera eficacia relativa de una intervención es un ensayo clínico, más concretamente los aleatorizados a doble ciego. Sin embargo, puede ser bastante desafiante diseñar y realizar un ECCA de alta calidad en el contexto del dolor.

El dolor puede variar mucho de una intervención a otra, no presenta criterios diagnóstico claros que sean fácilmente transferibles entre estudios, y los resultados son en gran parte autoinformados y, por lo tanto, subjetivos [216]. A lo largo de los años, en la investigación, se ha perseguido encontrar un modelo de dolor predecible y, además, caracterizado por un nivel de dolor base suficiente, un efecto placebo bajo, una población de estudio homogénea y una buena colaboración por parte del paciente. En ese sentido, muchas investigaciones han utilizado el dolor dental, más concretamente la exodoncia quirúrgica de terceros molares inferiores retenidos, como modelo de DAP para evaluar diferentes medicamentos [56,80,81]. La extracción quirúrgica del tercer molar inferior genera un dolor predecible de intensidad moderada a severa [181]

con un pico de intensidad máxima a las 6 horas. Se ha demostrado que esta intervención causa niveles de dolor más elevados que cualquier otro tipo de procedimiento bucal con menos factores de complicación quirúrgica [132]. Además, este DAP es suficientemente alto para distinguir una diferente eficacia entre analgésicos [217]. Otra ventaja de la realización de estudios en el contexto de la cirugía del tercer molar inferior es la facilidad de alcanzar rápidamente resultados válidos ya que al ser un procedimiento común en la práctica clínica odontológica genera un número suficiente de pacientes en poco tiempo. Cuenta con una población de estudio homogénea, es decir, pacientes jóvenes sin patología sistémica y que no suelen estar en tratamiento farmacológico [78]. Todo ello hace que esta intervención se haya utilizado ampliamente para investigar la eficacia de analgésicos únicos o combinados [79,132,218].

En el presente trabajo hemos podido observar cómo los beneficios de este modelo de estudio del dolor se cumplen. Tenemos una muestra relativamente pequeña comprendida por setenta y dos pacientes, pero suficiente, basada en un cálculo estadístico para detectar una diferencia mínima de dos puntos en la escala VAS entre tratamientos. Aunque la realización de un ECCA, por su naturaleza, supone asumir que todas las variables relacionadas con la muestra quedan distribuidas por el azar, una población de estudio homogénea hace que el riesgo de sesgo de selección sea aún más controlable. Es decir, no es preciso que las muestras sean idénticas en todas sus características, pero sí que las diferencias existentes se deban exclusivamente al azar y que éste sea el único capaz de justificarlas [219]. En este estudio, la muestra se ha caracterizado por ser uniforme sin encontrar diferencias entre grupos. Los pacientes eran en su mayoría jóvenes, menores de 30 años, sin patología base y que mostraron una buena adherencia al estudio. Tampoco se observaron diferencias entre las variables registradas durante la cirugía. La cirugía del tercer molar inferior, aunque puede llegar a presentar una elevada dificultad, comprende una serie de pasos reglados en su ejecución que hacen el procedimiento quirúrgico muy estandarizado [83]. Esto

hace que las características mencionadas respecto a la muestra se vean reflejadas en muchos ECCAs realizados utilizando la exodoncia del tercer molar. La Monaca y cols. [220], realizaron una ECCA conformado por 106 participantes con una edad comprendida entre 15 y 29 años, sin patologías de interés ni diferencias en cuanto al procedimiento quirúrgico. Mariscal-Cazalla y cols. [80] en un ECCA conformado por 92 pacientes describieron una muestra con una edad media de los participantes por debajo de los 30 años, sin patología médica ni diferencias relacionadas con la cirugía. Olmedo-Gaya y cols. [56], en otro ECCA que compara el efecto analgésico de dos anestésicos locales, definen una muestra de características similares a las comentadas. Todos estos estudios reproducen las características típicas de la muestra que suele generarse alrededor de la exodoncia de terceros molares y que hemos descrito anteriormente.

6.2. Elección de los fármacos de estudio

El ibuprofeno de 400 mg ha sido el fármaco seleccionado para representar la analgesia monomodal en este trabajo. Los AINEs son los fármacos elegidos como primera opción para controlar el dolor y la inflamación en cirugía bucal. Particularmente, el ibuprofeno, es uno de los fármacos más utilizados a nivel mundial para el control de complicaciones inflamatorias posteriores a la extracción de terceros molares [220,221]. Se ha demostrado que controla eficazmente el DAP en adultos debido a su rápida absorción, concentración plasmática máxima en 1-2 horas y efectos duraderos de hasta 6 horas [220]. A lo largo de los años ha existido controversia entre cuál es la dosis ideal de este fármaco, sin embargo, parece cada vez más evidente que el uso del ibuprofeno debe ser a 400 mg [133,222]. El ibuprofeno presenta lo que se conoce como techo terapéutico o techo analgésico, lo que quiere decir, que hay una dosis máxima por encima de la cual no se consigue más analgesia sino que aumenta el riesgo de efectos adversos [133]. Esto ha llevado a plantear si la dosis de ibuprofeno debe prescribirse por encima de 400 mg o si por el contrario ese aumento de la

dosis no genera una mayor alivio del dolor. Varios estudios han evaluado la eficacia analgésica del ibuprofeno a diferentes dosis. Winter y cols. [223], usando diferentes intervenciones quirúrgicas dentales, no encontraron diferencias significativas en cuanto alivio del dolor entre el uso de ibuprofeno 400 mg u 800 mg. Posteriormente otros estudios tampoco han podido comprobar un mayor efecto terapéutico del ibuprofeno a dosis de 600 mg u 800 mg, ni en el empleo dentro del campo de la cirugía oral [222,224] como fuera de él en servicios de emergencias [133]. Lo que si se ha comprobado es que a dosis menores de 400 mg el efecto analgésico se ve mermado [225]. Por lo tanto, los datos de la literatura en cirugía dental y oral avalan una dosis analgésica techo de ibuprofeno de 400 mg por toma con 1.200 mg/día suficiente para reducir el dolor y la inflamación [133]. Actualmente, la única diferencia entre la administración de una dosis máxima analgésica de ibuprofeno (400 mg) y una dosis más altas puede ser la duración del efecto analgésico. Estudios han visto que con un consumo diario 600 mg por toma podría prolongarse la analgesia gracias a la cinética lineal de estos fármacos [133,220].

El fármaco elegido para representar la analgesia multimodal ha sido el Enanplus, una combinación de 75 mg de hidrocóloruro de tramadol y 25 mg de dexketoprofeno trometamol. Tras varios ECCAs donde se empleaba este fármaco en diferentes intervenciones quirúrgicas (artroplastia de cadera, extracción de terceros molares e histerectomía) se ha podido comprobar una fuerte evidencia de la eficacia de la asociación de hidrocóloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol oral en dosis fija para tratar el dolor agudo de moderado a severo [135,189,226]. Esta combinación presenta el efecto sinérgico del dexketoprofeno, un AINE con actividad antiinflamatoria tanto periférica como central, con el tramadol, un opioide débil con doble mecanismo de acción [186]. Otro aspecto importante subrayado por los ensayos anteriormente mencionados es el inicio rápido del efecto con una actividad analgésica de larga duración [135,189,226]. La evidencia del efecto sinérgico de esta asociación en el dolor agudo también ha

sido confirmada por posteriores revisiones quedando respaldado su uso [218]. La combinación 75 mg de hidrocóloruro de tramadol y 25 mg de dexketoprofeno trometamol, además, permite suplir las carencias de cada uno de los componentes por separado. Desde que el dexketoprofeno comenzó a utilizarse en la práctica clínica en 1996, numerosos estudios han evaluado su aplicación en cirugía de terceros molares a diferentes dosis, estableciéndose 25 mg cada 8 horas como la dosis más adecuada [130]. Una dosis fija oral de dexketoprofeno, reportada por varios ECCAs [120,183–185], es eficaz para el tratamiento de pacientes con dolor dental agudo de intensidad media-moderada. Sin embargo, tras la extracción quirúrgica de terceros molares, el dolor es agudo y de intensidad moderada a severa, de ahí la necesidad de aumentar la eficacia analgésica de este fármaco aumentando su dosis o combinándolo con otro analgésico que suponga una vía de acción extra, como el tramadol [186]. La combinación con tramadol, asimismo, permite disminuir la dosis del opioide de 100 mg a 75 mg y por lo tanto sus posibles efectos secundarios [130,146]. Aunque son muchas las posibles combinaciones farmacológicas, no siempre el empleo combinado de dos fármacos resulta significativamente más efectivo. En el contexto de la cirugía oral, Gay-Escoda y cols. [135] compararon la combinación de hidrocóloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol frente a hidrocóloruro de tramadol / paracetamol. Estos autores encontraron una analgesia eficaz y superior en términos de rapidez de inicio e intensidad de la analgesia para el control del dolor moderado a intenso después de la extracción del tercer molar inferior impactado con la combinación de hidrocóloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol [135]. Esto se ajusta a lo ya demostrado en la literatura, la combinación de un AINE con un opioide parece ser la más eficaz en el empleo de la analgesia multimodal y sobre el tratamiento del DAP tras cirugía de terceros molares incluidos.

6.3. Evaluación del Dolor Postoperatorio y Consumo de Medicación de Rescate

En el presente estudio se ha demostrado un correcto manejo del dolor postoperatorio con ambas terapias farmacológicas, no obstante, el hidrocloreto de tramadol / dexketoprofeno trometamol consiguió un mayor alivio del DAP a las 6 y 36 horas. Esto podría suponer una eficacia analgésica superior del hidrocloreto de tramadol / dexketoprofeno trometamol sobre el ibuprofeno. La medición de la eficacia analgésica generalmente se realiza comparando la evaluación subjetiva del dolor del paciente antes y después de la administración de los analgésicos [132]. El dolor se mide utilizando escalas estándar de intensidad del dolor inmediatamente antes de la intervención, y luego utilizando escalas de intensidad y alivio del dolor durante al menos las siguientes cuatro a seis horas para los medicamentos de acción más corta y de al menos 12 a 24 horas para los medicamentos de acción más prolongada [218,227]. En este estudio la eficacia analgésica se ha evaluado tras analizar la intensidad de dolor con una escala VAS, el alivio de dolor proporcionado por la medicación con una escala VRS y el consumo de medicación de rescate durante las primeras 48 horas postcirugía. Para la evaluación tanto de la intensidad de dolor como del alivio proporcionado por la medicación no existe ningún método de medida que se proclame como el ideal [228]. En los diferentes trabajos que miden la eficacia de fármacos para el control del dolor, podemos observar gran cantidad de escalas. La escala VAS seguida de la escala de calificación numérica y la escala de VRS son las más utilizadas [228–230]. La escala VAS es un instrumento simple, sólido, sensible y reproducible. Su validez para la medición del dolor ha sido demostrada y su fiabilidad también en numerosos estudios desde hace muchos años [231,232], encontrándose satisfactoria para la mayoría de investigadores y pacientes [228]. Una de las ventajas de esta escala, además de su simpleza y su sensibilidad, es la posibilidad de describir variaciones de dolor sin forzar cambios entre categorías como ocurre en otro tipo de escalas. Todo ello ha hecho que la escala VAS sea la herramienta más utilizada para estimar tanto la

severidad del dolor, su intensidad, como grado de alivio [230]. Sin embargo, según una revisión sistemática, varios estudios consideran difícil el uso de la escala VAS, especialmente en ancianos y poblaciones desfavorecidas, y recomienda usarla en combinación con una escala de valoración verbal [230]. En el presente trabajo se utilizan dos herramientas para la evaluación de los resultados con la intención no solo de suplir las carencias de una escala con la aplicación de otra sino con el objetivo de incluir múltiples evaluaciones de la eficacia que puedan capturar el alcance de la analgesia que se produce en el contexto postoperatorio. Una consistencia general entre los diferentes resultados se considera más relevante que cualquier resultado en particular. Al igual que nosotros; Moore y cols., utilizan la escala VAS y la escala VRS para evaluar la intensidad de dolor y el alivio proporcionado por la medicación, defendiendo tanto el uso de ambas escalas como la evaluación múltiple como método de validación de la eficacia. Por el contrario, Gay-Escoda y cols. [135], escogen el uso de la escala de calificación numérica de 11 puntos aunque no argumentan su elección. No obstante, parece razonable decir que la elección más importante no es el tipo de escala per se, sino las condiciones relacionadas con su uso.

En cuanto a la intensidad de dolor a pesar de no alcanzar diferencias significativas entre los grupos de estudio, los pacientes que tomaron hidrocóloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol reportaron valores menores de dolor en todos los momentos. La intensidad de dolor en ambos grupos fue similar en el momento 0, justo al terminar la cirugía y sin efecto de la medicación, con una diferencia de 0,13 puntos más en favor del ibuprofeno. Estos valores iniciales fueron aumentando a medida que se fue desarrollando el postoperatorio, al mismo tiempo que fue creciendo la diferencia entre grupos, una media de 0,5 puntos de dolor en la escala VAS durante las 6 primeras horas. Esta diferencia entre grupos se hace más evidente, de más de un punto de media, a las 6-8 horas. Aunque estos resultados no muestran diferencias significativas entre los grupos de estudio, si permiten describir e interpretar de manera paralela el manejo del

dolor proporcionado por cada uno en el contexto del DAP. Además, estudiar las primeras horas del postoperatorio con intervalos tan cortos entre las evaluaciones nos permite describir el comportamiento del fármaco en cuanto al inicio del efecto, así como su mantenimiento antes de la siguiente toma. Continuar con su evaluación hasta las 48 horas hace evidente el efecto sostenido, o no, de la terapia en el tiempo. El hidrocloreuro de tramadol / dexketoprofeno trometamol se describe como un fármaco de rápido inicio de acción, gracias al dexketoprofeno, y con una mantenimiento del efecto analgésico por encima de las 6 horas [135]. Este efecto analgésico rápido y mantenido se puede comprobar al analizar los primeros periodos de seguimiento (1, 2, 4, 6 y 8 horas) antes de que se produzca una nueva toma de la medicación. Con hidrocloreuro de tramadol / dexketoprofeno trometamol parece mantenerse el efecto terapéutico durante las 8 primeras horas con un leve aumento progresivo del dolor sin cambios abruptos (Tabla 4). Por el contrario, los pacientes del grupo ibuprofeno, además de presentar valores ligeramente mayores de dolor, aunque no significativos, estos fueron más intensos a las 6-8 horas pudiendo reflejar la pérdida de efecto terapéutico del ibuprofeno. Es por ello que en la literatura se ha apostado por aumentar la dosis de 400 mg a 600 mg con el objetivo, no de mejorar el efecto analgésico, sino de prolongar la analgesia en el tiempo [133,220]. De otra manera, se podría pensar que ese incremento en los valores de intensidad de dolor a las 6-8 horas también puedan ser debidos a que durante las primeras 12 horas del postoperatorio es cuando se produce el dolor más severo alcanzando su intensidad máxima a las 6-8 horas después de la intervención [47,48], aspecto que podemos comprobar en ambos grupos. Sin embargo, a pesar de no alcanzar significación, eso no explicaría el aumento más acentuado entre los valores reportados por los pacientes de un grupo y otro. Además, la falta de continuidad en el mantenimiento de la analgesia se hace evidente con el ibuprofeno 400 mg al observar cómo los pacientes de dicho grupo presentaban picos de dolor máximo desde antes de las 8 horas hasta las 48 horas (Tabla 3, Figura 7). A

diferencia del grupo hidrocloreuro de tramadol / dexketoprofeno trometamol donde el pico de dolor máximo registrado se encuentra a las 48 horas coincidiendo con el fin de la pauta analgésica y demostrando un efecto sostenido de la medicación durante todo el postoperatorio (Tabla 3, Figura 7). Esto también se hizo notorio cuando los pacientes informaron mediante una escala VRS del alivio proporcionado por la medicación. Los pacientes del grupo hidrocloreuro de tramadol / dexketoprofeno trometamol reportaron un mayor alivio del dolor en todos los momentos estudiados, alcanzando la significación a las 6 y a las 36 horas y, cercano a ella, a las 8 horas. A las 6 horas más de la mitad de los pacientes del grupo ibuprofeno presentaban dolor marcado o extremo lo que se puede asociar con una falta de analgesia o una analgesia insuficiente. Demostrado que el ibuprofeno presenta un buen manejo del DAP tras cirugía de cordales [120,139], tiene sentido atribuir esta falta de analgesia a la duración de su efecto terapéutico. De esta manera, si en el presente estudio se hubiera optado por el empleo de ibuprofeno 600 mg, quizás los valores de intensidad del dolor en los primeros momentos tras la administración no habrían cambiado, sin embargo, posiblemente las diferencias entre grupos no habrían alcanzado la significación por un mantenimiento del efecto analgésico más prolongado. De otra manera, a las 6 horas, el 70% de los pacientes del grupo hidrocloreuro de tramadol / dexketoprofeno trometamol presentaban un correcto alivio del dolor reportando algo o ausencia total de dolor. Este efecto de la medicación se observa también en periodos más avanzados del seguimiento.

Otro aspecto por considerar es el mayor consumo de medicación de rescate en el grupo ibuprofeno. Se planteó la hipótesis de que los pacientes del grupo hidrocloreuro de tramadol / dexketoprofeno trometamol necesitarían menos medicación de rescate. Sin embargo, aunque se observó una menor necesidad en estos pacientes que en los que recibieron ibuprofeno 400 mg, una vez más esta diferencia entre grupos no alcanzó significación estadística lo que puede ser atribuible al pequeño tamaño de la muestra. Quizás si se hubiera

ampliado la muestra las diferencias entre los grupos de estudios hubieran alcanzado la significación.

Por tanto, podemos concluir que, aunque ambos fármacos controlan de manera adecuada el DAP tras la exodoncia quirúrgica de terceros molares retenidos el hidroclicloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol proporcionó mayor alivio de dolor a las 6 y 36 horas. Asimismo, se asoció a valores menores de intensidad de dolor posiblemente gracias al empleo de varios mecanismo de acción, un efecto analgésico más prolongada en el tiempo y a un menor necesidad de consumo de medicación de rescate. Estos resultados concuerdan con los revisados en la literatura. Tan solo hay un estudio publicado que compare, aunque de manera indirecta, el hidroclicloruro de tramadol 75 mg / dexketoprofeno trometamol 25 mg frente al ibuprofeno 400 mg [120]. En este estudio los autores utilizan el ibuprofeno 400 mg como un control activo y analizan diferentes dosis de la combinación hidroclicloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol demostrando que hidroclicloruro de tramadol 75 mg /dexketoprofeno trometamol 25 mg es la dosis más efectiva para el tratamiento del DAP del tercer molar y significativamente mejo que ibuprofeno 400 mg. De esta manera y en concordancia con nuestros resultados, Moore y cols. [120], concluyen que el dexketoprofeno trometamol 25 mg combinado con hidroclicloruro de tramadol 75 mg proporcionó una buena analgesia general, con un inicio rápido y una duración prolongada en un modelo de dolor moderado a intenso. Estudios previos, también han demostrado la superioridad de la combinación frente a la monoterapia. McQuay y cols. [189], en un ECCA a doble fase (fase de dosis única y fase de dosis múltiple) evaluaron la eficacia analgésica y la seguridad de la combinación a dosis fija de hidroclicloruro de tramadol 75 mg / dexketoprofeno trometamol 25 mg frente a la monoterapia con 25 mg de dexketoprofeno o 100 mg de tramadol, en el dolor agudo de moderado a intenso tras artroplastia total de cadera. Los resultados de eficacia confirmaron la superioridad de la combinación sobre ambos fármacos en monoterapia incluso a

dosis mayores [189]. Moore y cols. [226], en un ECCA a doble ciego, controlado con placebo y tratamiento activo, de grupos paralelos, compararon también la eficacia analgésica de la combinación hidroclicloruro de tramadol 75 mg / dexketoprofeno trometamol 25 mg frente a la monoterapia con 25 mg de dexketoprofeno o 100 mg de tramadol en dolor agudo de moderado a intenso después de la histerectomía abdominal. Estos autores proporcionaron evidencia sólida de la superioridad de la combinación sobre ambos fármacos en monoterapia, según lo confirmado por la eficacia en la fase de dosis única, por el efecto sostenido en la fase de dosis múltiples y por el perfil favorable de seguridad observado [226]. Además, una revisión Cochrane ha mostrado que la combinación hidroclicloruro de tramadol 75 mg / dexketoprofeno trometamol 25 mg presenta una eficacia similar o superior a otros fármacos analgésicos AINE y/u opioides, con un perfil de seguridad favorable [218]. Cada vez más estudios han descrito los beneficios de esta combinación de medicamentos para tratar el DAP de intensidad moderada a severa, sin embargo, solo dos estudios lo utilizan en el contexto de la extracción del tercer molar retenido [120,135]. A diferencia de nuestro estudio, en el primero, Moore y cols. [120], comparan diferentes dosis de la combinación, como se ha comentado anteriormente para determinar cuál es la más efectiva. Y en el segundo, Gay-Escoda y cols. [135], lo comparan a la combinación tramadol / paracetamol. Por lo que este es el primer estudio que hace una comparación directa entre uno de los tratamientos más utilizados habitualmente en este contexto, como es el ibuprofeno 400 mg y la aplicación de la combinación hidroclicloruro de tramadol 75 mg /dexketoprofeno trometamol 25 mg en representación a la analgesia multimodal.

6.4. Evaluación de la Inflamación

A diferencia de otros estudios en los que solo se evalúa la eficacia analgésica del hidroclicloruro de tramadol 75 mg / dexketoprofeno trometamol 25 mg [120,135,189,226], en este estudio también se ha incluido la evaluación de la

inflamación postoperatoria a las 24, 48 y 72 horas postextracción. El edema o inflamación en la cara aumenta progresivamente en respuesta al trauma tisular en la región del tercer molar y alcanza un nivel máximo a las 48 horas después de la cirugía [233]. La evaluación de la inflamación postoperatoria es subjetiva y depende de la opinión del paciente. Es difícil medir con precisión la inflamación después de la cirugía, por eso a lo largo de los años se han utilizado diversas técnicas en un intento de medir la inflamación de manera objetiva. Sin embargo, no se ha demostrado la superioridad de ninguna técnica sobre otra. En este trabajo, la inflamación o edema postquirúrgico se ha evaluado utilizando las mismas escalas que se utilizaron para el dolor. Henrikson y cols.[234], sugirieron el uso de la escala VAS para evaluar la inflamación y la utilizaron en un estudio en el que se comparó el efecto de dos fármacos en el curso postoperatorio después de la cirugía del tercer molar. A partir de este momento, la escala analógica visual, siendo una de las escalas más seguidas, se ha utilizado para la evaluación de la inflamación [235–237]. Esto es debido a que permite una amplia variedad de clasificaciones, evita términos descriptivos imprecisos y proporciona datos para análisis paramétrico.

Al evaluar la inflamación postoperatoria comprobamos que con ambas medicaciones se obtuvo un correcto control. La inflamación va a ser el resultado de la liberación de mediadores inflamatorios como PG, leucotrienos, bradicinina y factor activador de plaquetas en la región de la herida y, de la dilatación y permeabilidad vascular [235,238]. En base a esto, para disminuir la permeabilidad vascular y reducir la transferencia de líquidos entre los tejidos que conduce a la inflamación aguda, varios métodos, como el uso de medicamentos AINEs, esteroides y medicamentos antihistamínicos se han empleado [238]. Los AINEs se encuentran entre los fármacos más prescritos para controlar el edema postquirúrgico [130,239]. Esto puede explicar que ambos grupos de estudio hayan desarrollado un buen control del edema postcirugía evidente por los bajos valores de inflamación. Tanto en el grupo hidrocloreuro de tramadol /

dexketoprofeno trometamol como en el grupo ibuprofeno, se emplea un AINE. El ibuprofeno 400 mg ha dado resultados muy satisfactorios en el control de las complicaciones postcirugía del tercer molar entre las que se encuentran dolor edema y trismo gracias a su doble efecto; analgésico y antiinflamatorio. Por otra parte, el dexketoprofeno 25 mg ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la inflamación postoperatorio [238]. Eroglu y cols., compararon la eficacia de dosis bajas de metilprednisolona, paracetamol y dexketoprofeno trometamol, sobre la inflamación postoperatoria que se desarrolla después de la extracción del tercer molar impactado. Los resultados de este estudio confirmaron que ambos medicamentos son efectivos en el control del edema postoperatorio sin demostrar diferencias significativas entre la administración del corticoide frente al dexketoprofeno [238]. Diferente es el caso de los opioides, el tramadol, es un fármaco de acción central cuyo efecto antiinflamatorio es dudoso. Estudios experimentales realizados afirmaban los efectos de la administración de tramadol sobre la inflamación. Bianchi y cols. [240], encontraron que la administración de tramadol redujo significativamente el edema y la hiperalgesia. Sus resultados sugieren que el tramadol es capaz de inhibir el desarrollo de diferentes tipos de inflamación en ratas sin afectar los mecanismos inmunológicos, y contribuyen a explicar la eficacia de este fármaco en el tratamiento del dolor inflamatorio. Gerçek y cols.[241], también concluyeron que el tramadol proporcionaba una analgesia eficaz con efectos antiinflamatorios, pero en este caso la aplicación era infiltración subcutánea preinflamatoria. Contrariamente, otros autores, afirman que el tramadol carece de un efecto antiinflamatorio significativo [242].

En nuestro estudio, aunque la inflamación ha sido controlada de manera exitosa por ambas terapias analgésicas, el grupo hidrocloreuro de tramadol / dexketoprofeno trometamol ha conseguido un mayor control del edema durante las primeras 24 horas retrasando el pico de inflamación máxima pasado el segundo día (Tabla 8). El edema facial se produce gradualmente en respuesta a

un traumatismo tisular en la región del tercer molar, con una inflamación máxima cercana a las 48 horas después de la cirugía [243]. En el grupo ibuprofeno se cumple lo descrito con una inflamación máxima producida de media a las $42,4 \pm 18,7$ horas mientras que en el grupo hidrocloreuro de tramadol / dexketoprofeno trometamol se retrasa ese pico máximo a las $51,3 \pm 20,0$ horas, es decir, una vez concluida la pauta analgésica prescrita. Asimismo, todo esto se combina con unos valores de intensidad de inflamación más bajos tanto a las 24, 48 como a las 72 horas para el grupo hidrocloreuro de tramadol / dexketoprofeno trometamol. En este punto cabría pensar que ese mejor control del edema postquirúrgico pueda venir dado por la inclusión del tramadol, por un mayor efecto antiinflamatorio del dexketoprofeno o por una combinación de ambos. Ya que los opiáceos no se comportan como fármacos de acción antiinflamatoria y según lo expuesto por otros autores [242], sería de esperar que la adición de un opiáceo en el tratamiento analgésico multimodal pudiera mejorar el alivio del dolor, pero no reduzca la inflamación. Aunque la literatura es limitada en este tema, si se ha demostrado un mayor efecto antiinflamatorio del dexketoprofeno frente al ibuprofeno. Jiménez-Martínez y cols.[203], compararon la eficacia analgésica y los efectos en el postoperatorio tras la cirugía oral del dexketoprofeno 25 mg frente al ibuprofeno 600 mg. Los resultados de su estudio demostraron un mejor control del dolor en la primera hora y un mayor efecto antiinflamatorio del dexketoprofeno 25 mg.

6.5. Evaluación de Otros Parámetros Postoperatorios

Son muchas las posibles complicaciones relacionadas con la exodoncia quirúrgica del tercer molar inferior. A los 7 días de la exodoncia, se evaluó la presencia de infección en la herida. Se ha sugerido que la frecuencia de infección postoperatoria es mayor en impactaciones óseas mandibulares que después de cualquier otro tipo de extracción [244]. La tasa de infección de la herida después de la cirugía del tercer molar varía ampliamente de unos estudios a otros y está

en el rango de 0% a 27% [245]. Estas discrepancias probablemente sean debidas a diferencias en los criterios diagnósticos. En este estudio, se determinó la presencia de infección, basándonos en criterios establecidos, como dolor e inflamación postoperatorios persistente durante más de tres días, fiebre de más de 38 grados, inflamación de los tejidos blandos y linfadenopatías [246,247]. La prevalencia de infección en el presente estudio fue de un 5,7% para el total de la muestra y afectó de igual manera a los dos grupos de estudio. Ambos grupos recibieron una pauta antibiótica tras la intervención consistente en amoxicilina 750 mg por lo que el comportamiento ante la infección se esperaba parecido. Una revisión sistemática reciente investigó la efectividad del uso de antibióticos para prevenir la alveolitis seca y las infecciones después de la cirugía del tercer molar y concluyó que el uso de antibióticos reduce significativamente el riesgo de alveolitis seca e infección [248]. Mientras que cada vez son más los estudios que defienden lo contrario. Otra revisión sistemática que se centró en la amoxicilina concluyó que no existe justificación para la prescripción rutinaria de amoxicilina con o sin ácido clavulánico en cirugía de terceros molares [247,249]. De esta manera queda reflejada la gran controversia que existe actualmente sobre el uso de antibióticos debido a la lucha contra las resistencias bacterianas. La amoxicilina junto con la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico se encuentran entre los antibióticos más utilizados por los dentistas a nivel mundial para la prevención de infecciones postoperatorias después de la cirugía del tercer molar [250]. Arteagoitia y cols. [249], compararon la eficacia de la amoxicilina frente a la amoxicilina-ácido clavulánico para la prevención de la alveolitis seca y las infecciones después de la cirugía del tercer molar. Estos autores encontraron diferencia significativa en la reducción de la infección en favor al grupo amoxicilina en combinación con ácido clavulánico. Sin embargo, son varias las revisiones que ya hacen mención al uso único de la amoxicilina como agente farmacológico efectivo y suficiente para el tratamiento y prevención de la infección postcirugía del tercer molar [247]. Además, la amoxicilina, cuando se

usó sola, se asoció con un riesgo relativamente menor de efectos adversos en comparación con la amoxicilina y el ácido clavulánico [250]. Por tanto, la amoxicilina se utiliza como tratamiento de elección y primera línea debido a su espectro moderado y efectos adversos bajos [247].

Se ha sugerido que el trismo es el resultado de un reflejo protector contra los estados inflamatorios de los tejidos orofaciales y evita la máxima apertura bucal del paciente debido al dolor postoperatorio. La evaluación del trismus, medida comparando los valores de apertura bucal máxima obtenidos al inicio con los obtenidos a las 48 horas y a los 7 días mostró una reducción de la apertura bucal en los pacientes de ambos grupos. Esta reducción no fue significativa ni al comparar datos preoperatorios con postoperatorios, ni en la comparación entre grupos. Esto puede ser interpretado como un aspecto positivo secundario al uso de la terapia analgésica. Según varios estudios, los AINEs provocan una mejora significativa en la inflamación y una reducción del trismo después de la cirugía del tercer molar [251,252]. Se ha demostrado que el trismo o limitación en la apertura bucal es consecuencia de la inflamación de los músculos involucrados en los movimientos mandibulares [122] por lo que los fármacos antiinflamatorios al controlar la inflamación van a tener efectos positivos en el control del trismo. Además, observados los resultados del estudio, coinciden mayores valores de intensidad de inflamación en el grupo ibuprofeno con una mayor reducción en la apertura bucal a las 48 horas. Sin embargo, esta reducción disminuye y se hace semejante en ambos grupos a los 7 días, posiblemente coincidiendo con la resolución de la inflamación postoperatoria.

6.6. Evaluación de la Medicación

Para la evaluación de la terapia analgésica recibida, se registraron los efectos adversos secundarios a la medicación, así como su frecuencia e intensidad, y la percepción global del paciente mediante una escala de cuatro puntos de valoración. Como sabemos la exodoncia quirúrgica de terceros

molares inferiores retenidos ocasiona en la mayoría de las veces una alteración negativa de la calidad de vida del paciente en diferentes aspectos, ya sean físicos, sociales y psicológicos [253]. Según Braimah y cols. [253], este deterioro significativo en la calidad de vida se da en el período postoperatorio inmediato, particularmente durante los días 3 primeros días después de la cirugía. En general, queda establecido una media de 4 días tras la intervención para volver a la actividad diaria normal [254]. Aunque este periodo sea transitorio es importante controlar bien la sintomatología que se produce de manera que se altere lo menos posible la calidad de vida del paciente, y éste recupere la normalidad cuanto antes. La percepción que tiene el paciente de la terapia recibida, aunque sigue siendo un aspecto subjetivo, pone de manifiesto la efectividad de un fármaco en el control de la sintomatología esperada además de la satisfacción sobre nuestra intervención quirúrgica [253]. La presencia o no de efectos adversos y su intensidad, van a influir también en la impresión de los pacientes sobre la medicación. Hoy en día, la eficacia del tratamiento analgésico se evalúa no sólo por la disminución en la intensidad del dolor, sino también por la menor aparición de efectos adversos secundarios al tratamiento. Se sabe que la eficacia de un fármaco puede verse comprometida si tiene mala tolerabilidad ya que el cumplimiento de la pauta puede verse afectado. Los efectos adversos fueron significativamente mayores en el grupo hidrocloreuro de tramadol / dexketoprofeno trometamol. Esto podría ser explicado según sugiere una revisión sistemática y meta-análisis realizado por Au y cols.[132]. En dicha revisión se comparan diferentes combinaciones de analgésicos en el tratamiento del DAP tras la exodoncia quirúrgica de terceros molares y los autores defienden que la mayoría de los efectos adversos encontrados en las diferentes combinaciones se relacionaron principalmente con los efectos secundarios de los opioides, como somnolencia, mareos, dolor de cabeza y náuseas. En nuestro estudio los efectos adversos más repetidos fueron náuseas y mareos encontrando diferencias estadísticamente significativas entre grupos y afectando únicamente

al grupo hidrocloreto de tramadol / dexketoprofeno trometamol. Otra revisión sistemática y meta-análisis realizada por Isiordia-Espinoza y cols. [255], que evalúa la eficacia analgésica y la seguridad del tramadol frente a AINEs, encontró que los pacientes que recibieron tramadol desarrollaron significativamente más eventos adversos asociados con el sistema nervioso que los que recibieron AINEs siendo el mareo el más común. Asimismo, afirmaron que en cuanto a la evaluación de los efectos adversos sobre el sistema digestivo no se encontraron diferencias, sin embargo, los pacientes que recibieron tramadol tenían un mayor riesgo de náuseas que los que recibieron AINEs de igual manera en nuestro estudio donde el 19,4 % de los pacientes del grupo hidrocloreto de tramadol / dexketoprofeno trometamol experimentó náuseas frente a un 0% del grupo ibuprofeno. En cuanto al vómito los resultados, según Isiordia-Espinoza y cols. [255], fueron similares en ambos grupos de estudio a diferencia de este estudio donde, sin alcanzar diferencias estadísticas, un 8,3% de los pacientes del grupo hidrocloreto de tramadol / dexketoprofeno trometamol experimentó náuseas frente a ninguno del grupo ibuprofeno. Posiblemente se pueda afirmar que la diferencia entre los efectos adversos de un grupo sobre otro se deba a como concluyen Ong y cols. [129] a la mayor incidencia de eventos adversos cuando se administran opioides, siendo estos más comunes que con los AINEs. Akinbade y cols. [56], en un estudio compararon los efectos de ibuprofeno, celecoxib y tramadol sobre el dolor después de la extracción quirúrgica de terceros molares mandibulares impactados. Ninguno de los sujetos en los grupos de ibuprofeno y celecoxib informó ningún efecto adverso de los analgésicos, mientras que el 47,61% del grupo de tramadol sí lo hizo [56]. De esta manera, basándonos en la literatura revisada, podríamos atribuir estos efectos adversos de la combinación hidrocloreto de tramadol / dexketoprofeno trometamol casi en su totalidad al tramadol. Este riesgo mayor de efectos adversos del tramadol ya se ha informado anteriormente en otros estudios que también lo utilizan para el tratamiento tras operaciones en los terceros molares. Medve y cols. [256], encontraron una mayor

incidencia de efectos adversos para el tramadol (24, 21 y 5 pacientes desarrollaron náuseas, vómitos y mareos, respectivamente) en comparación al acetaminofeno (9, 7 y 4 pacientes desarrollaron náuseas, vómitos y mareos, respectivamente) o al ibuprofeno (10, 7 y 3 pacientes tuvieron náuseas, vómitos y mareos, respectivamente). Por otro lado, no se debe desestimar que el uso a largo plazo de los AINE se ha asociado con eventos adversos cardiovasculares, renales, gastrointestinales, y respiratorios, diferente es cuando su uso se emplea para el dolor dental pre y post intervención [257]. Los AINEs suelen ser seguros cuando se prescriben durante un período corto de tiempo (<10 días) [257], y la incidencia de eventos adversos con estos analgésicos orales para tratar el DAP es generalmente similar a la observada con placebo [130]. Un meta-análisis estudió los efectos adversos asociados a la dosis única oral de dexketoprofeno trometamol para el tratamiento del DAP sin encontrar diferencias significativas en el número de pacientes que informaron eventos adversos con placebo [258,259]. De esta manera, los AINEs pueden considerarse medicamentos relativamente seguros cuando se prescriben en la dosis más eficaz y durante el período de tiempo más corto, que se definió como 10 días o menos [257]. Por consiguiente, sobre la base de la evidencia científica disponible junto con los resultados obtenidos en este trabajo se podría concluir; en primer lugar, que la mayoría de los efectos adversos de la terapia multimodal empleada se puede atribuir a la presencia de un opioide en la combinación, concretamente al tramadol y, en segundo lugar, que la presencia de efectos adversos con el empleo de AINEs es menos frecuente.

Al valorar los efectos adversos también debe considerarse la intensidad de las reacciones. No existe una escala universal para determinar la gravedad, por lo que la valoración es subjetiva. Para registrar la intensidad a la que se asociaba cada efecto secundario se pidió a los pacientes que calificaran entre leve, moderada o severa. El 100% de los pacientes del grupo ibuprofeno describió los efectos adversos como leves mientras que en el grupo hidrocloreuro de tramadol

/ dexketoprofeno trometamol los pacientes describieron la intensidad de éstos como leves (33,3%), moderados (26,7%) y severos (40%). La aparición de reacciones adversas leves o moderadas no significa necesariamente que la persona deba dejar de tomar el medicamento, diferente es el caso cuando los efectos adversos son moderados o severos, plantear una alternativa debería ser la opción más acertada.

Sin embargo, ni el mejor control del DAP ni la mayor presencia de efectos adversos del tratamiento con hidrocóloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol tuvo impacto sobre la impresión que mostraron los pacientes a la terapia recibida en comparación con ibuprofeno. Los pacientes de ambos grupos evaluaron de manera muy similar el tratamiento consumido, siendo en la mayoría de los casos valorado como “bueno” o “muy bueno”. Por lo tanto, este aspecto nos hace pensar que la discreta mejora en el control del DAP pueda no ser suficiente para justificar su empleo de manera rutinaria en el tratamiento del dolor postquirúrgico del tercer molar debido al mayor riesgo de presentar efectos secundarios no deseados a la medicación. La toma de decisiones debe sopesar la relación beneficio-riesgo de los medicamentos y en este caso las diferencias entre las terapias analgésicas no justifican un beneficio mayor del enfoque multimodal con hidrocóloruro de tramadol / dexketoprofeno trometamol frente al ibuprofeno. Puesto que no hay unos criterios claros establecidos corresponde al facultativo evaluar la dosis indicada, la frecuencia y la forma de administración, a fin de corregir la existencia de alguna irregularidad; asimismo, debe continuarse la investigación en este campo en favor de encontrar opciones terapéuticas que satisfagan un buen control de la sintomatología postquirúrgica con el menor número de efectos adversos.

6.7. Modelos de Regresión

El análisis de regresión mide la fuerza de asociación de una relación entre dos variables cuando una depende de la otra, bajo el supuesto de que esta

relación es lineal. En nuestro caso, se realizó un análisis de regresión multivariante que permite establecer una relación matemática entre un conjunto de variables (covariantes o factores) y una variable dependiente. Este análisis multivariante se realizó seleccionando como variable dependiente por un lado el dolor y por otro la inflamación. De tal manera que los resultados de estos modelos pueden mostrar el efecto de las diferentes variables estudiadas en la muestra, la intervención o el postoperatorio sobre el dolor o la inflamación. De todas las variables estudiadas, encontramos una relación significativa para el sexo femenino con el dolor, la duración de la intervención con la inflamación y fumadores de más de 10 cigarrillos, intervenciones con desgarro de periostio y pacientes que presentaron una reducción de más de 10 mm en la apertura bucal tanto con mayor dolor como inflamación.

El sexo femenino siempre se ha asociado a niveles de dolor más altos. Olmedo y cols. [53], en su estudio acerca de la relación de ciertas variables del paciente y de la intervención con el dolor y la inflamación postoperatorias tras la exodoncia de terceros molares encontraron, como nosotros, una relación dolor-sexo. Misma conclusión a la que llegan anteriormente Seymour y cols. [69], afirmando que las mujeres tienden a padecer mayores niveles de dolor que los hombres. Tighe y cols. [260], en una revisión, también sugieren una asociación entre el sexo femenino y el dolor después de la cirugía además, estos resultados se demuestran para una amplia variedad de procedimientos quirúrgicos. La razón que explique estas diferencias es aún desconocida, así como la afirmación de que verdaderamente existe una relación lineal entre sexo femenino y mayor dolor. A pesar de ser un hallazgo muy repetido en los diferentes estudios, también son muchos otros los que ponen en cuestión esta asociación. De esta manera, Ip y cols. [261], tras analizar 48 estudios en una revisión sistemática no pudieron demostrar que el sexo femenino fuera un factor predisponente de mayor dolor postquirúrgico. Esta inconsistencia en los resultados de los diferentes estudios puede deberse principalmente a los métodos de medición.

Actualmente se dispone de gran variedad de métodos para evaluar el dolor sin existir un estándar que permita hacer las comparaciones entre estudios más precisas. Algunos autores defienden que para la evaluación del dolor se deberían utilizar pruebas sensoriales cuantitativas por medio de métodos como la resonancia magnética funcional ya que aportarían datos objetivos en comparación a los métodos subjetivos como las escalas [65]. No obstante, las escalas de valoración, entre ellas la escala VAS, siguen siendo el método de elección tanto por pacientes como por profesionales [65]. Por tanto, a la vista de nuestros resultados podríamos argumentar una asociación positiva entre el sexo y el dolor. Sin embargo, las diferencias encontradas podrían reflejar el sesgo en el informe del dolor entre un grupo y otro. Aunque existe alguna evidencia de que la genética influye en la variación interindividual en las respuestas clínicas y experimentales al dolor [261]. Esta diferente percepción también se puede atribuir a diferencias en los procesos de socialización entre hombres y mujeres que influyen en la experiencia corporal y la voluntad de comunicar los procesos dolorosos [68].

Como se ha dicho anteriormente, el consumo de tabaco de más de 10 cigarrillos al día también se encontró como una variable asociada con mayores niveles de dolor e inflamación, independientemente de la medicación recibida. La nicotina ha demostrado tener propiedades analgésicas o anticonceptivas al liberar neuroesteroides/anestésicos locales o al mediar en los sistemas opioide y serotoninérgico [77]. No obstante, este efecto antinociceptivo se ve reducido por la exposición crónica a la nicotina ya que una administración continua de nicotina desarrolla tolerancia y reduce su efecto antinociceptivo del dolor [262]. Se ha comprobado que la exposición crónica a la nicotina aumenta las citoquinas centrales y periféricas [263], provoca una disminución de los niveles de met-enkefalina con el tiempo y, además, influye en el procesamiento de los estímulos nociceptivos al provocar cambios adaptativos generalizados en el sistema opioide endógeno [77]. Esto podría explicar porque fumadores con mayor

frecuencia en su hábito desarrollan mayores niveles de dolor e inflamación. Otro aspecto a tener en cuenta en la explicación de esta asociación es que la hiperalgesia o el umbral del dolor más bajo entre los fumadores después de la cirugía también podría estar relacionado con el síndrome de abstinencia de la nicotina [77,264]. Dado que no se recomienda fumar durante el postoperatorio, los pacientes fumadores experimentarán más dolor ya que la abstinencia de nicotina aumenta su sensibilidad al dolor [77]. De acuerdo con nuestros hallazgos, los estudios que investigaron el efecto de la nicotina sobre el dolor postoperatorio indicaron que los fumadores tienen una mayor intensidad del dolor después de la cirugía [265,266] e incluso que los fumadores abstinentes experimentaron un dolor más severo antes y después de la cirugía que los no fumadores [267]. Asimismo, la nicotina produce una vasoconstricción haciendo que la herida cicatrice con mayor dificultad y riesgo de alveolitis lo que redundaría en más dolor e inflamación. Sin embargo, aunque muchos estudios sumados a nuestros resultados encuentran esta asociación, la literatura ofrece resultados opuestos. Por otro lado, otras investigaciones no encontraron diferencias en las puntuaciones máximas de dolor entre pacientes fumadores y no fumadores. Esta inconsistencia puede deberse a varios factores, como el uso de diferentes procedimientos quirúrgicos y diversas herramientas de evaluación del dolor en los períodos postoperatorios.

Normalmente el grado de inflamación y dolor tras la extracción está en relación con la dificultad quirúrgica, el tiempo de la intervención así como las características del paciente [203]. Intervenciones más laboriosas y complicadas es de esperar que provoquen una mayor respuesta inflamatoria con niveles de dolor e inflamación mayores. Algunos investigadores afirman que la inflamación y el dolor postoperatorio están condicionados en gran medida por el grado de agresión quirúrgica, mientras que otros los consideran íntimamente relacionados con la duración de la cirugía, siendo esta última influenciada por factores como la severidad de la impactación y la posición del molar [121]. En el presente trabajo

se encontró que intervenciones con desgarro del periostio se asociaron a niveles de dolor e inflamación más altos, mientras que otras variables registradas durante la cirugía e incluso la duración de esta no tuvieron repercusión. La duración de la cirugía ha quedado demostrada como un factor clave en el desarrollo de un peor postoperatorio y un mayor consumo de analgésicos [261,268,269]. Muchos estudios han confirmado que intervenciones más largas provocan un aumento significativo del dolor y la inflamación [268,270]. En este trabajo solo se encontraron resultados significativos para la inflamación, la ausencia de significación en cuanto al dolor podría estar explicada debido al pequeño tamaño muestral. Por otra parte, está comprobado que la lesión ósea es más dolorosa que la lesión de tejidos blandos, debido al hecho de que el periostio tiene el umbral de dolor más bajo de las estructuras somáticas profundas [261]. Basándonos en la premisa anterior, el desgarro de periostio, lo que implica su daño, se relacionaría con un peor postoperatorio como se ha demostrado en este trabajo. En general, variables como ostectomía, el tiempo de ostectomía, desgarro de periostio, odontosección, el cierre de la herida, el número de suturas, la duración de la cirugía y el sangrado, entre otras, son variables que ayudan a determinar la dificultad de la cirugía. Cirugías más complicadas y con mayor duración se relacionan con mayor dolor e inflamación postoperatorias [121,268] y por tanto habrá que tenerlo en cuenta a la hora de prescribir la medicación analgésica.

Por último, la disminución en la apertura bucal también se ha notificado como una variable relacionada con niveles de dolor e inflamación más altos. Tiene sentido pensar que el trismus como reacción inflamatoria, se acompañe de un postoperatorio más complicado o viceversa. Sainz de Baranda y cols. [271], encontraron al igual que nosotros, que cuando el dolor postoperatorio fue más intenso se acompañaba igualmente de una inflamación mayor y un trismus más severo.

Conocer todos los factores mencionados puede resultar de utilidad para predecir un postoperatorio más complicado en el que poder realizar intervenciones farmacológicas más fuertes. La combinación hidrocloreuro de tramadol 75 mg combinado con dexketoprofeno trometamol 25 mg es una nueva propuesta que ha dado resultados satisfactorios en el control del dolor sobre todo en las primeras 24-48 horas, pero su mayor prevalencia en cuanto a los efectos adversos nos sugiere que su uso como medicación de empleo rutinaria pueda estar cuestionada y podría reservarse para aquellas situaciones en las que el manejo del dolor sea difícil o se espere un postoperatorio más intenso.

6.8. Limitaciones del Estudio

Los resultados del presente estudio deben interpretarse con cautela, ya que podrían haber sido influenciados por el tamaño de la muestra y el método elegido para evaluar muchas de las variables estudiadas como intensidad del dolor, alivio del dolor, intensidad de la inflamación, intensidad de efectos adversos, impresión de la medicación, etc.

En primer lugar, el tamaño de muestra relativamente pequeño puede haber disminuido el poder estadístico, aunque, el análisis de potencia calculó el tamaño muestral adecuado para detectar diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de dolor postoperatorio entre los grupos evaluados. Aun así, un aumento del número de pacientes podría haber conducido a resultados más determinantes y diferencias más claras entre grupos.

En segundo lugar, la evaluación de variables postoperatorias subjetivas como por ejemplo el dolor o la inflamación. La calificación individual de la intensidad del dolor es subjetiva y tiene una variabilidad interindividual e intraindividual significativa. No obstante, esta debilidad potencial se intentó disminuir mediante el uso de dos escalas de medición de intensidad (VAS) y de alivio de dolor (VRS). Estos métodos son categóricos, estandarizados, pero, aun así, al ser formularios de autoinforme, realizados por el paciente en un contexto

domiciliario sin cronómetros ni recordatorios para completar las escalas de evaluación en puntos de tiempo específicos, podrían derivar en sesgos por la colaboración de los pacientes. La inclusión de varias evaluaciones de eficacia (intensidad del dolor y alivio del dolor) y resultados tuvo como objetivo capturar el alcance de la analgesia que se produce en el contexto postoperatorio. Además, se tuvieron encuentras muchas otras variables para obtener una mejor comprensión de la eficacia analgésica no solo medida como reducción en la intensidad del dolor o alivio sino con su repercusión en la inflamación y trismus postoperatorios, frecuencia e intensidad de efectos adversos y valoración individual de la terapia analgésica. Una consistencia general entre los diferentes resultados se considera más relevante que cualquier resultado interpretado de manera individual.

Una limitación adicional fue la ausencia de un brazo placebo en el ensayo. Incluir un análisis de sensibilidad permite descartar un efecto placebo sobre la reducción de la intensidad del dolor. No obstante, hoy en día no se podría considerar ético la inclusión de una placebo en el contexto de este trabajo. Algunos estudios utilizan lo que se conoce como control activo que es la inclusión de un fármaco ya establecido para el tratamiento de esa afección.

Conclusiones

Una vez expuestos y discutidos los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral se ha llegado a las siguientes conclusiones:

CONCLUSIÓN PRIMERA

El empleo de analgesia multimodal con 75 mg de hidrocóloruro de tramadol más 25 mg de dexketoprofeno trometamol (Enanplus) ha aportado mejores resultados, en comparación, a la terapia monomodal con ibuprofeno 400 mg en el manejo del dolor postoperatorio tras la exodoncia quirúrgica del tercer molar inferior retenido durante las primeras 48 horas.

SEGUNDA CONCLUSIÓN

Aunque la combinación de fármacos ha aportado resultados discretamente mejores en cuanto a analgesia, el ibuprofeno también ha conseguido un buen control del dolor postoperatorio. El consumo de medicación de rescate, sin alcanzar diferencias significativas, fue mayor en el grupo ibuprofeno.

TERCERA CONCLUSIÓN

Con el empleo de la terapia multimodal con 75 mg de hidrocóloruro de tramadol más 25 mg de dexketoprofeno trometamol (Enanplus) se ha conseguido un mejor control de la inflamación postquirúrgica con un mayor tiempo hasta desarrollar la inflamación máxima y una menor intensidad de la inflamación a las 24 horas.

CUARTA CONCLUSIÓN

Durante la analgesia con 75 mg de hidrocóloruro de tramadol más 25 mg de dexketoprofeno trometamol (Enanplus) los pacientes han reportado más efectos adversos. Los efectos secundarios no deseables asociados a dicha

combinación fueron náuseas, vómitos, somnolencia, mareos, temblores y desorientación, siendo significativos náuseas y mareos.

QUINTA CONCLUSIÓN

A pesar de registrarse mayor número de eventos adversos con la combinación de fármacos, la mayoría de los pacientes de ambos grupos valoraron la medicación recibida como buena o muy buena.

SEXTA CONCLUSIÓN

Se han encontrado mayores niveles de dolor en mujeres, fumadores y en intervenciones más laboriosas dónde se produjo un desgarro de periostio. La inflamación fue más severa en pacientes del grupo ibuprofeno, en fumadores, en intervenciones más largas y con desgarro de periostio. El trismus postoperatorio se produjo en pacientes con niveles de dolor e inflamación mayores.

A la vista de lo expuesto, la analgesia con Enanplus 75 mg / 25 mg parece ser más eficaz para reducir el dolor después de la extracción del tercer molar impactado en comparación con la monoterapia con 400 mg de ibuprofeno. Sin embargo, la mayor posibilidad de sufrir efectos no deseables secundarios podría cuestionar el uso de la combinación de manera rutinaria. Se podría sugerir reservar su uso para aquellas situaciones en las que se prevea un postoperatorio más complicado o el dolor se presenta como refractario al tratamiento con AINEs. Aun así, es necesario una mayor investigación en muestras de pacientes más amplias para verificar estos resultados e identificar a los pacientes que obtendrían el mayor beneficio de esta combinación.

Bibliografía

1. IASP Terminology | International Association for the Study of Pain. International Association for the Study of Pain (IASP).
2. Pain Terms: A List with Definitions and Notes on Usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979, 6, 249.
3. Raja, S.N.; Carr, D.B.; Cohen, M.; Finnerup, N.B.; Flor, H.; Gibson, S.; Keefe, F.J.; Mogil, J.S.; Ringkamp, M.; Sluka, K.A.; et al. The Revised International Association for the Study of Pain Definition of Pain: Concepts, Challenges, and Compromises. *Pain* 2020, 161, 1976–1982, doi:10.1097/j.pain.0000000000001939.
4. Chapman, C.R.; Tuckett, R.P.; Song, C.W. Pain and Stress in a Systems Perspective: Reciprocal Neural, Endocrine, and Immune Interactions. *J Pain* 2008, 9, 122–145, doi:10.1016/j.jpain.2007.09.006.
5. Chapman, C.R.; Vierck, C.J. The Transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms. *J Pain* 2017, 18, 359.e1-359.e38, doi:10.1016/j.jpain.2016.11.004.
6. Cerveró, F.; Laird, J. Fisiología Del Dolor. In *Tratamiento del dolor: teoría y práctica*; Barcelona, MCR, 1995; pp. 9–25.
7. Hylands-White, N.; Duarte, R.V.; Raphael, J.H. An Overview of Treatment Approaches for Chronic Pain Management. *Rheumatol Int* 2017, 37, 29–42, doi:10.1007/s00296-016-3481-8.
8. Fitzcharles, M.-A.; Cohen, S.P.; Clauw, D.J.; Littlejohn, G.; Usui, C.; Häuser, W. Nociceptive Pain: Towards an Understanding of Prevalent Pain Conditions. *Lancet* 2021, 397, 2098–2110, doi:10.1016/S0140-6736(21)00392-5.
9. Yam, M.F.; Loh, Y.C.; Tan, C.S.; Khadijah Adam, S.; Abdul Manan, N.; Basir, R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *Int J Mol Sci* 2018, 19, 2164, doi:10.3390/ijms19082164.
10. Fink, W.A. The Pathophysiology of Acute Pain. *Emerg Med Clin North Am* 2005, 23, 277–284, doi:10.1016/j.emc.2004.12.001.
11. Finnerup, N.B.; Kuner, R.; Jensen, T.S. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev* 2021, 101, 259–301, doi:10.1152/physrev.00045.2019.
12. Trouvin, A.-P.; Perrot, S. New Concepts of Pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2019, 33, 101415, doi:10.1016/j.berh.2019.04.007.
13. Kosek, E.; Cohen, M.; Baron, R.; Gebhart, G.F.; Mico, J.-A.; Rice, A.S.C.; Rief, W.; Sluka, A.K. Do We Need a Third Mechanistic Descriptor for Chronic Pain States? *Pain* 2016, 157, 1382–1386, doi:10.1097/j.pain.0000000000000507.

14. Fletcher, M.C.; Spera, J.F. Management of Acute Postoperative Pain after Oral Surgery. *Dent Clin North Am* 2012, 56, 95–111, viii, doi:10.1016/j.cden.2011.09.001.
15. Cervero, F.; Laird, J.M. Visceral Pain. *Lancet* 1999, 353, 2145–2148, doi:10.1016/S0140-6736(99)01306-9.
16. Casey, K.L. Forebrain Mechanisms of Nociception and Pain: Analysis through Imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999, 96, 7668–7674, doi:10.1073/pnas.96.14.7668.
17. Desjardins, P.J. Patient Pain and Anxiety: The Medical and Psychologic Challenges Facing Oral and Maxillofacial Surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2000, 58, 1–3, doi:10.1053/joms.2000.17885.
18. Institute of Medicine (US) Committee on Pain, D.; Osterweis, M.; Kleinman, A.; Mechanic, D. *The Anatomy and Physiology of Pain*; National Academies Press (US), 1987;
19. Schmelz, M.; Petersen, L.J. Neurogenic Inflammation in Human and Rodent Skin. *News Physiol Sci* 2001, 16, 33–37, doi:10.1152/physiologyonline.2001.16.1.33.
20. Meyer, R.A.; Davis, K.D.; Cohen, R.H.; Treede, R.D.; Campbell, J.N. Mechanically Insensitive Afferents (MIAs) in Cutaneous Nerves of Monkey. *Brain Res* 1991, 561, 252–261, doi:10.1016/0006-8993(91)91601-v.
21. LaMotte, R.H.; Shain, C.N.; Simone, D.A.; Tsai, E.F. Neurogenic Hyperalgesia: Psychophysical Studies of Underlying Mechanisms. *J Neurophysiol* 1991, 66, 190–211, doi:10.1152/jn.1991.66.1.190.
22. Dray, A.; Urban, L.; Dickenson, A. Pharmacology of Chronic Pain. *Trends Pharmacol Sci* 1994, 15, 190–197, doi:10.1016/0165-6147(94)90147-3.
23. Schulz, A.; Jerosch, J. [Perioperative pain management in orthopaedics]. *Orthopade* 2007, 36, 32, 34–40, doi:10.1007/s00132-006-1026-7.
24. Romera, E.; Perena, M.J.; Perena, M.F. Neurofisiología del dolor. *Rev Soc Esp Dolor* 2000, 7, Supl. II, 11–17.
25. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2012, 116, 248–273, doi:10.1097/ALN.0b013e31823c1030.
26. Baños, J.; Bosch, F. Conceptos generales en algología. In *Manual de tratamiento del dolor*; Permanyer: Barcelona, 1995; pp. 1–8 ISBN 978-84-9926-842-2.
27. Small, C.; Laycock, H. Acute Postoperative Pain Management. *Br J Surg* 2020, 107, e70–e80, doi:10.1002/bjs.11477.

28. Loeser, J.D.; Melzack, R. Pain: An Overview. *Lancet* 1999, 353, 1607–1609, doi:10.1016/S0140-6736(99)01311-2.
29. Pflug, A.E.; Bonica, J.J. Physiopathology and Control of Postoperative Pain. *Arch Surg* 1977, 112, 773–781, doi:10.1001/archsurg.1977.01370060105016.
30. Dolor Postoperatorio En España: Documento de Consenso Available online: <https://www.seecir.es/biblioteca/bibliograficos/item/dolor-postoperatorio-en-espana-documento-de-consenso> (accessed on 12 April 2022).
31. Ogbemudia, B.; Qu, G.; Henson, C.; Esfandiary, L.; Przkora, R.; Victor, S. Tramadol Use in Perioperative Care and Current Controversies. *Curr Pain Headache Rep* 2022, 26, 241–246, doi:10.1007/s11916-022-01021-1.
32. Cheung, C.K.; Adeola, J.O.; Beutler, S.S.; Urman, R.D. Postoperative Pain Management in Enhanced Recovery Pathways. *J Pain Res* 2022, 15, 123–135, doi:10.2147/JPR.S231774.
33. Gan, T.J. Poorly Controlled Postoperative Pain: Prevalence, Consequences, and Prevention. *J Pain Res* 2017, 10, 2287–2298, doi:10.2147/JPR.S144066.
34. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research; The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health; National Academies Press (US): Washington (DC), 2011; ISBN 978-0-309-21484-1.
35. Puig, M.M.; Montes, A.; Marrugat, J. Management of Postoperative Pain in Spain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001, 45, 465–470, doi:10.1034/j.1399-6576.2001.045004465.x.
36. Apfelbaum, J.L.; Chen, C.; Mehta, S.S.; Gan, T.J. Postoperative Pain Experience: Results from a National Survey Suggest Postoperative Pain Continues to Be Undermanaged. *Anesth Analg* 2003, 97, 534–540, doi:10.1213/01.ANE.0000068822.10113.9E.
37. Coppes, O.J.M.; Yong, R.J.; Kaye, A.D.; Urman, R.D. Patient and Surgery-Related Predictors of Acute Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep* 2020, 24, 12, doi:10.1007/s11916-020-0844-3.
38. Lee, B.; Schug, S.A.; Joshi, G.P.; Kehlet, H.; PROSPECT Working Group Procedure-Specific Pain Management (PROSPECT) - An Update. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2018, 32, 101–111, doi:10.1016/j.bpa.2018.06.012.
39. Chou, R.; Gordon, D.B.; de Leon-Casasola, O.A.; Rosenberg, J.M.; Bickler, S.; Brennan, T.; Carter, T.; Cassidy, C.L.; Chittenden, E.H.; Degenhardt, E.; et al. Management of

- Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain* 2016, 17, 131–157, doi:10.1016/j.jpain.2015.12.008.
40. Elhassan, A.; Ahmed, A.; Awad, H.; Humeidan, M.; Nguyen, V.; Cornett, E.M.; Urman, R.D.; Kaye, A.D. The Evolution of Surgical Enhanced Recovery Pathways: A Review. *Curr Pain Headache Rep* 2018, 22, 74, doi:10.1007/s11916-018-0727-z.
 41. Seymour, R.A.; Blair, G.S.; Wyatt, F.A. Post-Operative Dental Pain and Analgesic Efficacy. Part I. *Br J Oral Surg* 1983, 21, 290–297, doi:10.1016/0007-117x(83)90017-3.
 42. Seymour, R.A.; Walton, J.G. Pain Control after Third Molar Surgery. *Int J Oral Surg* 1984, 13, 457–485, doi:10.1016/s0300-9785(84)80017-4.
 43. Vane, J.R. Prostaglandins as Mediators of Inflammation. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res* 1976, 2, 791–801.
 44. Araujo, R.; Pinto Júnior, A.A.; Sigua-Rodriguez, E.; Olate, S.; Alves, L.; Castro, W. Pain Control in Third Molar Surgery. *International journal of odontostomatology* 2016, 10, 385–391, doi:10.4067/S0718-381X2016000300003.
 45. Kelly, D.J.; Ahmad, M.; Brull, S.J. Preemptive Analgesia I: Physiological Pathways and Pharmacological Modalities. *Can J Anaesth* 2001, 48, 1000–1010, doi:10.1007/BF03016591.
 46. Melzack, R. The McGill Pain Questionnaire: Major Properties and Scoring Methods. *Pain* 1975, 1, 277–299, doi:10.1016/0304-3959(75)90044-5.
 47. Colorado-Bonnin, M.; Valmaseda-Castellón, E.; Berini-Aytés, L.; Gay-Escoda, C. Quality of Life Following Lower Third Molar Removal. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006, 35, 343–347, doi:10.1016/j.ijom.2005.08.008.
 48. Nazar, M.N.; Puthiriraj, V. Analgesics Following Mandibular Third Molar Surgery. *INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND CLINICAL RESEARCH* 2014, 6, 13–19, doi:10.25258/ijpcr.v6i1.4.
 49. Bortoluzzi, M.C.; Guollo, A.; Capella, D.L.; Manfro, R. Pain Levels after Third Molar Surgical Removal: An Evaluation of Predictive Variables. *The Journal of Contemporary Dental Practice* 2011, 12, 239–244, doi:10.5005/jp-journals-10024-1041.
 50. Bayés, R. Aspectos Psicológicos Del Dolor. *JANO* 1986, 30, 111–122.

51. Ali, H.T.; Mosleh, M.I.; Shawky, M. Variables Predictive of the Intensity of Postoperative Pain Following Mandibular Third Molar Surgery: A Prospective Study. *Minerva Stomatol* 2018, 67, 111–116, doi:10.23736/S0026-4970.18.04125-0.
52. George, J.M.; Scott, D.S.; Turner, S.P.; Gregg, J.M. The Effects of Psychological Factors and Physical Trauma on Recovery from Oral Surgery. *J Behav Med* 1980, 3, 291–310, doi:10.1007/BF00845053.
53. Olmedo MV, Vallecillo M, Gálvez R Relación de las variables del paciente y de la intervención con el dolor y la inflamación postoperatorios en la exodoncia de los terceros molares. *Medicina Oral* 2002, 7:360-9.
54. Navarro, M. Factores Que Influyen En El Dolor Agudo Postoperatorio. In *Protocolos de analgesia postoperatoria*; Hospital Miguel Servet: Zaragoza, 1997; pp. 17–22.
55. Donado Rodríguez, M. *Cirugía Bucal: Patología y Técnica*; 3a edición.; Masson: Madrid, 2005; ISBN 978-84-458-0702-6.
56. Olmedo-Gaya, M.V.; Manzano-Moreno, F.J.; Muñoz-López, J.L.; Vallecillo-Capilla, M.F.; Reyes-Botella, C. Double-Blind, Randomized Controlled Clinical Trial on Analgesic Efficacy of Local Anesthetics Articaine and Bupivacaine after Impacted Third Molar Extraction. *Clin Oral Investig* 2018, 22, 2981–2988, doi:10.1007/s00784-018-2386-1.
57. Alizargar, J.; Etemadi Sh, M.; Kaviani, N.; Wu, S.-F.V.; Jafarzadeh, K.; Ranjbarian, P.; Hsieh, N.-C. Injection of Lidocaine Alone versus Lidocaine plus Dexmedetomidine in Impacted Third Molar Extraction Surgery, a Double-Blind Randomized Control Trial for Postoperative Pain Evaluation. *Pain Res Manag* 2021, 2021, 6623792, doi:10.1155/2021/6623792.
58. Oikarinen, K. Postoperative Pain after Mandibular Third-Molar Surgery. *Acta Odontol Scand* 1991, 49, 7–13, doi:10.3109/00016359109041135.
59. Bouloux, G.F.; Steed, M.B.; Perciaccante, V.J. Complications of Third Molar Surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2007, 19, 117–128, vii, doi:10.1016/j.coms.2006.11.013.
60. Rakhshan, V. Common Risk Factors of Dry Socket (Alveolitis Osteitis) Following Dental Extraction: A Brief Narrative Review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2018, 119, 407–411, doi:10.1016/j.jormas.2018.04.011.
61. Sarikov, R.; Juodzbaly, G. Inferior Alveolar Nerve Injury after Mandibular Third Molar Extraction: A Literature Review. *J Oral Maxillofac Res* 2014, 5, e1, doi:10.5037/jomr.2014.5401.

62. Edwards, R.R.; Fillingim, R.B. Age-Associated Differences in Responses to Noxious Stimuli. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001, 56, M180-185, doi:10.1093/gerona/56.3.m180.
63. Javier de Andrés, A.; Juan Pablo Acuña, B.; Alicia Olivares, S. Dolor en el paciente de la tercera edad. *Rev Med Clin Condes* 2014, 25, 674–686, doi:10.1016/S0716-8640(14)70089-6.
64. Schludermann, E.; Zubek, J. Effect of Age on Pain Sensitivity. *Percept Mot Skills* 1962, 295.
65. Cámara, R.J.A.; Gharbo, R.K.; Egloff, N. Age and Gender as Factors of Pressure Sensitivity of Pain-Free Persons: Are They Meaningful? *JPR* 2020, Volume 13, 1849–1859, doi:10.2147/JPR.S248664.
66. Hernández, C.; Díaz-Heredia, J.; Berraquero, M.L.; Crespo, P.; Loza, E.; Ruiz Ibán, M.Á. Factores predictores prequirúrgicos de dolor posquirúrgico en pacientes sometidos a artroplastia de cadera o rodilla. Una revisión sistemática. *Reumatol Clin* 2015, 11, 361–380, doi:10.1016/j.reuma.2014.12.008.
67. Kanaan, S.F.; Melton, B.L.; Waitman, L.R.; Simpson, M.H.; Sharma, N.K. The Effect of Age and Gender on Acute Postoperative Pain and Function Following Lumbar Spine Surgeries. *Physiother Res Int* 2021, 26, e1888, doi:10.1002/pri.1888.
68. Fisher, S.E.; Frame, J.W.; Rout, P.G.; McEntegart, D.J. Factors Affecting the Onset and Severity of Pain Following the Surgical Removal of Unilateral Impacted Mandibular Third Molar Teeth. *Br Dent J* 1988, 164, 351–354, doi:10.1038/sj.bdj.4806453.
69. Seymour, R.A.; Meechan, J.G.; Blair, G.S. An Investigation into Post-Operative Pain after Third Molar Surgery under Local Analgesia. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1985, 23, 410–418, doi:10.1016/0266-4356(85)90025-7.
70. Soler Company, E.; Faus Soler, M.T.; Montaner Abasolo, M.C. El dolor postoperatorio en la actualidad: un problema de calidad asistencial. *Farm Hosp* 2000, 24, 123–135.
71. Lee, P.; Le Saux, M.; Siegel, R.; Goyal, M.; Chen, C.; Ma, Y.; Meltzer, A.C. Racial and Ethnic Disparities in the Management of Acute Pain in US Emergency Departments: Meta-Analysis and Systematic Review. *Am J Emerg Med* 2019, 37, 1770–1777, doi:10.1016/j.ajem.2019.06.014.
72. Ng, B.; Dimsdale, J.E.; Shragg, G.P.; Deutsch, R. Ethnic Differences in Analgesic Consumption for Postoperative Pain. *Psychosom Med* 1996, 58, 125–129, doi:10.1097/00006842-199603000-00005.

73. Bond, M.R. The Relation of Pain to the Eysenck Personality Inventory, Cornell Medical Index and Whiteley Index of Hypochondriasis. *Br J Psychiatry* 1971, 119, 671–678, doi:10.1192/bjp.119.553.671.
74. Feinmann, C.; Ong, M.; Harvey, W.; Harris, M. Psychological Factors Influencing Post-Operative Pain and Analgesic Consumption. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1987, 25, 285–292, doi:10.1016/0266-4356(87)90067-2.
75. Lim, A.T.; Edis, G.; Kranz, H.; Mendelson, G.; Selwood, T.; Scott, D.F. Postoperative Pain Control: Contribution of Psychological Factors and Transcutaneous Electrical Stimulation. *Pain* 1983, 17, 179–188, doi:10.1016/0304-3959(83)90141-0.
76. Caumo, W.; Schmidt, A.P.; Schneider, C.N.; Bergmann, J.; Iwamoto, C.W.; Adamatti, L.C.; Bandeira, D.; Ferreira, M.B.C. Preoperative Predictors of Moderate to Intense Acute Postoperative Pain in Patients Undergoing Abdominal Surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002, 46, 1265–1271, doi:10.1034/j.1399-6576.2002.461015.x.
77. Khalil, H.; Shajrawi, A.; Henker, R. Predictors of Severe Postoperative Pain after Orthopedic Surgery in the Immediate Postoperative Period. *Int J Orthop Trauma Nurs* 2021, 43, 100864, doi:10.1016/j.ijotn.2021.100864.
78. Cooper, S.A.; Beaver, W.T. A Model to Evaluate Mild Analgesics in Oral Surgery Outpatients. *Clin Pharmacol Ther* 1976, 20, 241–250, doi:10.1002/cpt1976202241.
79. González-Barnadas, A.; Camps-Font, O.; Martín-Fatás, P.; Figueiredo, R.; Gay-Escoda, C.; Valmaseda-Castellón, E. Efficacy and Safety of Selective COX-2 Inhibitors for Pain Management after Third Molar Removal: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Clin Oral Investig* 2020, 24, 79–96, doi:10.1007/s00784-019-02910-3.
80. Mariscal-Cazalla, M.D.M.; Manzano-Moreno, F.J.; García-Vázquez, M.; Vallecillo-Capilla, M.F.; Olmedo-Gaya, M.V. Do Perioperative Antibiotics Reduce Complications of Mandibular Third Molar Removal? A Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2021, 131, 286–294, doi:10.1016/j.oooo.2020.08.034.
81. Shibl, M.; Ali, K.; Burns, L. Effectiveness of Pre-Operative Oral Corticosteroids in Reducing Pain, Trismus and Oedema Following Lower Third Molar Extractions: A Systematic Review. *Br Dent J* 2021, doi:10.1038/s41415-021-3165-y.
82. Averbuch, M.; Katzper, M. Severity of Baseline Pain and Degree of Analgesia in the Third Molar Post-Extraction Dental Pain Model. *Anesth Analg* 2003, 97, 163–167, table of contents, doi:10.1213/01.ane.0000063827.97392.5e.

83. Cooper, S.A.; Desjardins, P.J. The Value of the Dental Impaction Pain Model in Drug Development. *Methods Mol Biol* 2010, 617, 175–190, doi:10.1007/978-1-60327-323-7_15.
84. Esparza-Villalpando, V.; Chavarria-Bolaños, D.; Gordillo-Moscoso, A.; Masuoka-Ito, D.; Martinez-Rider, R.; Isiordia-Espinoza, M.; Pozos-Guillen, A. Comparison of the Analgesic Efficacy of Preoperative/Postoperative Oral Dexketoprofen Trometamol in Third Molar Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2016, 44, 1350–1355, doi:10.1016/j.jcms.2016.06.002.
85. Evans, S.W.; McCahon, R.A. Management of Postoperative Pain in Maxillofacial Surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2019, 57, 4–11, doi:10.1016/j.bjoms.2018.11.010.
86. Gerbershagen, H.J.; Pogatzki-Zahn, E.; Aduckathil, S.; Peelen, L.M.; Kappen, T.H.; van Wijck, A.J.M.; Kalkman, C.J.; Meissner, W. Procedure-Specific Risk Factor Analysis for the Development of Severe Postoperative Pain. *Anesthesiology* 2014, 120, 1237–1245, doi:10.1097/ALN.000000000000108.
87. Fletcher, D.; Stamer, U.M.; Pogatzki-Zahn, E.; Zaslansky, R.; Tanase, N.V.; Perruchoud, C.; Kranke, P.; Komann, M.; Lehman, T.; Meissner, W.; et al. Chronic Postsurgical Pain in Europe: An Observational Study. *Eur J Anaesthesiol* 2015, 32, 725–734, doi:10.1097/EJA.0000000000000319.
88. Ventafridda, V.; Saita, L.; Ripamonti, C.; De Conno, F. WHO Guidelines for the Use of Analgesics in Cancer Pain. *Int J Tissue React* 1985, 7, 93–96.
89. Araujo, A.M.; Gómez, M.; Pascual, J.; Castañeda, M.; Pezonaga, L.; Borque, J.L. [Treatment of pain in the oncology patient]. *An Sist Sanit Navar* 2004, 27 Suppl 3, 63–75.
90. Anekar, A.A.; Cascella, M. WHO Analgesic Ladder. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2022.
91. Simpson, J.C.; Bao, X.; Agarwala, A. Pain Management in Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocols. *Clin Colon Rectal Surg* 2019, 32, 121–128, doi:10.1055/s-0038-1676477.
92. Pogatzki-Zahn, E.M.; Segelcke, D.; Schug, S.A. Postoperative Pain—from Mechanisms to Treatment. *Pain Rep* 2017, 2, e588, doi:10.1097/PR9.0000000000000588.
93. Alcántara Montero, A.; Balsalobre Góngora, S.; Narganes Pineda, D.M.; Blanco Polanco, B. Analgesia multimodal y sinergia farmacológica en el manejo del dolor. *Semergen* 2020, 46, 284–285, doi:10.1016/j.semerng.2020.01.005.

94. Modanloo, H.; Eftekharian, H.; Arabiun, H. Postoperative Pain Management after Impacted Third Molar Surgery with Preoperative Oral Lamotrigine, a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Dent (Shiraz)* 2018, 19, 189–196.
95. Kissin, I. Preemptive Analgesia. *Anesthesiology* 2000, 93, 1138–1143, doi:10.1097/00000542-200010000-00040.
96. Crile, G. THE KINETIC THEORY OF SHOCK AND ITS PREVENTION THROUGH ANOCI-ASSOCIATION (SHOCKLESS OPERATION). *The Lancet* 1913, 182, 7–16, doi:10.1016/S0140-6736(01)65552-1.
97. Woolf, C.J. Evidence for a Central Component of Post-Injury Pain Hypersensitivity. *Nature* 1983, 306, 686–688, doi:10.1038/306686a0.
98. Cetira Filho, E.L.; Carvalho, F.S.R.; de Barros Silva, P.G.; Barbosa, D.A.F.; Alves Pereira, K.M.; Ribeiro, T.R.; Costa, F.W.G. Preemptive Use of Oral Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for the Relief of Inflammatory Events after Surgical Removal of Lower Third Molars: A Systematic Review with Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Clinical Trials. *J Craniomaxillofac Surg* 2020, 48, 293–307, doi:10.1016/j.jcms.2020.01.016.
99. Costa, F.W.G.; Esses, D.F.S.; de Barros Silva, P.G.; Carvalho, F.S.R.; Sá, C.D.L.; Albuquerque, A.F.M.; Bezerra, T.P.; Ribeiro, T.R.; Sá Roriz Fonteles, C.; Soares, E.C.S. Does the Preemptive Use of Oral Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Reduce Postoperative Pain in Surgical Removal of Third Molars? A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Anesth Prog* 2015, 62, 57–63, doi:10.2344/0003-3006-62.2.57.
100. Dahl, J.B.; Møiniche, S. Pre-Emptive Analgesia. *Br Med Bull* 2004, 71, 13–27, doi:10.1093/bmb/ldh030.
101. Favarini, V.T.; Lima, C.A.A.; da Silva, R.A.; Sato, F.R.L. Is Dipyrone Effective as a Preemptive Analgesic in Third Molar Surgery? A Pilot Study. *Oral Maxillofac Surg* 2018, 22, 71–75, doi:10.1007/s10006-018-0669-y.
102. Gritsenko, K.; Khelemsky, Y.; Kaye, A.D.; Vadivelu, N.; Urman, R.D. Multimodal Therapy in Perioperative Analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2014, 28, 59–79, doi:10.1016/j.bpa.2014.03.001.
103. Beverly, A.; Kaye, A.D.; Ljungqvist, O.; Urman, R.D. Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. *Anesthesiol Clin* 2017, 35, e115–e143, doi:10.1016/j.anclin.2017.01.018.

104. Raffa, R.B.; Pergolizzi, J.V.; Tallarida, R.J. The Determination and Application of Fixed-Dose Analgesic Combinations for Treating Multimodal Pain. *The Journal of Pain* 2010, 11, 701–709, doi:10.1016/j.jpain.2009.12.010.
105. Curatolo, M.; Svetcic, G. Drug Combinations in Pain Treatment: A Review of the Published Evidence and a Method for Finding the Optimal Combination. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2002, 16, 507–519, doi:10.1053/bean.2002.0254.
106. Rømsing, J.; Møiniche, S.; Dahl, J.B. Rectal and Parenteral Paracetamol, and Paracetamol in Combination with NSAIDs, for Postoperative Analgesia. *Br J Anaesth* 2002, 88, 215–226, doi:10.1093/bja/88.2.215.
107. Ghaemina, H.; Nienhuijs, M.E.; Toedtling, V.; Perry, J.; Tummers, M.; Hoppenreijns, T.J.; Van der Sanden, W.J.; Mettes, T.G. Surgical Removal versus Retention for the Management of Asymptomatic Disease-Free Impacted Wisdom Teeth. *Cochrane Database Syst Rev* 2020, 5, CD003879, doi:10.1002/14651858.CD003879.pub5.
108. Carter, K.; Worthington, S. Morphologic and Demographic Predictors of Third Molar Agenesis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Dent Res* 2015, 94, 886–894, doi:10.1177/0022034515581644.
109. Sato, F.R.L.; Asprino, L.; de Araújo, D.E.S.; de Moraes, M. Short-Term Outcome of Postoperative Patient Recovery Perception after Surgical Removal of Third Molars. *J Oral Maxillofac Surg* 2009, 67, 1083–1091, doi:10.1016/j.joms.2008.09.032.
110. Bailey, E.; Kashbour, W.; Shah, N.; Worthington, H.V.; Renton, T.F.; Coulthard, P. Surgical Techniques for the Removal of Mandibular Wisdom Teeth. *Cochrane Database Syst Rev* 2020, 7, CD004345, doi:10.1002/14651858.CD004345.pub3.
111. Steel, B.J.; Surendran, K.S.B.; Braithwaite, C.; Mehta, D.; Keith, D.J.W. Current Thinking in Lower Third Molar Surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2022, 60, 257–265, doi:10.1016/j.bjoms.2021.06.016.
112. Bienstock, D.A.; Dodson, T.B.; Perrott, D.H.; Chuang, S.-K. Prognostic Factors Affecting the Duration of Disability After Third Molar Removal. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2011, 69, 1272–1277, doi:10.1016/j.joms.2010.06.211.
113. Camargo, I.B.; Melo, A.R.; Fernandes, A.V.; Cunningham, L.L.; Laureano Filho, J.R.; Van Sickels, J.E. Decision Making in Third Molar Surgery: A Survey of Brazilian Oral and Maxillofacial Surgeons. *Int Dent J* 2015, 65, 169–177, doi:10.1111/idj.12165.
114. Schmidt, J.; Kunderova, M.; Pilbauerova, N.; Kapitan, M. A Review of Evidence-Based Recommendations for Pericoronitis Management and a Systematic Review of

- Antibiotic Prescribing for Pericoronitis among Dentists: Inappropriate Pericoronitis Treatment Is a Critical Factor of Antibiotic Overuse in Dentistry. *Int J Environ Res Public Health* 2021, 18, 6796, doi:10.3390/ijerph18136796.
115. Oenning, A.C.C.; Melo, S.L.S.; Groppo, F.C.; Haiter-Neto, F. Mesial Inclination of Impacted Third Molars and Its Propensity to Stimulate External Root Resorption in Second Molars--a Cone-Beam Computed Tomographic Evaluation. *J Oral Maxillofac Surg* 2015, 73, 379–386, doi:10.1016/j.joms.2014.10.008.
 116. Fisher, E.L.; Moss, K.L.; Offenbacher, S.; Beck, J.D.; White, R.P. Third Molar Caries Experience in Middle-Aged and Older Americans: A Prevalence Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2010, 68, 634–640, doi:10.1016/j.joms.2009.10.003.
 117. Passarelli, P.C.; Lajolo, C.; Pasquantonio, G.; D'Amato, G.; Docimo, R.; Verdugo, F.; D'Addona, A. Influence of Mandibular Third Molar Surgical Extraction on the Periodontal Status of Adjacent Second Molars. *J Periodontol* 2019, 90, 847–855, doi:10.1002/JPER.18-0415.
 118. Mettes, T.G.; Nienhuijs, M.E.L.; van der Sanden, W.J.M.; Verdonschot, E.H.; Plasschaert, A.J.M. Interventions for Treating Asymptomatic Impacted Wisdom Teeth in Adolescents and Adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, CD003879, doi:10.1002/14651858.CD003879.pub2.
 119. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Parameters of Care: AAOMS Clinical Practice Guidelines for Oral and Maxillofacial Surgery. Sixth Edition;
 120. Moore, R.A.; Gay-Escoda, C.; Figueiredo, R.; Tóth-Bagi, Z.; Dietrich, T.; Milleri, S.; Torres-Lagares, D.; Hill, C.M.; García-García, A.; Coulthard, P.; et al. Dexametopfen/Tramadol: Randomised Double-Blind Trial and Confirmation of Empirical Theory of Combination Analgesics in Acute Pain. *J Headache Pain* 2015, 16, 541, doi:10.1186/s10194-015-0541-5.
 121. Sainz de Baranda, B.; Silvestre, F.-J.; Silvestre-Rangil, J. Relationship Between Surgical Difficulty of Third Molar Extraction Under Local Anesthesia and the Postoperative Evolution of Clinical and Blood Parameters. *J Oral Maxillofac Surg* 2019, 77, 1337–1345, doi:10.1016/j.joms.2019.02.020.
 122. Susarla, S.M.; Blaeser, B.F.; Magalnick, D. Third Molar Surgery and Associated Complications. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2003, 15, 177–186, doi:10.1016/S1042-3699(02)00102-4.

123. Dhanrajani, P.J.; Jonaidel, O. Trismus: Aetiology, Differential Diagnosis and Treatment. *Dent Update* 2002, 29, 88–92, 94, doi:10.12968/denu.2002.29.2.88.
124. Daly, B.; Sharif, M.O.; Newton, T.; Jones, K.; Worthington, H.V. Local Interventions for the Management of Alveolar Osteitis (Dry Socket). *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 12, CD006968, doi:10.1002/14651858.CD006968.pub2.
125. Lee, C.-T.; Hum, L.; Chen, Y.-W. The Effect of Regenerative Periodontal Therapy in Preventing Periodontal Defects after the Extraction of Third Molars: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Dent Assoc* 2016, 147, 709-719.e4, doi:10.1016/j.adaj.2016.03.005.
126. Lee, J.; Pyo, S.-W.; Cho, H.-J.; An, J.-S.; Lee, J.-H.; Koo, K.-T.; Lee, Y.-M. Comparison of Implant Stability Measurements between a Resonance Frequency Analysis Device and a Modified Damping Capacity Analysis Device: An in Vitro Study. *J Periodontal Implant Sci* 2020, 50, 56–66, doi:10.5051/jpis.2020.50.1.56.
127. Warner, T.D.; Mitchell, J.A. Cyclooxygenases: New Forms, New Inhibitors, and Lessons from the Clinic. *FASEB J* 2004, 18, 790–804, doi:10.1096/fj.03-0645rev.
128. Cigerim, L.; Kaplan, V. Evaluation of the Analgesic Efficacies of Dexketoprofen Trometamol and Dexketoprofen Trometamol + Thiocolchicoside Combinations in the Impacted Third Molar Surgery: Randomised Clinical Trial. *Med Oral* 2018, 0–0, doi:10.4317/medoral.22590.
129. Ong, C.K.S.; Seymour, R.A. An Evidence-Based Update of the Use of Analgesics in Dentistry. *Periodontology* 2000 2008, 46, 143–164, doi:10.1111/j.1600-0757.2008.00225.x.
130. Hanna, M.; Moon, J.Y. A Review of Dexketoprofen Trometamol in Acute Pain. *Curr Med Res Opin* 2019, 35, 189–202, doi:10.1080/03007995.2018.1457016.
131. Conaghan, P.G. A Turbulent Decade for NSAIDs: Update on Current Concepts of Classification, Epidemiology, Comparative Efficacy, and Toxicity. *Rheumatol Int* 2012, 32, 1491–1502, doi:10.1007/s00296-011-2263-6.
132. Au, A.H.Y.; Choi, S.W.; Cheung, C.W.; Leung, Y.Y. The Efficacy and Clinical Safety of Various Analgesic Combinations for Post-Operative Pain after Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015, 10, e0127611, doi:10.1371/journal.pone.0127611.
133. Motov, S.; Masoudi, A.; Drapkin, J.; Sotomayor, C.; Kim, S.; Butt, M.; Likourezos, A.; Fassassi, C.; Hossain, R.; Brady, J.; et al. Comparison of Oral Ibuprofen at Three Single-Dose Regimens for Treating Acute Pain in the Emergency Department: A

- Randomized Controlled Trial. *Annals of Emergency Medicine* 2019, 74, 530–537, doi:10.1016/j.annemergmed.2019.05.037.
134. Moore, R.A.; Derry, S.; McQuay, H.J.; Wiffen, P.J. Single Dose Oral Analgesics for Acute Postoperative Pain in Adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, doi:10.1002/14651858.CD008659.pub2.
135. Gay-Escoda, C.; Hanna, M.; Montero, A.; Dietrich, T.; Milleri, S.; Giergiel, E.; Zoltán, T.B.; Varassi, G. Tramadol/Dexketoprofen (TRAM/DKP) Compared with Tramadol/Paracetamol in Moderate to Severe Acute Pain: Results of a Randomised, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, Parallel Group Trial in the Impacted Third Molar Extraction Pain Model (DAVID Study). *BMJ Open* 2019, 9, e023715, doi:10.1136/bmjopen-2018-023715.
136. Carne, X.; Rios, J.; Torres, F. Postmarketing Cohort Study to Assess the Safety Profile of Oral Dexketoprofen Trometamol for Mild to Moderate Acute Pain Treatment in Primary Care. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2009, 31, 533–540, doi:10.1358/mf.2009.31.8.1419070.
137. Józwiak-Bebenista, M.; Nowak, J.Z. Paracetamol: Mechanism of Action, Applications and Safety Concern. *Acta Pol Pharm* 2014, 71, 11–23.
138. Derry, C.J.; Derry, S.; Moore, R.A. Single Dose Oral Ibuprofen plus Paracetamol (Acetaminophen) for Acute Postoperative Pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, doi:10.1002/14651858.CD010210.pub2.
139. Bailey, E.; Worthington, H.; Coulthard, P. Ibuprofen and/or Paracetamol (Acetaminophen) for Pain Relief after Surgical Removal of Lower Wisdom Teeth, a *Cochrane Systematic Review*. *Br Dent J* 2014, 216, 451–455, doi:10.1038/sj.bdj.2014.330.
140. Jung, Y.-S.; Kim, D.K.; Kim, M.-K.; Kim, H.-J.; Cha, I.-H.; Lee, E.-W. Onset of Analgesia and Analgesic Efficacy of Tramadol/Acetaminophen and Codeine/Acetaminophen/Ibuprofen in Acute Postoperative Pain: A Single-Center, Single-Dose, Randomized, Active-Controlled, Parallel-Group Study in a Dental Surgery Pain Model. *Clin Ther* 2004, 26, 1037–1045, doi:10.1016/s0149-2918(04)90175-0.
141. Herrera-Briones, F.J.; Prados Sánchez, E.; Reyes Botella, C.; Vallecillo Capilla, M. Update on the Use of Corticosteroids in Third Molar Surgery: Systematic Review of the Literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013, 116, e342-351, doi:10.1016/j.oooo.2012.02.027.

142. Cho, H.; Lynham, A.J.; Hsu, E. Postoperative Interventions to Reduce Inflammatory Complications after Third Molar Surgery: Review of the Current Evidence. *Aust Dent J* 2017, 62, 412–419, doi:10.1111/adj.12526.
143. Kim, K.; Brar, P.; Jakubowski, J.; Kaltman, S.; Lopez, E. The Use of Corticosteroids and Nonsteroidal Antiinflammatory Medication for the Management of Pain and Inflammation after Third Molar Surgery: A Review of the Literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009, 107, 630–640, doi:10.1016/j.tripleo.2008.11.005.
144. Hah, J.M.; Bateman, B.T.; Ratliff, J.; Curtin, C.; Sun, E. Chronic Opioid Use After Surgery: Implications for Perioperative Management in the Face of the Opioid Epidemic. *Anesth Analg* 2017, 125, 1733–1740, doi:10.1213/ANE.0000000000002458.
145. Scott, M.J.; McEvoy, M.D.; Gordon, D.B.; Grant, S.A.; Thacker, J.K.M.; Wu, C.L.; Gan, T.J.; Mythen, M.G.; Shaw, A.D.; Miller, T.E.; et al. American Society for Enhanced Recovery (ASER) and Perioperative Quality Initiative (POQI) Joint Consensus Statement on Optimal Analgesia within an Enhanced Recovery Pathway for Colorectal Surgery: Part 2-From PACU to the Transition Home. *Perioper Med (Lond)* 2017, 6, 7, doi:10.1186/s13741-017-0063-6.
146. Schug, S.A.; Palmer, G.M.; Scott, D.A.; Halliwell, R.; Trinca, J. Acute Pain Management: Scientific Evidence, Fourth Edition, 2015. *Medical Journal of Australia* 2016, 204, 315–317, doi:10.5694/mja16.00133.
147. Bravo, L.; Mico, J.A.; Berrocoso, E. Discovery and Development of Tramadol for the Treatment of Pain. *Expert Opin Drug Discov* 2017, 12, 1281–1291, doi:10.1080/17460441.2017.1377697.
148. Mishra, H.; Khan, F. A Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Comparison of Pre and Postoperative Administration of Ketorolac and Tramadol for Dental Extraction Pain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012, 28, 221, doi:10.4103/0970-9185.94892.
149. Desjardins, P.; Alvarado, F.; Gil, M.; González, M.; Guajardo, R. Efficacy and Safety of Two Fixed-Dose Combinations of Tramadol Hydrochloride and Diclofenac Sodium in Postoperative Dental Pain. *Pain Med* 2020, 21, 2447–2457, doi:10.1093/pm/pnaa124.
150. Dhesi, M.; Maldonado, K.A.; Maani, C.V. Tramadol. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2020.

151. Liu, S.S.; Richman, J.M.; Thirlby, R.C.; Wu, C.L. Efficacy of Continuous Wound Catheters Delivering Local Anesthetic for Postoperative Analgesia: A Quantitative and Qualitative Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Surg* 2006, 203, 914–932, doi:10.1016/j.jamcollsurg.2006.08.007.
152. Liu, P.-C.; Tan, Q.-W.; Zhang, Y.; Wang, H.; Zhou, L.; Yang, Q.-R.; Xu, L.; He, T.; Xie, H.-Q.; Lv, Q. Hydrogel from Acellular Porcine Adipose Tissue Promotes Survival of Adipose Tissue Transplantation. *Biomed Mater* 2021, 16, doi:10.1088/1748-605X/abf982.
153. Laskin, J.L.; Wallace, W.R.; DeLeo, B. Use of Bupivacaine Hydrochloride in Oral Surgery—a Clinical Study. *J Oral Surg* 1977, 35, 25–29.
154. Olmedo-Gaya, M.V.; Manzano-Moreno, F.J.; Galvez-Mateos, R.; González-Rodríguez, M.P.; Talero-Sevilla, C.; Vallecillo-Capilla, M. Oral Pregabalin for Postoperative Pain Relief after Third Molar Extraction: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Clin Oral Investig* 2016, 20, 1819–1826, doi:10.1007/s00784-015-1657-3.
155. Cheung, C.W.; Choi, W.S.; Leung, Y.Y.; Lui, F.; Ng, J.K.F.; Hei-Ho, A.M.; Irwin, M.G. A Double-Blind Randomized Crossover Study to Evaluate the Timing of Pregabalin for Third Molar Surgery under Local Anesthesia. *J Oral Maxillofac Surg* 2012, 70, 25–30, doi:10.1016/j.joms.2011.03.056.
156. Shneker, B.F.; McAuley, J.W. Pregabalin: A New Neuromodulator with Broad Therapeutic Indications. *Ann Pharmacother* 2005, 39, 2029–2037, doi:10.1345/aph.1G078.
157. Moore, A.; Makinson, G.; Li, C. Patient-Level Pooled Analysis of Adjudicated Gastrointestinal Outcomes in Celecoxib Clinical Trials: Meta-Analysis of 51,000 Patients Enrolled in 52 Randomized Trials. *Arthritis Research & Therapy* 2013, 15, R6, doi:10.1186/ar4134.
158. De Vecchis, R.; Baldi, C.; Di Biase, G.; Ariano, C.; Cioppa, C.; Giasi, A.; Valente, L.; Cantatrione, S. Cardiovascular Risk Associated with Celecoxib or Etoricoxib: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Which Adopted Comparison with Placebo or Naproxen. *Minerva Cardioangiol* 2014, 62, 437–448.
159. Daniels, S.E.; Bandy, D.P.; Christensen, S.E.; Boice, J.; Losada, M.C.; Liu, H.; Mehta, A.; Peloso, P.M. Evaluation of the Dose Range of Etoricoxib in an Acute Pain Setting Using the Postoperative Dental Pain Model. *Clin J Pain* 2011, 27, 1–8, doi:10.1097/ajp.0b013e3181ed0639.

160. Franco-de la Torre, L.; Franco-González, D.L.; Brennan-Bourdon, L.M.; Molina-Frechero, N.; Alonso-Castro, Á.J.; Isiordia-Espinoza, M.A. Analgesic Efficacy of Etoricoxib Following Third Molar Surgery: A Meta-Analysis. *Behav Neurol* 2021, 2021, 9536054, doi:10.1155/2021/9536054.
161. Martín-Ares, M.; Barona-Dorado, C.; Martínez-Rodríguez, N.; Cortés-Bretón-Brinkmann, J.; Sanz-Alonso, J.; Martínez-González, J.-M. Does the Postoperative Administration of Antibiotics Reduce the Symptoms of Lower Third Molar Removal? A Randomized Double Blind Clinical Study. *J Clin Exp Dent* 2017, 9, e1015–e1022, doi:10.4317/jced.54024.
162. Lodi, G.; Figini, L.; Sardella, A.; Carrassi, A.; Del Fabbro, M.; Furness, S. Antibiotics to Prevent Complications Following Tooth Extractions. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 11, CD003811, doi:10.1002/14651858.CD003811.pub2.
163. Lodi, G.; Azzi, L.; Varoni, E.M.; Pentenero, M.; Del Fabbro, M.; Carrassi, A.; Sardella, A.; Manfredi, M. Antibiotics to Prevent Complications Following Tooth Extractions. *Cochrane Database Syst Rev* 2021, 2, CD003811, doi:10.1002/14651858.CD003811.pub3.
164. Isolan, C.; Kinalski, M.-D.; Leão, O.-A.; Post, L.-K.; Isolan, T.-M.; Dos Santos, M.-B. Photobiomodulation Therapy Reduces Postoperative Pain after Third Molar Extractions: A Randomized Clinical Trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2021, 26, e341–e348, doi:10.4317/medoral.24228.
165. Hubbard, T.J.; Aronson, S.L.; Denegar, C.R. Does Cryotherapy Hasten Return to Participation? A Systematic Review. *J Athl Train* 2004, 39, 88–94.
166. Larsen, M.K.; Kofod, T.; Starch-Jensen, T. Therapeutic Efficacy of Cryotherapy on Facial Swelling, Pain, Trismus and Quality of Life after Surgical Removal of Mandibular Third Molars: A Systematic Review. *Journal of Oral Rehabilitation* 2019, 46, 563–573, doi:10.1111/joor.12789.
167. Greenstein, G. Therapeutic Efficacy of Cold Therapy after Intraoral Surgical Procedures: A Literature Review. *J Periodontol* 2007, 78, 790–800, doi:10.1902/jop.2007.060319.
168. Glass, G.E.; Waterhouse, N.; Shakib, K. Hilotherapy for the Management of Perioperative Pain and Swelling in Facial Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016, 54, 851–856, doi:10.1016/j.bjoms.2016.07.003.

169. Bates, A.S.; Knepil, G.J. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Hilootherapy Following Oral and Maxillofacial Surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016, 45, 110–117, doi:10.1016/j.ijom.2015.08.983.
170. Laureano Filho, J.R.; de Oliveira e Silva, E.D.; Batista, C.I.; Gouveia, F.M.V. The Influence of Cryotherapy on Reduction of Swelling, Pain and Trismus after Third-Molar Extraction: A Preliminary Study. *J Am Dent Assoc* 2005, 136, 774–778; quiz 807, doi:10.14219/jada.archive.2005.0261.
171. Xiang, X.; Shi, P.; Zhang, P.; Shen, J.; Kang, J. Impact of Platelet-Rich Fibrin on Mandibular Third Molar Surgery Recovery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Oral Health* 2019, 19, 163, doi:10.1186/s12903-019-0824-3.
172. Al-Hamed, F.S.; Tawfik, M.A.-M.; Abdelfadil, E.; Al-Saleh, M.A.Q. Efficacy of Platelet-Rich Fibrin After Mandibular Third Molar Extraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2017, 75, 1124–1135, doi:10.1016/j.joms.2017.01.022.
173. Canellas, J.V.D.S.; Ritto, F.G.; Medeiros, P.J.D. Evaluation of Postoperative Complications after Mandibular Third Molar Surgery with the Use of Platelet-Rich Fibrin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017, 46, 1138–1146, doi:10.1016/j.ijom.2017.04.006.
174. Bao, M.; Du, G.; Zhang, Y.; Ma, P.; Cao, Y.; Li, C. Application of Platelet-Rich Fibrin Derivatives for Mandibular Third Molar Extraction Related Post-Operative Sequelae: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2021, 79, 2421–2432, doi:10.1016/j.joms.2021.07.006.
175. Bao, M.-Z.; Liu, W.; Yu, S.-R.; Men, Y.; Han, B.; Li, C.-J. Application of Platelet-Rich Fibrin on Mandibular Third Molar Extraction: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2021, 39, 605–611, doi:10.7518/hxkq.2021.05.017.
176. Landucci, A.; Wosny, A.C.; Uetanabaro, L.C.; Moro, A.; Araujo, M.R. Efficacy of a Single Dose of Low-Level Laser Therapy in Reducing Pain, Swelling, and Trismus Following Third Molar Extraction Surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016, 45, 392–398, doi:10.1016/j.ijom.2015.10.023.
177. Eshghpour, M.; Ahrari, F.; Takallu, M. Is Low-Level Laser Therapy Effective in the Management of Pain and Swelling After Mandibular Third Molar Surgery? *J Oral Maxillofac Surg* 2016, 74, 1322.e1-8, doi:10.1016/j.joms.2016.02.030.
178. Hadad, H.; Santos, A.F.P.; de Jesus, L.K.; Poli, P.P.; Mariano, R.C.; Theodoro, L.H.; Maiorana, C.; Souza, F.Á. Photobiomodulation Therapy Improves Postoperative Pain

- and Edema in Third Molar Surgeries: A Randomized, Comparative, Double-Blind, and Prospective Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2022, 80, 37.e1-37.e12, doi:10.1016/j.joms.2021.08.267.
179. Domah, F.; Shah, R.; Nurmatov, U.B.; Tagiyeva, N. The Use of Low-Level Laser Therapy to Reduce Postoperative Morbidity After Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2021, 79, 313.e1-313.e19, doi:10.1016/j.joms.2020.09.018.
180. Osunde, O.D.; Saheeb, B.D. Effect of Age, Sex and Level of Surgical Difficulty on Inflammatory Complications after Third Molar Surgery. *J Maxillofac Oral Surg* 2015, 14, 7–12, doi:10.1007/s12663-013-0586-4.
181. Varrassi, G.; Hanna, M.; Macheras, G.; Montero, A.; Montes Perez, A.; Meissner, W.; Perrot, S.; Scarpignato, C. Multimodal Analgesia in Moderate-to-Severe Pain: A Role for a New Fixed Combination of Dexketoprofen and Tramadol. *Current Medical Research and Opinion* 2017, 33, 1165–1173, doi:10.1080/03007995.2017.1310092.
182. Horn, R.; Kramer, J. Postoperative Pain Control. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2022.
183. Cooper, S.A.; Reynolds, D.C.; Reynolds, B.; Hersh, E.V. Analgesic Efficacy and Safety of (R)- Ketoprofen in Postoperative Dental Pain. *J Clin Pharmacol* 1998, 38, 11S-18S, doi:10.1002/j.1552-4604.1998.tb04412.x.
184. Jackson, I.D.; Heidemann, B.H.; Wilson, J.; Power, I.; Brown, R.D. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Comparing Rofecoxib with Dexketoprofen Trometamol in Surgical Dentistry. *Br J Anaesth* 2004, 92, 675–680, doi:10.1093/bja/ae131.
185. McGurk, M.; Robinson, P.; Rajayogeswaran, V.; De Luca, M.; Casini, A.; Artigas, R.; Muñoz, G.; Mauleón, D. Clinical Comparison of Dexketoprofen Trometamol, Ketoprofen, and Placebo in Dental Pain. *J Clin Pharmacol* 1998, 38, 46S-54S, doi:10.1002/jcph.1998.38.s1.46.
186. Fornasari, D.; Allegri, M.; Gerboni, S.; Fanelli, G. A “Novel” Association to Treat Pain: Tramadol/Dexketoprofen. The First Drug of a “New Pharmacological Class.” *Acta Biomed* 2017, 88, 17–24, doi:10.23750/abm.v88i1.6361.
187. Singla, N.K.; Desjardins, P.J.; Chang, P.D. A Comparison of the Clinical and Experimental Characteristics of Four Acute Surgical Pain Models: Dental Extraction, Bunionectomy, Joint Replacement, and Soft Tissue Surgery. *Pain* 2014, 155, 441–456, doi:10.1016/j.pain.2013.09.002.

188. Moore, R.A.; McQuay, H.J.; Tomaszewski, J.; Raba, G.; Tutunaru, D.; Lietuviute, N.; Galad, J.; Hagymasy, L.; Melka, D.; Kotarski, J.; et al. Correction to: Dexketoprofen/Tramadol 25 Mg/75 Mg: Randomised Double-Blind Trial in Moderate-to-Severe Acute Pain after Abdominal Hysterectomy. *BMC Anesthesiol* 2017, 17, 159, doi:10.1186/s12871-017-0452-x.
189. McQuay, H.J.; Moore, R.A.; Berta, A.; Gainutdinovs, O.; Fülesdi, B.; Porvaneckas, N.; Petronis, S.; Mitkovic, M.; Bucsi, L.; Samson, L.; et al. Randomized Clinical Trial of Dexketoprofen/Tramadol 25 Mg/75 Mg in Moderate-to-Severe Pain after Total Hip Arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia* 2016, 116, 269–276, doi:10.1093/bja/aev457.
190. Varrassi, G.; Coaccioli, S.; De-Andrés, J.; Hanna, M.; Macheras, G.; Montero, A.; Perrot, S.; Piras, V.; Scarpignato, C. Expert Consensus on Clinical Use of an Orally Administered Dexketoprofen Plus Tramadol Fixed-Dose Combination in Moderate-To-Severe Acute Pain: A Delphi Study. *Adv Ther* 2019, 36, 3174–3185, doi:10.1007/s12325-019-01096-0.
191. Moher, D.; Hopewell, S.; Schulz, K.F.; Montori, V.; Gotzsche, P.C.; Devereaux, P.J.; Elbourne, D.; Egger, M.; Altman, D.G. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials. *BMJ* 2010, 340, c869–c869, doi:10.1136/bmj.c869.
192. Schulz, K.F.; Altman, D.G.; Moher, D.; CONSORT Group CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials. *BMJ* 2010, 340, c332, doi:10.1136/bmj.c332.
193. Bali, A.; Bali, D.; Sharma, A.; Verma, G. Is Pederson Index a True Predictive Difficulty Index for Impacted Mandibular Third Molar Surgery? A Meta-Analysis. *J. Maxillofac. Oral Surg.* 2013, 12, 359–364, doi:10.1007/s12663-012-0435-x.
194. Pedersen GW Surgical Removal of Tooth. In: Pederson GW. Philadelphia: WB Saunders. 1988.
195. Doyle, D.J.; Goyal, A.; Bansal, P.; Garmon, E.H. American Society of Anesthesiologists Classification. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2022.
196. Kelly, A.M. Does the Clinically Significant Difference in Visual Analog Scale Pain Scores Vary with Gender, Age, or Cause of Pain? *Acad Emerg Med* 1998, 5, 1086–1090, doi:10.1111/j.1553-2712.1998.tb02667.x.

197. Ramires, G.A.D.; de Souza Santos, A.M.; Momesso, G.A.C.; Polo, T.O.B.; Silva, W.P.P.; Barbosa, S.; Bassi, A.P.F.; Faverani, L.P. Combination of Etodolac and Dexamethasone Improves Preemptive Analgesia in Third Molar Surgery: A Randomized Study. *Clin Oral Investig* 2021, 25, 2297–2305, doi:10.1007/s00784-020-03552-6.
198. Todd, K.H.; Funk, K.G.; Funk, J.P.; Bonacci, R. Clinical Significance of Reported Changes in Pain Severity. *Ann Emerg Med* 1996, 27, 485–489, doi:10.1016/s0196-0644(96)70238-x.
199. Machin, D.; Campbell, M.J.; Fayers, P.; Pinol, A. *Sample Size Tables for Clinical Studies*; Blackwell Science, 1997; ISBN 978-0-86542-870-6.
200. CIMA-Ibuprofeno Ibuprofeno Available online: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74205/FT_74205.html (accessed on 12 March 2022).
201. Rainsford, K.D. Ibuprofen: Pharmacology, Efficacy and Safety. *Inflammopharmacology* 2009, 17, 275–342, doi:10.1007/s10787-009-0016-x.
202. Kantor, T.G. Ibuprofen. *Ann Intern Med* 1979, 91, 877–882, doi:10.7326/0003-4819-91-6-877.
203. Jiménez Martínez, E.; Gasco García, C.; Arrieta Blanco, J.J.; Gómez del Torno, J.; Bartolome Villar, B. Estudio de La Eficacia Analgésica Del Dexketoprofeno Trometamol 25 Mg. vs. Ibuprofeno 600 Mg. Tras Su Administración Oral En Pacientes Sometidos a Una Intervención Quirúrgica Oral. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* (Ed. impresa) 2004, 9, 138–148.
204. Walczak, J.-S. Analgesic Properties of Dexketoprofen Trometamol. *Pain Manag* 2011, 1, 409–416, doi:10.2217/pmt.11.42.
205. Rodríguez, M.J.B.; Arbós, R.M.A.; Amaro, S.R. Dexketoprofen Trometamol: Clinical Evidence Supporting Its Role as a Painkiller. *Expert Rev Neurother* 2008, 8, 1625–1640, doi:10.1586/14737175.8.11.1625.
206. Barbanoj, M.J.; Antonijoan, R.M.; Gich, I. Clinical Pharmacokinetics of Dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet* 2001, 40, 245–262, doi:10.2165/00003088-200140040-00002.
207. Grond, S.; Sablotzki, A. Clinical Pharmacology of Tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004, 43, 879–923, doi:10.2165/00003088-200443130-00004.
208. FDA, C. for D.E. and Tramadol Information. FDA 2018.

209. Smyj, R.; Wang, X.-P.; Han, F. Tramadol Hydrochloride. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol 2013, 38, 463–494, doi:10.1016/B978-0-12-407691-4.00011-3.
210. Lassen, D.; Damkier, P.; Brøsen, K. The Pharmacogenetics of Tramadol. Clin Pharmacokinet 2015, 54, 825–836, doi:10.1007/s40262-015-0268-0.
211. Vademécum Tramadol: Analgésicos Available online: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552§ionid=90375799> (accessed on 11 March 2022).
212. CIMA-Enanplus Enanplus Available online: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80925/FT_80925.html (accessed on 12 March 2022).
213. Bertolini, A.; Ferrari, A.; Ottani, A.; Guerzoni, S.; Tacchi, R.; Leone, S. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. CNS Drug Rev 2006, 12, 250–275, doi:10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x.
214. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons White Paper on Third Molar Data [Internet]. 2007, 25.
215. Spanish Society of Oral Surgery (SECIB). Clinical Practice Guideline. Diagnosis and Indications for Extractions of Third Molars. [Internet]. Medicina Oral S.L (Esp). 2018.
216. Dagenais, S.; Haldeman, S. CHAPTER 2 - Guide to Using This Textbook. In Evidence-Based Management of Low Back Pain; Dagenais, S., Haldeman, S., Eds.; Mosby: Saint Louis, 2012; pp. 13–20 ISBN 978-0-323-07293-9.
217. Nørholt, S.E. Treatment of Acute Pain Following Removal of Mandibular Third Molars. Use of the Dental Pain Model in Pharmacological Research and Development of a Comparable Animal Model. Int J Oral Maxillofac Surg 1998, 27 Suppl 1, 1–41, doi:10.1016/s0901-5027(98)80001-5.
218. Derry, S.; Cooper, T.E.; Phillips, T. Single Fixed-Dose Oral Dexketoprofen plus Tramadol for Acute Postoperative Pain in Adults. Cochrane Database Syst Rev 2016, 9, CD012232, doi:10.1002/14651858.CD012232.pub2.
219. Consultora Científica, P.D.F. Homogeneidad de muestras. Medias. Offarm 2006, 25, 104–106.
220. La Monaca, G.; Pranno, N.; Annibali, S.; Polimeni, A.; Pompa, G.; Voza, I.; Cristalli, M.P. COMPARATIVE ANALGESIC EFFECTS OF SINGLE-DOSE PREOPERATIVE ADMINISTRATION OF PARACETAMOL (ACETAMINOPHEN) 500 Mg PLUS CODEINE 30 Mg AND IBUPROFEN 400 Mg ON PAIN AFTER THIRD MOLAR SURGERY. J Evid Based Dent Pract 2021, 21, 101611, doi:10.1016/j.jebdp.2021.101611.

221. Franco-de la Torre, L.; Figueroa-Fernández, N.P.; Franco-González, D.L.; Alonso-Castro, Á.J.; Rivera-Luna, F.; Isiordia-Espinoza, M.A. A Meta-Analysis of the Analgesic Efficacy of Single-Doses of Ibuprofen Compared to Traditional Non-Opioid Analgesics Following Third Molar Surgery. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021, 14, 360, doi:10.3390/ph14040360.
222. Lyngstad, G.; Skjelbred, P.; Swanson, D.M.; Skoglund, L.A. Analgesic Effect of Oral Ibuprofen 400, 600, and 800 Mg; Paracetamol 500 and 1000 Mg; and Paracetamol 1000 Mg plus 60 Mg Codeine in Acute Postoperative Pain: A Single-Dose, Randomized, Placebo-Controlled, and Double-Blind Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2021, 77, 1843–1852, doi:10.1007/s00228-021-03231-9.
223. Winter, L.; Bass, E.; Recant, B.; Cahaly, J.F. Analgesic Activity of Ibuprofen (Motrin) in Postoperative Oral Surgical Pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978, 45, 159–166, doi:10.1016/0030-4220(78)90079-8.
224. Laska, E.M.; Sunshine, A.; Marrero, I.; Olson, N.; Siegel, C.; McCormick, N. The Correlation between Blood Levels of Ibuprofen and Clinical Analgesic Response. *Clin Pharmacol Ther* 1986, 40, 1–7, doi:10.1038/clpt.1986.129.
225. Schou, S.; Nielsen, H.; Nattestad, A.; Hillerup, S.; Ritzau, M.; Branebjerg, P.E.; Bugge, C.; Skoglund, L.A. Analgesic Dose-Response Relationship of Ibuprofen 50, 100, 200, and 400 Mg after Surgical Removal of Third Molars: A Single-Dose, Randomized, Placebo-Controlled, and Double-Blind Study of 304 Patients. *J Clin Pharmacol* 1998, 38, 447–454, doi:10.1002/j.1552-4604.1998.tb04452.x.
226. Moore, R.A.; McQuay, H.J.; Tomaszewski, J.; Raba, G.; Tutunaru, D.; Lietuviene, N.; Galad, J.; Hagymasy, L.; Melka, D.; Kotarski, J.; et al. Dexketoprofen/Tramadol 25 Mg/75 Mg: Randomised Double-Blind Trial in Moderate-to-Severe Acute Pain after Abdominal Hysterectomy. *BMC Anesthesiol* 2016, 16, 9, doi:10.1186/s12871-016-0174-5.
227. Moore, R.A.; Wiffen, P.J.; Derry, S.; Maguire, T.; Roy, Y.M.; Tyrrell, L. Non-Prescription (OTC) Oral Analgesics for Acute Pain - an Overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, CD010794, doi:10.1002/14651858.CD010794.pub2.
228. Chiarotto, A.; Maxwell, L.J.; Ostelo, R.W.; Boers, M.; Tugwell, P.; Terwee, C.B. Measurement Properties of Visual Analogue Scale, Numeric Rating Scale, and Pain Severity Subscale of the Brief Pain Inventory in Patients With Low Back Pain: A Systematic Review. *J Pain* 2019, 20, 245–263, doi:10.1016/j.jpain.2018.07.009.

229. Vicente Herrero, M.T.; Delgado Bueno, S.; Bandrés Moyá, F.; Ramírez Iñiguez de la Torre, M.V.; Capdevila García, L. Valoración del dolor. Revisión Comparativa de Escalas y Cuestionarios. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2018, doi:10.20986/resed.2018.3632/2017.
230. Karcioğlu, O.; Topacoglu, H.; Dikme, O.; Dikme, O. A Systematic Review of the Pain Scales in Adults: Which to Use? *Am J Emerg Med* 2018, 36, 707–714, doi:10.1016/j.ajem.2018.01.008.
231. Price, D.D.; McGrath, P.A.; Rafii, A.; Buckingham, B. The Validation of Visual Analogue Scales as Ratio Scale Measures for Chronic and Experimental Pain. *Pain* 1983, 17, 45–56, doi:10.1016/0304-3959(83)90126-4.
232. Yarnitsky, D.; Sprecher, E.; Zaslansky, R.; Hemli, J.A. Multiple Session Experimental Pain Measurement. *Pain* 1996, 67, 327–333, doi:10.1016/0304-3959(96)03110-7.
233. Gülnahar, Y.; Kupeli, I. Effect of Preemptive Intravenous Ibuprofen on Postoperative Edema and Trismus in Third Molar Tooth Extraction: A Randomized Controlled Study. *J Dent Anesth Pain Med* 2018, 18, 161–167, doi:10.17245/jdapm.2018.18.3.161.
234. Henrikson, P.A.; Thilander, H.; Wåhlander, L.A. Voltaren as an Analgesic after Surgical Removal of a Lower Wisdom Tooth. *Int J Oral Surg* 1985, 14, 333–338, doi:10.1016/s0300-9785(85)80022-3.
235. Al-Samman, A.A.; Othman, H.A. Facial Expression Drawings and the Full Cup Test: Valid Tools for the Measurement of Swelling after Dental Surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2017, 55, 22–25, doi:10.1016/j.bjoms.2016.08.015.
236. Berge, T.I. Visual Analogue Scale Assessment of Postoperative Swelling. A Study of Clinical Inflammatory Variables Subsequent to Third-Molar Surgery. *Acta Odontol Scand* 1988, 46, 233–240, doi:10.3109/00016358809004772.
237. Philip, B.K. Parametric Statistics for Evaluation of the Visual Analog Scale. *Anesth Analg* 1990, 71, 710, doi:10.1213/00000539-199012000-00027.
238. Eroglu, Cn.; Ataoglu, H.; Yildirim, G.; Kiresi, D. Comparison of the Efficacy of Low Doses of Methylprednisolone, Acetaminophen, and Dexketoprofen Trometamol on the Swelling Developed after the Removal of Impacted Third Molar. *Med Oral* 2015, e627–e632, doi:10.4317/medoral.20582.
239. Isiordia-Espinoza, M.A.; Bologna-Molina, R.E.; Hernández-Miramontes, Y.A.; Zapata-Morales, J.R.; Alonso-Castro, A.J.; Martínez-Morales, F.; Sánchez-Enriquez, S.; Serafín-Higuera, N.A.; Pérez-Cortez, G.; Franco-de la Torre, L. Pharmacological

- Control of Complications Following to Third Molar Removal: Evidence Based on A Meta-Analysis. *Drug Res (Stuttg)* 2019, 69, 5–11, doi:10.1055/a-0637-8948.
240. Bianchi, M.; Rossoni, G.; Sacerdote, P.; Panerai, A.E. Effects of Tramadol on Experimental Inflammation. *Fundam Clin Pharmacol* 1999, 13, 220–225, doi:10.1111/j.1472-8206.1999.tb00342.x.
241. Gerçek, A.; Eti, Z.; Göğüş, F.Y.; Sav, A. The Analgesic and Anti-Inflammatory Effects of Subcutaneous Bupivacaine, Morphine and Tramadol in Rats. *Agri* 2004, 16, 53–58.
242. Suthakaran, C.; Kayalvizhi, M.K.; Nithya, K.; Raja, T.A. Evaluation of Analgesic and Anti-Inflammatory Activity of a Combination of Tramadol-Ibuprofen in Experimental Animals. *Indian J Dent Res* 2017, 28, 248–251, doi:10.4103/ijdr.IJDR_731_16.
243. Silva de Oliveira, J.C.; Grossi de Oliveira, G.A.; Bassi, A.P.F. Comparative Assessment of the Effect of Ibuprofen and Etodolac on Edema, Trismus, and Pain in Lower Third Molar Surgery: A Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2016, 74, 1524–1530, doi:10.1016/j.joms.2016.04.003.
244. Isiordia-Espinoza, M.A.; Aragon-Martinez, O.H.; Martínez-Morales, J.F.; Zapata-Morales, J.R. Risk of Wound Infection and Safety Profile of Amoxicillin in Healthy Patients Which Required Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015, 53, 796–804, doi:10.1016/j.bjoms.2015.06.013.
245. Adde, C.A.; Soares, M.S.; Romano, M.M.; Carnaval, T.G.; Sampaio, R.M.; Aldarvis, F.P.; Federico, L.R.T. de A. Clinical and Surgical Evaluation of the Indication of Postoperative Antibiotic Prescription in Third Molar Surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012, 114, S26-31, doi:10.1016/j.tripleo.2011.08.018.
246. Ndukwe, K.C.; Braimah, R.O.; Owotade, J.F.; Aregbesola, S.B. Comparative Efficacy of Amoxicillin/Clavulanic Acid and Levofloxacin in the Reduction of Postsurgical Sequelae After Third Molar Surgery: A Randomized, Double-Blind, Clinical Trial in a Nigerian University Teaching Hospital. *Niger J Surg* 2016, 22, 70–76, doi:10.4103/1117-6806.179830.
247. Sologova, D.; Diachkova, E.; Gor, I.; Sologova, S.; Grigorevskikh, E.; Arazashvili, L.; Petruk, P.; Tarasenko, S. Antibiotics Efficiency in the Infection Complications Prevention after Third Molar Extraction: A Systematic Review. *Dent J (Basel)* 2022, 10, 72, doi:10.3390/dj10040072.
248. Ramos, E.; Santamaría, J.; Santamaría, G.; Barbier, L.; Arteagoitia, I. Do Systemic Antibiotics Prevent Dry Socket and Infection after Third Molar Extraction? A

- Systematic Review and Meta-Analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016, 122, 403–425, doi:10.1016/j.oooo.2016.04.016.
249. Arteagoitia, M.-I.; Barbier, L.; Santamaría, J.; Santamaría, G.; Ramos, E. Efficacy of Amoxicillin and Amoxicillin/Clavulanic Acid in the Prevention of Infection and Dry Socket after Third Molar Extraction. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016, 21, e494-504, doi:10.4317/medoral.21139.
250. Menon, R.K.; Gopinath, D.; Li, K.Y.; Leung, Y.Y.; Botelho, M.G. Does the Use of Amoxicillin/Amoxicillin-Clavulanic Acid in Third Molar Surgery Reduce the Risk of Postoperative Infection? A Systematic Review with Meta-Analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019, 48, 263–273, doi:10.1016/j.ijom.2018.08.002.
251. Isola, G.; Matarese, M.; Ramaglia, L.; Cicciù, M.; Matarese, G. Evaluation of the Efficacy of Celecoxib and Ibuprofen on Postoperative Pain, Swelling, and Mouth Opening after Surgical Removal of Impacted Third Molars: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019, 48, 1348–1354, doi:10.1016/j.ijom.2019.02.006.
252. Björnsson, G.A.; Haanaes, H.R.; Skoglund, L.A. Ketoprofen 75 Mg Qid versus Acetaminophen 1000 Mg Qid for 3 Days on Swelling, Pain, and Other Postoperative Events after Third-Molar Surgery. *J Clin Pharmacol* 2003, 43, 305–314, doi:10.1177/0091270002250603.
253. Braimah, R.O.; Ndukwe, K.C.; Owotade, J.F.; Aregbesola, S.B. Impact of Oral Antibiotics on Health-Related Quality of Life after Mandibular Third Molar Surgery: An Observational Study. *Niger J Clin Pract* 2017, 20, 1189–1194, doi:10.4103/1119-3077.183235.
254. White, R.P.; Shugars, D.A.; Shafer, D.M.; Laskin, D.M.; Buckley, M.J.; Phillips, C. Recovery after Third Molar Surgery: Clinical and Health-Related Quality of Life Outcomes. *J Oral Maxillofac Surg* 2003, 61, 535–544, doi:10.1053/joms.2003.50106.
255. Isiordia-Espinoza, M.A.; de Jesús Pozos-Guillén, A.; Aragon-Martinez, O.H. Analgesic Efficacy and Safety of Single-Dose Tramadol and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Operations on the Third Molars: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014, 52, 775–783, doi:10.1016/j.bjoms.2014.05.005.
256. Medve, R.A.; Wang, J.; Karim, R. Tramadol and Acetaminophen Tablets for Dental Pain. *Anesth Prog* 2001, 48, 79–81.

257. Aminoshariae, A.; Kulild, J.C.; Donaldson, M. Short-Term Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Adverse Effects: An Updated Systematic Review. *J Am Dent Assoc* 2016, 147, 98–110, doi:10.1016/j.adaj.2015.07.020.
258. Gaskell, H.; Derry, S.; Wiffen, P.J.; Moore, R.A. Single Dose Oral Ketoprofen or Dexketoprofen for Acute Postoperative Pain in Adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, doi:10.1002/14651858.CD007355.pub3.
259. Derry, S.; Moore, R.A. Single Dose Oral Celecoxib for Acute Postoperative Pain in Adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, CD004233, doi:10.1002/14651858.CD004233.pub4.
260. Tighe, P.J.; Riley, J.L.; Fillingim, R.B. Sex Differences in the Incidence of Severe Pain Events Following Surgery: A Review of 333,000 Pain Scores. *Pain Med* 2014, 15, 1390–1404, doi:10.1111/pme.12498.
261. Ip, H.Y.V.; Abrishami, A.; Peng, P.W.H.; Wong, J.; Chung, F. Predictors of Postoperative Pain and Analgesic Consumption: A Qualitative Systematic Review. *Anesthesiology* 2009, 111, 657–677, doi:10.1097/ALN.0b013e3181aae87a.
262. Galeote, L.; Kieffer, B.L.; Maldonado, R.; Berrendero, F. Mu-Opioid Receptors Are Involved in the Tolerance to Nicotine Antinociception. *J Neurochem* 2006, 97, 416–423, doi:10.1111/j.1471-4159.2006.03751.x.
263. Brett, K.; Parker, R.; Wittenauer, S.; Hayashida, K.-I.; Young, T.; Vincler, M. Impact of Chronic Nicotine on Sciatic Nerve Injury in the Rat. *J Neuroimmunol* 2007, 186, 37–44, doi:10.1016/j.jneuroim.2007.02.005.
264. Nakajima, M.; Al'Absi, M. Nicotine Withdrawal and Stress-Induced Changes in Pain Sensitivity: A Cross-Sectional Investigation between Abstinent Smokers and Nonsmokers. *Psychophysiology* 2014, 51, 1015–1022, doi:10.1111/psyp.12241.
265. Chiang, H.-L.; Chia, Y.-Y.; Lin, H.-S.; Chen, C.-H. The Implications of Tobacco Smoking on Acute Postoperative Pain: A Prospective Observational Study. *Pain Res Manag* 2016, 2016, 9432493, doi:10.1155/2016/9432493.
266. Yang, Z.; Yang, Z.; Arheart, K.L.; Morris, R.; Zhang, Y.; Rodriguez, Y.; Song, C.; Gitlin, M.C.; Candiotti, K.A. CYP2D6 Poor Metabolizer Genotype and Smoking Predict Severe Postoperative Pain in Female Patients on Arrival to the Recovery Room. *Pain Med* 2012, 13, 604–609, doi:10.1111/j.1526-4637.2012.01296.x.
267. Shen, L.; Wei, K.; Chen, Q.; Qiu, H.; Tao, Y.; Yao, Q.; Song, J.; Li, C.; Zhao, L.; Liu, Y.; et al. Decreased Pain Tolerance before Surgery and Increased Postoperative Narcotic

- Requirements in Abstinent Tobacco Smokers. *Addict Behav* 2018, 78, 9–14, doi:10.1016/j.addbeh.2017.10.024.
268. Lago-Méndez, L.; Diniz-Freitas, M.; Senra-Rivera, C.; Gude-Sampedro, F.; Gándara Rey, J.M.; García-García, A. Relationships between Surgical Difficulty and Postoperative Pain in Lower Third Molar Extractions. *J Oral Maxillofac Surg* 2007, 65, 979–983, doi:10.1016/j.joms.2006.06.281.
269. Baqain, Z.H.; Karaky, A.A.; Sawair, F.; Khraisat, A.; Khaisat, A.; Duaibis, R.; Rajab, L.D. Frequency Estimates and Risk Factors for Postoperative Morbidity after Third Molar Removal: A Prospective Cohort Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008, 66, 2276–2283, doi:10.1016/j.joms.2008.06.047.
270. Yuasa, H.; Sugiura, M. Clinical Postoperative Findings after Removal of Impacted Mandibular Third Molars: Prediction of Postoperative Facial Swelling and Pain Based on Preoperative Variables. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004, 42, 209–214, doi:10.1016/j.bjoms.2004.02.005.
271. Sainz de Baranda, B.; Silvestre, F.-J.; Silvestre-Rangil, J. Relationship Between Surgical Difficulty of Third Molar Extraction Under Local Anesthesia and the Postoperative Evolution of Clinical and Blood Parameters. *J Oral Maxillofac Surg* 2019, 77, 1337–1345, doi:10.1016/j.joms.2019.02.020.

Anexos

ANEXO I. GLOSARIO DE TÉRMINOS

A/A: Antitérmicos-Analgésicos

AAOMS: Asociación Estadounidense de Cirujanos Orales y Maxilofaciales

AINE: Antiinflamatorio No Esteroideo

AL: Anestésico Local

ANZCTR: Registro de ensayos clínicos de Australia y Nueva Zelanda

APS: Sociedad Americana del Dolor

ASA: Asociación Americana de Anestesiología

ASAPS: Estado Físico según la Sociedad Americana de Anestesiología

CBCT: Tomografía Computarizada de Haz Cónico

CIMA: Centro de Información online de Medicamentos Autorizados

CONSORT: Estándares Consolidados de Informes de Ensayos

COX: Ciclo-oxigenasa

COX-1: Ciclo-oxigenasa-1

COX-2: Ciclo-oxigenasa-2

CRF: Formulario de Informe de Caso

CYP2D6: Citocromo P450 2D6

DAP: Dolor Agudo Postoperatorio

DE: Desviación Estándar

DKT: Dexketoprofeno Trometamol

ECCA: Ensayo Clínico Controlado y Aleatorizado

ERAS: Sociedad de Recuperación Mejorada Después de la Cirugía

ERP: Vías de Recuperación Mejoradas

FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos

GEE: Ecuaciones de Estimación Generalizada

IASP: Asociación Internacional para el Estudio del Dolor

NOS: Óxido Nítrico Sintasa

OMS: Organización Mundial de la Salud

PG: Prostaglandinas

PRF: Fibrina Rica en Plaquetas

POSPECT: Manejo del Dolor Postoperatorio Específico del Procedimiento

SNC: Sistema Nervioso Central


SNP: Sistema Nervioso Periférico

VAS: Escala Analógica Visual

VRS: Escala de Evaluación Verbal

ANEXO II. LISTA DE COMPROBACIÓN CONSORT

Lista de comprobación CONSORT elaborada en base al artículo: *Vallecillo C, Vallecillo-Rivas M, Gálvez R, Vallecillo-Capilla M, Olmedo-Gaya MV. ANALGESIC EFFICACY OF TRAMADOL/DEXKETOPROFEN VS IBUPROFEN AFTER IMPACTED LOWER THIRD MOLAR EXTRACTION: A RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL. J Evid Based Dent Pract. 2021 Dec;21(4):101618. doi: 10.1016/j.jebdp.2021.101618.*

 CONSORT 2010 Checklist of information to include when reporting a randomised trial* "Analgesic efficacy of tramadol/dexketoprofen versus ibuprofen after impacted lower third molar extraction: A randomized controlled clinical trial."			
Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract	1a	Identification as a randomised trial in the title	<u>(title page)</u>
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	<u>2</u>
Introduction Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	<u>3,4</u>
	2b	Specific objectives or hypotheses	<u>4</u>
Methods Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	<u>5</u>
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	<u>NO CHANGES</u>
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	<u>5</u>
	4b	Settings and locations where the data were collected	<u>5</u>
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	<u>5,6</u>
	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	<u>7,8</u>
Outcomes	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	<u>NO CHANGES</u>
	7a	How sample size was determined	<u>5</u>
Sample size	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	<u>NO INTER. ANAL.</u>
	Randomisation:		
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	<u>5,6</u>
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	<u>5,6</u>
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	<u>5,6</u>
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	<u>5,6</u>
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	<u>5,6</u>
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	<u>5-7</u>
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	<u>6-7</u>
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	<u>8,9</u>

Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	<u>9</u>
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	<u>9</u>
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	<u>5</u>
	14b	Why the trial ended or was stopped	<u>NO STOPPED</u>
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	<u>9 (TABLE 1)</u>
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	<u>9</u>
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	<u>9,10 (TABLES 2-4)</u>
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	<u>NO BINARY OUTCOMES</u>
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	<u>11 (TABLES 5-6)</u>
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	<u>10,11 (TABLE 4)</u>
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	<u>14</u>
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	<u>11-14</u>
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	<u>11-14</u>
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	<u>5, 16</u>
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	<u>16</u>
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	<u>16</u>

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

ANEXO III. COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN HUMANA



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

**COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION
DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA**

La Comisión de Ética en Investigación de la Universidad de Granada, visto el informe preceptivo emitido por la Presidenta del Comité en Investigación Humana, tras la valoración colegiada del Comité en sesión plenaria, en el que se hace constar que la investigación propuesta respeta los principios establecidos en la legislación internacional y nacional en el ámbito de la biomedicina, la biotecnología y la bioética, así como los derechos derivados de la protección de datos de carácter personal,

Emite un Informe Favorable en relación a la investigación titulada: "EFICACIA ANALGESIA DE TRAMADOL/DEXKETOPROFENO FRENTE A IBUPROFENO, TRAS EXODONCIA DE 3º MOLARES" que dirige D./Dña. CRISTINA VALLECILLO RIVAS, con NIF 76.654.866-Y, quedando registrada con el nº: 474/CEIH/2018.

Granada, a 01 de Febrero de 2018.

EL PRESIDENTE
Fdo: Enrique Herrera Viedma

EL SECRETARIO
Fdo: Fernando Cornet Sánchez del Águila

ANEXO IV. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE O PARTICIPANTE

HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE O PARTICIPANTE (H.I.P.)
“EFICACIA ANALGESIA DE TRAMADOL/DEXKETOPROFENO FRENTE A
IBUPROFENO TRAS EXODONCIA QUIRURGICA DE LOS TERCEROS MOLARES
INFERIORES RETENIDOS”

CENTRO: Máster Cirugía Bucal e Implantología, Facultad de Odontología. Universidad de Granada.

INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

OBJETIVO:

La experiencia clínica muestra que, en el manejo del dolor de intensidad moderada-severa, es difícil obtener analgesia efectiva con un solo fármaco (monoterapia), y por lo tanto las combinaciones de analgésicos son ampliamente utilizadas para proporcionar una analgesia efectiva (analgesia multimodal).

Por lo tanto, el presente estudio se ha diseñado para comparar la eficacia analgésica del Enanplus 75mg/25 mg (Hidrocloruro de Tramadol / Dexketoprofeno) en comparación con el Ibuprofeno 400mg de uso rutinario para el tratamiento del dolor agudo tras la exodoncia quirúrgica de los terceros molares mandibulares durante las primeras 48 horas tras la intervención.

METODOLOGÍA:

El diseño del estudio responde a un ensayo clínico controlado y aleatorizado a doble ciego y de grupos paralelos, para evaluar la eficacia analgésica del Enanplus 75mg/25 mg (Hidrocloruro de Tramadol / Dexketoprofeno), frente al Ibuprofeno 400 mg, en pacientes con dolor postoperatorio postexodoncia del tercer molar inferior retenido.

Cada participante será asignado de manera aleatoria a uno de los dos grupos del estudio; grupo A (pacientes a los que se les administrará Enanplus 75 mg / 25 mg (Hidrocloruro de Tramadol / Dexketoprofeno) por vía oral, 1 comprimido cada 8 horas durante 48 horas.) o grupo B (pacientes a los que se les suministrará Ibuprofeno 400 mg por vía oral, 1 comprimido cada 8 horas durante 48 horas.).

Previo a la intervención, se realizará historia clínica, y posterior exploración clínica. Para complementar nuestra exploración y hacer un diagnóstico correcto, se les realizará a todos los pacientes un estudio radiológico como paso previo a la intervención quirúrgica, que siempre consistirá en la realización de una Ortopantomografía, proyección habitual para este tipo de intervenciones, con la cual se consigue realizar un diagnóstico correcto. Aunque, en algunos casos, por la íntima relación del tercer molar con el nervio dentario inferior, completaremos el estudio con un CBCT para valorar tridimensionalmente dicha relación. Con la información obtenida de la historia clínica y la exploración se obtendrán los primeros datos útiles para el estudio. Estos datos se completarán con datos obtenidos durante la intervención y con la información obtenida durante el postoperatorio.

Tras la intervención, a todos los pacientes se les prescribirá un tratamiento antibiótico de 750 mg de Amoxicilina cada 8 horas durante 6 días y en el caso de alérgicos a la penicilina el tratamiento de elección será Clindamicina 300 mg cada 8 horas durante 6 días. En cuanto a la terapia analgésica dependerá del grupo al que se haya asignado aleatoriamente al paciente y anteriormente descrito. Como analgésico de rescate se prescribirá Paracetamol de 1 gr, en caso de ser necesario. El paciente se llevará una hoja que tendrá que rellenar durante las 48 horas siguientes. En ella se evaluará el dolor, la inflamación, posible limitación de apertura y el uso o no de medicación de rescate. A la semana, el paciente acudirá a la retirada de puntos y se evaluará de nuevo, por parte del investigador, la inflamación, apertura máxima, infección o no de la herida, efectos adversos de la medicación, así como impresión global del tratamiento.

BENEFICIOS A ESPERAR Y RIESGOS POTENCIALES

Con este estudio se pretende dar respuesta a si es necesario administrar una combinación de analgésicos (analgesia multimodal) o si es suficiente con un analgésico único, es decir, qué tratamiento del dolor agudo postoperatorio, Enanplus 75mg/25mg (Hidrocloruro de Tramadol/Dexketoprofeno) o Ibuprofeno de 400 mg, es más efectivo y de esta manera poder establecer un protocolo más satisfactorio para los pacientes.

Puesto que ambos medicamentos son ampliamente utilizados y se conoce su manejo, no se espera ningún efecto indeseado más allá de los propios de la medicación prescrita. Sus posibles efectos adversos o secundarios son mínimos y ya conocidos.

USO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

No se tomará ningún tipo de muestra biológica. Toda la información necesaria para realizar el estudio procede de la exploración y la evaluación visual.

PARTICIPACIÓN

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin dar ningún tipo de explicación sin que por ello se altere la relación con el investigador o el tratamiento que debe Ud. recibir.

CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

De acuerdo a la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se le requieren (p.ej. edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos en condiciones de seguridad. El acceso a dicha información quedará restringido al personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones. Los datos serán utilizados para los fines específicos de este estudio y en todo caso si fuese necesario podrán ser también utilizados con otros fines de tipo docente o carácter científico. De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

ANEXO V. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION

CONSENTIMIENTO INFORMADO para el estudio
“EFICACIA ANALGÉSICA DE TRAMADOL/DEXKETOPROFENO FRENTE A
IBUPROFENO TRAS EXODONCIA QUIRÚRGICA DE LOS TERCEROS
MOLARES INFERIORES RETENIDOS”.

Yo,
 de.....años de edad y DNI..... he sido informado/a por el Dr. / Dra.
de los beneficios y riesgos,
 así como de las características del estudio *“Eficacia analgésica del
 Tramadol/Dexketoprofeno frente a Ibuprofeno tras la exodoncia de los terceros
 molares inferiores retenidos”* consiento libremente formar parte de dicho estudio
 aceptando la administración vía oral de Tramadol / Dexketoprofeno 75 / 25 mg
 (Enanplus®) o de Ibuprofeno 400 mg de manera aleatoria tras la intervención
 quirúrgica a la que voy a ser sometido. Teniendo la libertad de retirarme del estudio
 en cualquier momento, sin necesidad de dar explicación alguna e independientemente
 de la fase del mismo.

Todos mis datos personales serán empleados con la máxima discreción no
 siendo incluidos en el estudio, a excepción de aquellos que sean relevantes para el
 mismo (sexo, edad, hábitos, enfermedades...), que serán utilizados de forma anónima.

Doy el consentimiento para que se me realice la extracción del tercer molar
 inferior.

Granada a 2019

PACIENTE:

INVESTIGADOR:

DNI:

ANEXO VI. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DEL INVESTIGADOR

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DEL INVESTIGADOR para el estudio
 "EFICACIA ANALGÉSICA DE TRAMADOL/DEXKETOPROFENO FRENTE A IBUPROFENO TRAS EXODONCIA QUIRÚRGICA DE LOS
 TERCEROS MOLARES INFERIORES RETENIDOS".

DATOS DEL PACIENTE

PACIENTE Nº		
NOMBRE		
TELÉFONO		
EDAD		
SEXO		
CONSUMO DE TABACO (nº cigarrillos/día)		
PATOLOGÍA GENERAL/MEDICACIÓN		
APERTURA MÁXIMA (mm)		

VARIABLES RELACIONADAS CON EL TERCER MOLAR EXTRAÍDO

LOCALIZACIÓN (38/48)				
GRADO DIFICULTAD (Escala Pedersen)	POSICIÓN	PROFUNDIDAD	RELACIÓN RAMA	
PERICORONARITIS PREVIA (si/no)				

VARIABLES DE LA CIRUGÍA

TIEMPO (min)		
TIPO DE INCISIÓN (Lineal/Bayoneta)		
DESGARRO DEL PERIOSTIO (si/no)		
GRADO DE OSTECTOMÍA		
ODONTOSECCIÓN (si/no)		
NÚMERO DE SUTURAS		

VARIABLES POSTOPERATORIAS A RELLENAR POR EL INVESTIGADOR

48 HORAS (POR TELÉFONO)		
INTENSIDAD INFLAMACIÓN (Escala VAS, 0-10)		
APERTURA MAXIMA (mm)		
1 SEMANA		
INTENSIDAD INFLAMACIÓN (Escala VAS, 0-10)		
APERTURA MAXIMA (mm)		
INFECCIÓN DE LA HERIDA (si/no)		
EFECTOS ADVERSOS		
INTENSIDAD EF. ADVERSOS (leve/moderada/severa)		
IMPRESIÓN GLOBAL MED. (mala/regular/buena/muy buena)		

ANEXO VII. DOCUMENTO EXPLICATIVO

HOJA EXPLICATIVA PARA EL INVESTIGADOR

DATOS DEL PACIENTE

- Edad: (años)
- Sexo: (1.hombre/2.mujer)
- Consumo de tabaco (0. No, 1. ≤10 cigarrillos/día, 2. > 10 cigarrillos/día)
- Patología general/medicación:
- Apertura máxima en mm (trismo):

VARIABLES RELACIONADAS CON EL TERCER MOLAR EXTRAÍDO:

- Localización del diente extraído (38/48)
- Clasificación del grado de dificultad de la extracción según la escala Pedersen (0-10). Suma de posición del tercer molar + profundidad + relación con la rama/espacio disponible. Lo cual puede dar un valor de → 1. Poco difícil (valores entre 3-4), 2. Moderadamente difícil (valores entre 5-6), 3. muy difícil (valores 7-10)
 - Posición:
 - Mesioangular (1)
 - Horizontal (2)
 - Vertical (3)
 - Distoangular (4)
 - Profundidad:
 - Nivel A (1): el punto más alto del diente incluido está al nivel, o por arriba de la superficie oclusal del segundo molar.
 - Nivel B (2): el punto más alto del diente se encuentra por debajo de la línea oclusal pero por arriba de la línea cervical del segundo molar.
 - Nivel C (3): el punto más alto del diente está al nivel o debajo, de la línea cervical del segundo molar
 - Relación con la rama:
 - Clase I (1): existe suficiente espacio entre la rama ascendente de la mandíbula y la parte distal del segundo molar para albergar todo el diámetro mesiodistal de la corona del tercer molar.
 - Clase II (2): el espacio entre la rama ascendente de la mandíbula y la parte distal del segundo molar es menor que el diámetro mesiodistal de la corona del tercer molar.
 - Clase III (3): todo o casi todo el tercer molar está dentro de la rama de la mandíbula.
- Presencia previa de pericoronaritis: (0. no/1.si).

VARIABLES DE LA CIRUGÍA:

- Tiempo (minutos desde el momento de la incisión hasta terminar la sutura)
- Tipo de incisión (1. lineal/ 2. bayoneta)
- Desgarro del periostio (0. no/1.si)
- Grado de ostectomía (0.ninguna/ 1.mesial y vestibular/ 2. mesial, vestibular y distal/ 3. mesial, vestibular, distal y oclusal)
- Odontosección (0. no/1.si)
- Número de suturas.

VARIABLES POSTOPERATORIAS RECOGIDAS POR EL INVESTIGADOR (a las 48h /7 días)

- Intensidad de la inflamación por medio de una escala VAS (0.no inflamación y 10.máxima inflamación imaginable) a las 48 h y a los 7 días.
- Apertura máxima en mm (para valorar el trismo) a las 48 h y a los 7 días.
- Infección de la herida (0. no/1. si). Se considera que hay infección de la herida siempre que haya presencia de líquido purulento en la herida (pus), fiebre superior a 38° después de 48 h, dolor intenso acompañado de una falta de alivio y/o inflamación persistente tras 1 semana.
- Efectos adversos (1.nauseas, 2.vómitos, 3.somnolencia, 4.mareos, 5.temblores, 6.dispepsia, 7.diarrea, 8.sangrado y/o 9.desorientación) y su intensidad (1.leve/2.moderada/3.severa)
- Impresión global de la medicación que han recibido (1=mala, 2=regular, 3= buena y 4=muy buena).

ANEXO VIII. HOJA DE CUIDADOS POSTOPERATORIOS



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

PARA DESPUÉS DE UNA OPERACIÓN QUIRÚRGICA EN LA BOCA

Distinguido/a Señor/a:

Hoy se ha llevado a cabo en usted una operación quirúrgica y, para su conocimiento y ayuda, se le entrega en este momento una **hoja de instrucciones**, que deberá seguir durante los próximos días.

Generalidades:

Muerda, por favor, fuertemente, durante una hora, la gasa que, sobre la herida de la operación, le ha sido puesta, en evitación de una hemorragia. No se siente al volante de su vehículo mientras duren los efectos de la anestesia.

Evite, en los próximos días, grandes esfuerzos corporales y reduzca sus actividades deportivas.

Cuidado bucal:

El día de la operación no deben hacerse enjuagues bucales. A partir del segundo día, hágalos con agua y sal sobre todo después de las comidas, para evitar infecciones y mantenga los cuidados de su boca como los hace corrientemente, sin tocar la herida con el cepillo.

Comidas:

En los **próximos días** procure tomar alimentos blandos, no calientes y muy nutritivos. No coma mientras le dure la anestesia.

Alcohol:

Evite, en el primer día, las bebidas alcohólicas, ya que pueden provocar hemorragias.

Antibióticos:

Bajo prescripción, tomarle regularmente, como mínimo cuatro días. Durante la toma de Antiinflamatorios pueden disminuir, ligeramente, los efectos o eficacia de la píldora anticonceptiva.

Hemorragias:

En las primeras horas puede aún salir algo de sangre, que, al mezclarse con la saliva, aparentará una hemorragia más intensa de lo que en realidad es: en tal caso debe morder, durante una hora, una gasa enrollada y si no cede le ruego nos consulte. No permanezca, en tal situación, acostado, sino ligeramente incorporado.

Tabaco:

Evite fumar los primeros días. Es conveniente contenerse o fumar menos los siguientes.

Dolores:

Cuando se terminen los efectos de la anestesia, tome una de las tabletas que se le han recetado. Al día siguiente sólo debe quedar un mínimo dolor en la herida: en caso de que así no sea, debe acudir a consultarnos antes del día que se le ha señalado.

Inflamaciones:

Es normal que se produzcan después de la intervención quirúrgica, a causa de la congestión linfática de la zona. El grado depende de la disposición individual, del lugar anatómico de la operación, así como de la clase y dimensión de la misma. Muy eficaces resultan para impedirla o cuando menos para aminorarla, las compresas frías (trozos de hielo en bolsas o en paños durante 20 minutos cada hora). Esto debe aplicarse lo más pronto posible después de la operación con lo que se conseguirá al mismo tiempo un claro alivio de los dolores.

ANEXO IX. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DEL PACIENTE

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DEL PACIENTE para el estudio

“EFICACIA ANALGÉSICA DE TRAMADOL/DEKETOPIROFENO FRENTE A IBUPROFENO TRAS EXODONCIA QUIRÚRGICA DE LOS TERCEROS MOLARES INFERIORES RETENIDOS”.

En esta hoja encontrará de manera detallada como rellenar la hoja de datos que le hemos proporcionado. Si tiene cualquier duda puede contactar con nosotros en el mismo lugar donde ha sido intervenido o llamando al 958242778. Es muy importante que rellene correctamente la hoja que le hemos proporcionado para poder completar el estudio en el que usted ha decidido participar, si no pone interés en rellenarla habrá sido un tiempo perdido para todos.

1. DOLOR: El dolor lo vamos a medir de dos maneras diferentes:

- A. **INTENSIDAD DE DOLOR ESCALA VAS:** Ponga en cada momento un número de 0 a 10, suponiendo que 0 es no dolor y 10 todo el dolor que se pueda imaginar. Tiene que medirlo a las 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas, 24 horas, 36 horas y 48 horas.



- B. **ALIVIO DEL DOLOR ESCALA VRS:** Asigne en cada momento el valor que más se parezca al dolor que tiene (0. no dolor 1. algo de dolor 2. dolor marcado 3. dolor extremo). Tiene que valorar su dolor a la 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas, 24 horas, 36 horas y 48 horas.

1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	36h	48h

2. INFLAMACIÓN: La inflamación la vamos a medir a las 24h y 48 h de dos maneras diferentes

- A. **ESCALA VRS:** Ponga en cada momento el valor que más se parezca a la inflamación que tiene. Tiene que valorar su inflamación a las 24h, 48h y 72h dando un valor de 0 a 3 donde 0. no inflamado 1. algo inflamado 2. marcada inflamación 3. extrema inflamación.

24h	48h	72h

- B. **ESCALA VAS:** ponga en cada momento un número de 0 a 10, suponiendo que 0 es nada de inflamación y 10 toda la inflamación que se pueda imaginar. Tiene que valorar su inflamación a las 24 horas, 48 horas y 72 horas.

24h	48h	72h

3. **APERTURA MÁXIMA:** Abra la boca todo lo que pueda y mida la distancia entre los dientes superiores e inferiores. Repita la medición 3 veces y póngala en milímetros. Esta medición la tiene que realizar a las 48h.

APERTURA MÁXIMA A LAS 48H	
---------------------------	--

4. USO DE MEDICACION DE RESCATE (Si/No):

5. NÚMERO DE COMPRIMIDOS:

