

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA.

POSTGRADO DE CIRUGIA BUCAL.

EFECTO DEL USO DEL WOBENZYM® COMO ANTIINFLAMATORIO  
POST-ODONTECTOMÍA DE TERCEROS MOLARES RETENIDOS.

Trabajo Especial presentado ante la ilustre  
Universidad Central de Venezuela por la  
Odontóloga Vincenza María Caico Di  
Simone para optar al título de Especialista  
en Cirugía Bucal.

Caracas, Noviembre 2003.

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA.

POSTGRADO DE CIRUGÍA BUCAL.

EFEECTO DEL USO DEL WOBENZYM® COMO ANTIINFLAMATORIO POST-  
ODONTECTOMÍA DE TERCEROS MOLARES RETENIDOS.

Autor: Vincenza María Caico Di Simone.

Tutor: Sol Cristina Del Valle Araujo.

Caracas, Noviembre 2003.

Aprobado en nombre de la  
Universidad Central de Venezuela  
por el siguiente jurado examinador

_____	_____
(Coordinador) Nombre y Apellido	FIRMA
C.I.	

_____	_____
Nombre y Apellido	FIRMA
C.I.	

_____	_____
Nombre y Apellido	FIRMA
C.I.	

Observaciones: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Caracas, Noviembre 2003.

## DEDICATORIA

Especialmente a los dos seres que dan la vida por mi sin nada a cambio, que con sus enseñanzas, cariño, amor, comprensión y consejos, entre alegrías y tristezas, me han enseñado que la vida es una sola y hay que saberla vivirla haciendo el bien; a estos dos seres que con trabajo, tesón y mano dura lograron que hoy por hoy sea lo que soy, como persona, y como profesional, para ustedes es esta victoria.

También esta victoria se la debo a mis hermanas Graciela y Laura, por ayudarme y aconsejarme en todo momento, no olviden que las quiero. Y no puedo dejar por fuera a Valdemar, por llegar a mi vida en el mejor momento, por ser ejemplo de fuerza y equilibrio, amor y comprensión,

Los amo, para ustedes...

## AGRADECIMIENTOS

Cada momento de nuestra existencia está diseñado por el Padre que nos creó un mundo donde poder vivir, nos guía en cada paso que damos, por eso mi primer agradecimiento es para “Dios”.

Al Dr. Raúl García-Arocha, hijo, maestro de ejemplo a seguir, por enseñarme que todavía se puede luchar por lo que más se aprecia, por nuestra Universidad y por nuestra Venezuela, gracias por sus consejos, enseñanzas y regaños en los momentos más oportunos.

A la Dra. Sol Cristina Del Valle, tutora, docente y amiga, por ayudarme en esta ardua labor, por haberme dado la idea de realizar este trabajo de tesis, por ser ese motorcito que empuja a nuestro Postgrado, mil gracias.

A la Dra. Carolina Bonilla, madrina de promoción, por sus consejos y enseñanzas, por ser ejemplo de juventud luchadora que enriquece a nuestro gremio, gracias.

A el Dr. José Adolfo Cedeño, amigo y compañero durante el Post-grado, gracias por guiarme y ayudarme en la elaboración de este trabajo de tesis, sin ti creo que no lo hubiera logrado, te mereces lo mejor en la vida, suerte!.

A mis compañeros y amigos: Max, Ricardo, Gustavo, Dina, Desireé, Marisabel y Windy; por ayudarme y apoyarme en este trabajo de tesis. A mis compañeros de 1er año: José Luis, Alexander, Luis, Gregorio, Icoa-Urú, Evelyn y en especial Andreína, por ser excelentes compañeros y amigos, por ayudarme con su granito de arena en la captación de los pacientes. A todos gracias y éxito!

A Laboratorios **Mucos de Venezuela S.A.**, por haberme donado el Wobenzym, y a Laboratorios **Farma S.A.**, por haberme donado el Acuten<sup>®</sup>, ambos requeridos para la realización de este trabajo.

A todos mis pacientes, por haber aceptado con responsabilidad participar en la realización de este trabajo. Y finalmente a todas aquellas personas que de una u otra forma me apoyaron y ayudaron en todo momento durante la realización de mi postgrado y la culminación del mismo con este excelente trabajo. Definitivamente una linda experiencia que jamás olvidaré.

## LISTA DE CONTENIDOS

	Página
I. Resumen	xvii
II. Introducción	1
III. Revisión de la literatura	5
1. Inflamación	5
1.1. Definición de Inflamación	6
1.2. Clasificación de la inflamación	7
1.3. Inflamación Aguda	8
1.3.1. Características clínicas de la Inflamación Aguda	8
1.3.2. Procesos de la Inflamación Aguda	10
1.3.2.1. Cambio en el flujo sanguíneo y en el calibre de los vasos	11
1.3.2.2. Aumento de la permeabilidad vascular	13
1.3.2.3. Participación celular	15
1.3.2.3.1. Adhesión y transmigración	17
1.3.2.3.2. Quimiotaxis y activación leucocitaria	19
1.3.2.3.3. Fagocitosis	19
1.3.2.3.4. Liberación de productos leucocitarios	20
1.3.3. Mediadores Químicos de la inflamación	21
1.3.3.1. Tipos de Mediadores Químicos	23
1.3.3.1.1. Aminas vasoactivas	23

1.3.3.1.2. Proteasas plasmáticas	25
1.3.3.1.3. Metabolitos del Ácido Araquidónico (AA), Prostaglandinas y Leucotrienos	31
1.3.3.1.4. Factor Activador de las plaquetas	33
1.3.3.1.5. Citocinas	34
1.3.3.1.6. Oxido Nítrico	37
1.3.3.1.7. Constituyentes lisosómicos de los leucocitos	37
1.3.3.1.8. Radicales libres de oxígeno	39
1.3.3.1.9. Otros mediadores	40
1.3.4. Células que intervienen en el proceso inflamatorio agudo	41
2. Enzimas naturales como antiinflamatorio	42
2.1. Enzimoterapia Sistémica	47
2.2. Wobenzym <sup>®</sup>	51
2.2.1. Indicaciones terapéuticas	70
2.2.2. Farmacocinética	70
2.2.3. Farmacodinamia	74
2.2.3.1. Antiedematoso, antiinflamatorio y analgésico	74
2.2.3.2. Fibrinólisis, reducción de la viscosidad sanguínea y mejoría de la circulación	75
2.2.4. Contraindicaciones	80



VI. Resultados	99
VII. Discusión	113
VIII. Conclusiones	117
IX. Referencias bibliográficas	118
X. Anexos	124

## LISTA DE GRÁFICOS

	Página
Gráfico 1: Distribución por sexo de los grupos A y B	100
Gráfico 2: Total de pacientes reclutados	101
Gráfico 3: Comparación de la distancia ángulo externo del ojo – ángulo gonial en cada uno de los controles, de los grupos A y B	103
Gráfico 4: Comparación de la distancia Tragus de cada uno de los controles, de los grupos A y B	104
Gráfico 5: Comparación del área de inflamación del lado derecho, en cada uno de los controles, de los grupos A y B	108
Gráfico 6: Comparación del área de inflamación del lado izquierdo, en cada uno de los controles, de los grupos A y B	110

Gráfico 7: Comparación del área de inflamación  
total en  $\text{cm}^2$  del grupo A con el grupo  
B en el control 48 y control 72 horas

112

## LISTA DE TABLAS

	Páginas
Tabla I: Muestra de los promedios de las distancias en mm. de la distancia entre el ángulo externo del ojo y el ángulo gonial entre los diferentes controles y grupos	102
Tabla II: Muestra de los promedios de las distancias en mm. de la distancia entre la zona inferior de implantación del pabellón auricular y borde inferior del ala de la nariz, entre los diferentes controles y grupos	104
Tabla III: Muestra de los promedios de las áreas de inflamación en $\text{cm}^2$ del lado derecho, obtenidas por el programa en los diferentes controles y grupos	107
Tabla IV: Muestra de los promedios de las áreas de inflamación en $\text{cm}^2$ del lado izquierdo, obtenidas por el programa en los diferentes controles y grupos	110

Tabla V: Muestra de los promedios de la inflamación

total en  $\text{cm}^2$  de cada grupo en el control

correspondiente

111

## LISTA DE FIGURAS

	Páginas
Figura 1: Los signos clásicos de la inflamación	10
Figura 2: Origen de los mediadores de la inflamación	22
Figura 3: Cascada de Complemento	27
Figura 4: Mecanismo de acción de la bradicinina	29
Figura 5: Derivados de la vía de la cicloxigenasa y acciones inflamatorias	32
Figura 6: Derivados de la vía de la lipoxigenasa y acciones inflamatorias	33
Figura 7: Células intravasculares y células y matriz del tejido conjuntivo implicado en la respuesta inflamatoria	42
Figura 8: Clases de enzimas	46

Figura 9: Se muestra foto con el contorno del paciente en el preoperatorio o control 0, demarcado con una línea de color amarillo (línea A) 106

Figura 10: Se muestra foto con el contorno del paciente en el postoperatorio o control 48, demarcado con una línea color rojo (línea B) y superpuesta sobre esta foto se observa la línea A 106

Figura 11: Se muestra foto con el contorno del paciente postoperatorio o control 72 horas, demarcado con una línea de color azul (línea C) donde se observa el grado de desinflamación del paciente y superpuesta a esta foto se observa la línea B 107

## I.- RESUMEN.

Hace más de 25 años se introdujo en Alemania un preparado desarrollado a base de enzimas naturales: Wobenzym<sup>®</sup>. Es una combinación de enzimas las cuales actúan contra los procesos inflamatorios y los trastornos de circulación. El propósito de esta investigación es evaluar el efecto del Wobenzym<sup>®</sup> como antiinflamatorio posterior a la odontectomía de terceros molares retenidos; para ello se realizó un estudio con una muestra de 40 pacientes captados en la Sala Clínica del Postgrado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela, los cuales tenían indicación de extracción de terceros molares retenidos, previa firma del consentimiento escrito por parte del paciente para la participación en el estudio. La muestra fue dividida en dos grupos de 20 pacientes cada uno, al grupo A se le administró Wobenzym<sup>®</sup>; al grupo B no se le administró antiinflamatorio. A los pacientes se les realizaron controles a las 0, 48 y 72 horas. Se utilizó el programa Modelo Facultad de Odontología U.C.V., para el cálculo del área de inflamación. Además se tomaron las mediciones faciales manuales en mm, en cada uno de los controles. Se observó en base a los resultados obtenidos que el Wobenzym<sup>®</sup> es efectivo en cuanto a la reducción del edema extrabucal, y también se corroboró que el método computarizado es más objetivo para la evaluación del edema que los métodos directos manuales.

## II. INTRODUCCIÓN.

El tratamiento con enzimas hidrolíticas constituye uno de los métodos terapéuticos más antiguos de la humanidad. El tratamiento con plantas trituradas mecánicamente o masticadas se refleja con frecuencia en figuras y textos antiguos. Los indios utilizaban las hojas y la fruta de la papaya (*Cariaca papaya*) o parte de la piña (*Bromeliaceae*) para limpiar las heridas que se curaban con dificultad. La aplicación local de productos farmacéuticos que contienen enzimas es una práctica terapéutica generalizada y de reconocida efectividad.

Las enzimas son unos importantes reguladores metabólicos de nuestro organismo; son proteínas complejas de alto peso molecular que tienen una función catalizadora y aceleran las reacciones químicas de los sistemas biológicos; regulan todos los procesos metabólicos de nuestro organismo.

Hace más de 25 años se introdujo en Alemania, Wobenzym<sup>®</sup>, un preparado a base de enzimas hidrolíticas de origen animal y vegetal asociados a un componente no enzimático. En virtud de su mecanismo de acción único y sus efectos biológicos, es eficaz en un amplio espectro de indicaciones. Farmacológicamente, es una combinación de enzimas vegetales (Papaína, Bromelina) y enzimas animales (Tripsina y

Quimiotripsina) más un componente no enzimático: rutina. La actividad de los diversos componentes se complementa entre sí contra los procesos inflamatorios y los trastornos circulatorios, siendo la combinación más eficaz que sus componentes individuales.

Nuestro organismo sólo es capaz de responder a influencias nocivas mediante una única reacción inespecífica denominada inflamación. Esta es una reacción localizada en el tejido conjuntivo, que ocurre como mecanismo de defensa. Dentro de las causas involucradas se encuentran entre otras traumatismos, infecciones y reacciones inmunológicas.

Clínicamente se caracteriza por la presencia de dolor, edema, calor, rubor y limitación de la función, signos que varían de acuerdo con el grado de daño que se ha producido o que se produzca.

En Odontología, la inflamación aguda puede presentarse por acción de irritantes locales como prótesis defectuosas, cálculo, infecciones primarias o secundarias producto de diversos procedimientos como cirugías, tartrectomías, entre otros. Entre los mecanismos traumáticos se destacan los

derivados de procedimientos instrumentales o quirúrgicos, como ocurre en la extracción de los terceros molares.

Wobenzym® mejora la eficacia del proceso inflamatorio natural y acelera el proceso de reparación. Los objetivos terapéuticos pueden describirse en el siguiente orden: En primer lugar, puede evitarse los efectos nocivos de las reacciones inflamatorias exageradas (edema y precipitación de fibrina), preservando o mejorando la microcirculación. En segundo lugar, es indispensable inhibir el desarrollo de complejos antígeno-anticuerpo patógenos, acción lograda por las enzimas; y, se incrementa la eliminación de productos inflamatorios adversos.

Existen en el mercado una gran variedad de medicamentos que son utilizados para el control de los procesos inflamatorios, y dentro de esta cantidad de modalidades terapéuticas disponibles, cada vez se acepta más la enzimoterapia sobre todo por parte de la mayoría de los médicos de vanguardia.

Por mucho tiempo el dolor y la inflamación ha sido un punto de interés para los profesionales de la salud bucal. De allí que el uso de productos que

eviten o disminuyan el dolor y la inflamación en la zona a intervenir antes, durante y después de la realización de cualquier procedimiento quirúrgico es la meta a alcanzar.

En el presente trabajo se busca estudiar el efecto del uso del Wobenzym® como antiinflamatorio durante el post-operatorio tras odontectomía de terceros molares retenidos, con la cual se producen lesiones sobre el tejido tanto duro como blando de la cavidad bucal. Este estudio busca demostrar clínicamente la capacidad antiinflamatoria y de reparación que poseen estos preparados enzimáticos naturales sobre estos tejidos, además de identificar posibles efectos secundarios que pueda producir en los pacientes y abrirá las puertas a nuevos estudios de comparación de dichos productos en relación a los utilizados hasta el momento en nuestro campo.

### III. REVISIÓN DE LA LITERATURA.

#### 1.- INFLAMACIÓN.

##### 1.1.- DEFINICIÓN DE INFLAMACIÓN.

La capacidad para reaccionar ante las influencias del entorno y para defenderse frente a cualquier elemento dañino (agentes, noxas, antígenos) es un fenómeno básico elemental de todo organismo vivo. Este se encuentra sometido constantemente a la acción de microorganismos y otros agentes. El organismo se defiende frente a ellos por medio de una serie de reacciones que realizan las células y diversos sistemas moleculares. Estas reacciones de defensa garantizan la integridad de las células y de los órganos del cuerpo así como el mantenimiento de sus funciones respectivas. Las reacciones de defensa, sin las cuales sería indispensable la supervivencia de un organismo biológico tan sumamente complejo, se engloban bajo el término genérico de “inflamación”.<sup>(1)</sup>

La inflamación es una reacción compleja vascular localizada en el tejido conjuntivo que ocurre como un mecanismo de defensa ante una agresión. Los desencadenantes pueden ser factores nocivos (noxas) tanto externos (exógenos) como internos (endógenos). Los virus, bacterias, organismos unicelulares (protozoos) y los parásitos son básicamente factores exógenos “animados” y los estímulos químicos y físicos, como el calor, frío, radiación y presión son factores “inanimados”. La destrucción celular por la acción de factores exógenos induce en el organismo la liberación de sustancias que, a su vez, deben ser consideradas como endógenas. Estas pueden destruir las células e intensificar o mantener la reacción inflamatoria. Dentro de los factores endógenos se incluyen, sobre todo, las reacciones inmunitarias (autoinmunes) dirigidas contra las células sanas del propio organismo. <sup>(1,2)</sup>

Burdon-Sanderson citado por Bender, define la inflamación “como el proceso que es la sucesión de cambios que ocurre en el tejido vivo cuando es lesionado, cuando la lesión no es de tal grado, que desde el comienzo destruye su estructura y vitalidad”. <sup>(2)</sup>

Ebert la define como “un proceso el cual comienza posteriormente a una lesión subletal al tejido y termina con la completa curación”. <sup>(2)</sup>

Mateos la define como “una reacción vascular de los tejidos que tiene como finalidad eliminar los agentes lesivos y los tejidos lesionados y que habitualmente termina con la reparación” <sup>(3)</sup>

Después de todo lo anteriormente expuesto, podríamos definir la inflamación como el proceso por medio del cual el tejido conjuntivo vascularizado, mediante una serie de mecanismos químicos vasculares y celulares, defiende al organismo ante una agresión de un agente externo o interno, para lograr de esta forma la curación del tejido lesionado.

## 1.2.- CLASIFICACIÓN DE LA INFLAMACIÓN.

La inflamación se clasifica en aguda, crónica y subaguda. En nuestro trabajo nos dedicaremos a hablar sobre la inflamación aguda, que es la de nuestro interés.

### 1.3.- INFLAMACIÓN AGUDA.

La inflamación aguda tiene una duración relativamente corta, la cual va desde unos minutos, horas o unos días, continuando con la reparación del tejido lesionado y sus principales características son el edema y la emigración leucocitaria, predominantemente de neutrófilos. Independientemente del agente lesivo, la inflamación aguda es estereotipada. No obstante, en términos generales, la inflamación aguda puede presentar alguna de las siguientes formas de evolución: resolución completa, curación mediante sustitución por tejido conjuntivo (fibrosis), formación de abscesos o progresión hacia inflamación crónica. <sup>(4)</sup>

#### 1.3.1.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA INFLAMACIÓN AGUDA.

Cornelio Celsus, un escritor romano del siglo I después de Cristo (d. de C), describió los cuatro signos cardinales de la inflamación: rubor, tumor, calor y dolor (enrojecimiento, tumefacción, calor y dolor). A esto Virchow (130-200 d. de C) que fue la primera persona que escribió extensivamente

sobre inflamación, agregó el quinto signo, “*functio laesa*”, pérdida de la función. <sup>(3,4)</sup>

La inflamación aguda causa ciertos fenómenos locales calificados como signos clásicos de la inflamación. Cualquier estímulo inflamatorio da lugar, a los pocos minutos y en función de su intensidad, a una lesión tisular más o menos localizada y limitada a unas pocas células. La liberación por parte de las células de ciertas sustancias (mediadores) causa la vasodilatación de los capilares próximos a la zona lesionada. La consecuencia inmediata es un aumento de la perfusión sanguínea que se manifiesta por un enrojecimiento local: ***rubor***. La perfusión sanguínea aumentada y la activación de los procesos metabólicos se acompañan de la producción de ***calor***. Si el estímulo persiste y aumenta en intensidad las paredes de los capilares adyacentes se tornan permeables (*aumento de la permeabilidad*). La consecuencia de esta reacción inflamatoria son alteraciones en la perfusión sanguínea, extravasación del suero sanguíneo y migración activa de células inmunitarias. Para delimitar y controlar este proceso se produce la fibrina. Las células inmunitarias que se encontraban en el lugar de la lesión o que procedían de otras zonas comienzan a multiplicarse. Se produce ***tumefacción*** inflamatoria del tejido afectado. El aumento de la presión en el tejido lesionado, en conjunto con la liberación y acción de una serie de mediadores, causan ***dolor***, que se acentúa por la interacción directa entre

estas sustancias mediadoras liberadas y los receptores del dolor. El dolor y la tumefacción conducen a la **pérdida de la función**. Normalmente, en esta fase, el sistema inmunitario asume una función adicional. Limpia el tejido de restos celulares (desechos) con el objetivo de posibilitar e iniciar la regeneración. <sup>(1)</sup> (Figura 1)

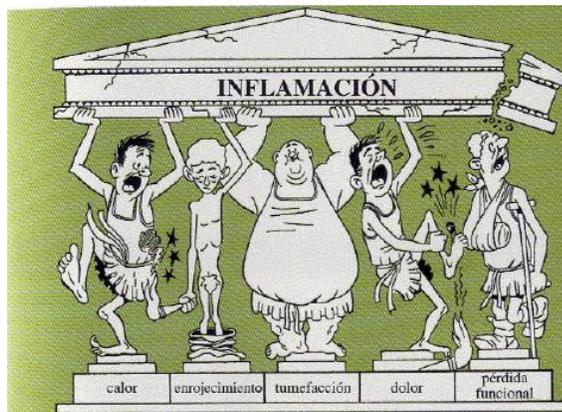


Fig. 1: Los signos clásicos de la inflamación. Fuente: von Wimpffen, *Enzimas, sustancias del Futuro*. 1996.<sup>(1)</sup>

### 1.3.2.-PROCESOS DE LA INFLAMACIÓN AGUDA.

En los primeros momentos de la inflamación aguda se van a producir una serie de fenómenos, los cuales se van a presentar conjuntamente:

1. Cambio en el flujo sanguíneo y calibre de los vasos.
2. Aumento de la permeabilidad vascular.
3. Participación celular.
4. Exudado leucocitario y fagocitosis.
5. Liberación, formación y activación de los mediadores químicos de la inflamación.<sup>(4)</sup>

#### 1.3.2.1.- CAMBIO EN EL FLUJO SANGUÍNEO Y EN EL CALIBRE DE LOS VASOS:

Las alteraciones en el flujo sanguíneo y en el calibre de los vasos se inician de forma muy rápida tras la lesión traumática y evolucionan a un ritmo que depende de la intensidad de la misma, la cual se presenta de la siguiente forma: la reacción inicial del tejido vascularizado, es una vasoconstricción a nivel de las arteriolas, la cual tiene una duración de pocos segundos. Por acción principalmente del Tromboxano A<sub>2</sub>. Este cambio se observa como un blanqueamiento de la piel.<sup>(4)</sup>

Inmediatamente se produce una vasodilatación que afecta inicialmente a las arteriolas y que posteriormente da lugar a la apertura. Esta es la causa

del aumento en el flujo de sangre (hiperemia), que a su vez es motivo del enrojecimiento y del incremento del calor en la zona de la lesión. Este aumento de volumen de sangre de los vasos dilatados, produce un aumento de la presión hidrostática, lo que se transforma en salida de transudado (líquido pobre en proteínas) al espacio extravascular. Esta salida de líquido hacia el espacio extravascular, pasa de ser transudado a un líquido rico en proteínas (exudado) que se pasa al tejido extravascular, lo que lleva a un aumento de la viscosidad sanguínea en los pequeños vasos de la zona lesionada, conjuntamente con el aumento del calibre de los pequeños vasos, produce lentitud de la circulación y concentración de los hematíes en los vasos pequeños, lo que se refleja en la presencia de pequeños vasos dilatados y repletos de hematíes, es decir, en la estasis. <sup>(4,5,6)</sup>

A medida que evoluciona la estasis se empieza a observar la orientación periférica de leucocitos –principalmente neutrófilos- a lo largo del endotelio vascular, un proceso que se denomina marginación leucocitaria. Más tarde los leucocitos se adhieren al endotelio de forma transitoria al principio y con mayor intensidad después, atravesando la pared vascular al cabo de un corto período de tiempo y dirigiéndose hacia el intersticio. <sup>(4)</sup>

### 1.3.2.2.- AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR.

Este cambio de la permeabilidad vascular produce un aumento del flujo de exudado del espacio intravascular hacia el espacio extracelular. Lo cual es un hecho característico del edema en la inflamación aguda. Este aumento de la permeabilidad se presenta en la microcirculación, que comprende las pequeñas vénulas, arteriolas y capilares. <sup>(4)</sup>

La normalidad del intercambio de fluido y de la permeabilidad microvascular depende de forma crítica de la integridad del endotelio. En condiciones normales es impermeable. Los mecanismos mediante los cuales es atravesado el endotelio vascular son:

- *Contracción de las células endoteliales y ensanchamiento de las uniones intercelulares:* este es un mecanismo activado por la histamina, bradiquinina, leucotrienos, sustancia P y otros mediadores químicos. Es una forma de filtración vascular de evolución rápida, que suele ser reversible y de corta duración (15 a 30 minutos), razón por la cual se denomina respuesta inmediata transitoria. Generalmente este mecanismo afecta sólo a las vénulas de pequeño calibre, sin efecto

sobre los capilares o arteriolas, esto se cree que se deba a la presencia de mayor cantidad de mediador (principalmente histamina y sustancia P) en el endotelio de las vénulas. <sup>(4)</sup>

- Aproximadamente 4 a 6 horas después de la lesión se produce una reorganización estructural del citoesqueleto y de los mecanismos de unión intercelular, produciendo retracción por acción de las citocinas (FNT y la IL-1), persistiendo este efecto por 24 horas. <sup>(4,6)</sup>
  
- *Transcitosis*: Se produce a través de canales formados por el acúmulo de vesículas y vacuolas, sin envoltura y conectadas entre sí, en organelas vesiculovacuolares que se localizan en la proximidad a las uniones intercelulares. <sup>(4)</sup>
  
- *Lesión endotelial directa con necrosis y separación de las células endoteliales*: Este mecanismo de filtración se inicia inmediatamente después de la lesión y se mantiene con intensidad hasta que los vasos lesionados presentan trombosis o reparación. Esta reacción se denomina respuesta vascular inmediata sostenida y en ella participan las vénulas, los capilares y las arteriolas. <sup>(4)</sup>

- *Lesión endotelial mediada por leucocitos:* los leucocitos se adhieren al endotelio en etapas iniciales de la inflamación dando lugar a la liberación de formas tóxicas de oxígeno y de enzimas proteolíticas, los cuales producen la lesión y la separación del endotelio.<sup>(4,6)</sup>
  
- *Filtración a través de los capilares en reparación:* Durante la reparación se da lugar a la angiogénesis, estos nuevos capilares presentan permeabilidad en sus paredes hasta que las células se diferencian y desarrollan sus uniones intercelulares. Esta es la razón por la cual se produce edema durante el proceso de curación.<sup>(4)</sup>

#### 1.3.2.3.- PARTICIPACION CELULAR.

Una de las funciones más características e importantes de la inflamación es el aporte de leucocitos a la zona de la lesión. Los leucocitos fagocitan los agentes patógenos, destruyen las bacterias y otros microorganismos, y degradan el tejido necrótico y los antígenos extraños.<sup>(4)</sup>

La secuencia de acontecimientos que se produce desde que los leucocitos salen de la luz vascular hasta que alcanzan el tejido intersticial, se denomina extravasación, y se puede dividir en tres pasos: 1) en la luz vascular: marginación, rodamiento y adhesión; 2) transmigración a través del endotelio (también denominada diapédesis), y 3) emigración en los tejidos intersticiales hacia un estímulo quimiotáctico. <sup>(4)</sup>

➤ *Marginación:* En la circulación normal, los leucocitos y eritrocitos permanecen confinados en una columna axial, de manera que sólo entran en contacto con el endotelio una capa de plasma con muy pocas células, pero en etapas iniciales de la inflamación y cuando disminuye la velocidad del flujo sanguíneo, estos abandonan su posición y se sitúan en la periferia, a lo largo de la superficie endotelial. <sup>(3,4)</sup>

➤ *Rodamiento:* Es la adhesión de los leucocitos, de forma transitoria, al endotelio vascular, para finalmente, descansar en algún otro punto en el que se adhieren firmemente al endotelio, lo que se denomina *pavimentación* y donde los mismos revisten la pared vascular. <sup>(4)</sup>

- *Diapédesis*: los leucocitos emiten pseudópodos hacia las uniones intercelulares del endotelio, se introducen apretadamente a través de las mismas y quedan situados entre la célula endotelial y la membrana basal. Finalmente atraviesan la membrana basal y salen al espacio extravascular<sup>(4)</sup>

#### 1.3.2.3.1.- ADHESIÓN Y TRANSMIGRACIÓN.

La adhesión y trans migración de leucocitos están determinadas principalmente por la fijación de moléculas complementarias de adhesión que se unen a la superficie de los leucocitos y células endoteliales (como una llave y una cerradura), y los mediadores químicos –factores quimiotácticos y ciertas citocinas- influyen en estos procesos modulando la expresión de superficie y la intensidad de fijación de estas moléculas de adhesión. <sup>(3,4)</sup>

Esta adhesión está regulada por un grupo de moléculas endoteliales de adhesión de la familia de las *inmunoglobulinas* como son ICAM-1 (molécula 1 de la adhesión intercelular) y VCAM-1 (molécula 1 de adhesión de células vasculares) estas moléculas incrementan su presencia en la superficie después de la estimulación endotelial por diferentes citocinas, estas a su vez

se unirán a su contraparte, varias integrinas observadas sobre la superficie de las células leucocitarias activadas. <sup>(3,4,6)</sup>

Las *integrinas*, son glucoproteínas de adherencia transmembranosa, compuesta por cadenas alfa y beta que también actúan como receptores de la matriz extracelular. Se observan en la superficie del leucocito previamente activado por agentes quimiotácticos u otros estímulos, los receptores para la ICAM-1 son LFA-1 y MAC-1, mientras que para el VCAM-1 es la integrina VLA-4. <sup>(4,6)</sup>

Luego de la adhesión estable entre el leucocito y la superficie endotelial se inicia el paso del leucocito a través de la unión intercelular endotelial, para posteriormente penetrar la membrana basal, desintegrándola por medio de la secreción de colagenasa. El paso del leucocito por el endotelio vascular hacia el espacio extravascular produce un incremento de la permeabilidad vascular. <sup>(4,6)</sup>.

#### 1.3.2.3.2- QUIMIOTAXIS Y ACTIVACIÓN LEUCOCITARIA.

Después de la extravasación, los leucocitos salen del vaso sanguíneo y emigran en los tejidos hasta alcanzar la zona de la lesión a lo largo de un gradiente químico, producido por diferentes sustancias como son los productos bacterianos solubles, componentes del sistema de complemento, metabolitos del ácido araquidónico y citocinas, a través de un proceso que se denomina quimiotaxis. Todos los granulocitos, monocitos y, en menor grado, linfocitos responden a los estímulos quimiotácticos con grados diferentes de velocidad. <sup>(3,4)</sup>

El leucocito se mueve extendiendo un pseudópodo lameliforme, que tira el resto de la célula en dirección de la extensión. El interior del pseudópodo está constituido por actina y miosina. <sup>(4)</sup>

#### 1.3.2.3.3.-FAGOCITOSIS.

La fagocitosis y la liberación de enzimas por los neutrofilos y macrófagos constituyen dos de los principales efectos beneficiosos de la acumulación de

leucocitos en el foco de inflamación. La fagocitosis se lleva a cabo a través de tres pasos: *reconocimiento y contacto* con la partícula que va a ser ingerida por el leucocito; *englobamiento* de la partícula con formación posterior de una vacuola fagocitaria, y *destrucción o degradación* del material fagocitado. <sup>(3,4)</sup>

#### 1.3.2.2.4.- LIBERACIÓN DE PRODUCTOS LEUCOCITARIOS.

Las alteraciones que sufren las membranas de neutrófilos y monocitos durante la quimiotaxis y la fagocitosis dan lugar a la liberación de productos, no sólo hacia el interior del fagolisosoma sino también, en ocasiones, hacia el espacio extracelular. Las más importantes de estas sustancias son: 1) *enzimas lisosomales*, presentes en los gránulos de los neutrófilos; 2) *metabolitos activos del oxígeno*, y, 3) *productos del metabolismo del ácido araquidónico*, como las prostaglandinas y los leucotrienos. Estos productos son potentes mediadores de la lesión endotelial y tisular, y amplifican los efectos del estímulo inflamatorio inicial. <sup>(4)</sup>

### 1.3.3.- MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN.

El proceso inflamatorio es controlado por una serie de mediadores químicos que van a producir los signos clínicos de la inflamación al desencadenarse sus mecanismos de acción, la mayor parte de ellos son útiles para la supervivencia del ser humano.<sup>(4)</sup>

Estas sustancias pueden tener su origen en el plasma, en las células y en los tejidos lesionados. Los mediadores derivados del plasma, están presentes en forma de precursores que deben ser activados para adquirir sus propiedades biológicas. Los mediadores derivados de las células permanecen normalmente secuestrados en gránulos intracelulares de manera que deben ser secretados o sintetizados de novo en respuesta a un estímulo. Las principales células que secretan o sintetizan mediadores son las plaquetas, neutrófilos, monocitos, macrófagos, y células cebadas.<sup>(4)</sup>

(Figura 2)

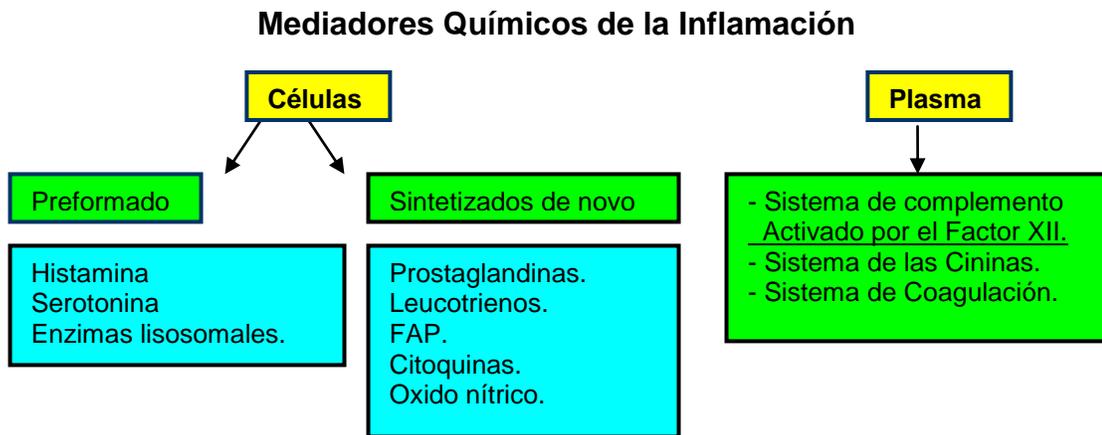


Fig. 2: Origen de los mediadores de la inflamación. Fuente: Robbins, *Patología Estructural y Funcional*. Editorial 2000.<sup>(4)</sup>

Un mediador químico puede estimular la liberación de mediadores por parte de las propias células diana. Estos segundos mediadores pueden ser idénticos o similares a los iniciales, aunque también pueden dar lugar a efectos opuestos a ellos. Su acción es la de amplificar o contrarrestar la acción del mediador inicial. También pueden actuar sobre uno o unos pocos tipos de célula diana, o sobre múltiples tipos de células; a su vez, su efecto puede ser diferente según el tipo de célula y de tejido sobre el que actúa. <sup>(4)</sup>

Una vez activados o liberados de la célula, la mayoría de los mediadores duran muy poco tiempo. Rápidamente se degradan o son inactivados por la

acción de enzimas, o bien son barridos o inhibidos. Por tanto existe un sistema de control y equilibrio en la regulación de las acciones de los mediadores. <sup>(4)</sup>

### 1.3.3.1.- TIPOS DE MEDIADORES QUÍMICOS.

#### 1.3.3.1.1.- AMINAS VASOACTIVAS.

- Histamina. Está ampliamente distribuida en los tejidos, aunque es más abundante en las células cebadas que están presentes normalmente en el tejido conjuntivo adyacente a los vasos sanguíneos. También se pueden encontrar en los basófilos y plaquetas de la sangre. En los gránulos de las células cebadas existe histamina que es liberada por la degranulación que presentan estas células en respuesta a diversos estímulos: lesiones de tipo físico como los traumatismos, el frío y el calor; las reacciones inmunitarias en las que se produce la unión o fijación de anticuerpos a las células cebadas; los fragmentos del complemento denominados anafilotoxinas (C3a y C5a); proteínas liberadoras de histamina y derivadas de los leucocitos; neuropéptidos y citocinas (IL-1, IL-8). <sup>(4)</sup>

La histamina da lugar a la dilatación de las arteriolas y al incremento en la permeabilidad vascular de las vénulas; sin embargo, produce constricción de las arterias de mayor calibre. Se considera que es el principal mediador de la fase inmediata de incremento de la permeabilidad vascular, dando lugar a contracción endotelial y ensanchamiento de las uniones entre las células endoteliales de las vénulas. <sup>(4)</sup>

- Serotonina. Es un mediador vasoactivo cuyas acciones son similares a las de la histamina. Está presente en las plaquetas y células enterocromafines, así como en las células cebadas de los roedores pero no en la de los seres humanos. Su liberación se estimula cuando las plaquetas entran en contacto con el colágeno, la trombina, el ADP y los complejos antígeno-anticuerpo. También son estimuladas por el factor activador de las plaquetas, que son liberadas por las células cebadas durante las reacciones mediadas por la inmunoglobulina E. Ellas producen un aumento de la permeabilidad durante las reacciones inmunitarias. <sup>(4)</sup>

### 1.3.3.1.2.- PROTEASAS PLASMÁTICAS.

Diversos fenómenos de la respuesta inflamatoria están mediados por cuatro procesos relacionados entre sí, como son: el sistema de complemento, sistema de coagulación, la vía fibrinolítica y sistema de las cininas. <sup>(4)</sup>

➤ Sistema de complemento.

El sistema de complemento está constituido por 20 proteínas (junto a sus productos de fragmentación) cuya concentración mayor se observa en el plasma. Este sistema actúa en los procesos inmunitarios de defensa frente a microorganismos, y su objetivo final es la lisis de dichos microorganismos a través del denominado complejo de ataque de membrana. En el proceso, se elaboran diversos componentes del complemento que producen aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis y opsonización. <sup>(4)</sup>

Los componentes del sistema de complemento presentes en forma inactiva en el plasma están enumerados desde el C1 al C9. El paso más

importante para la realización de las funciones biológicas del complemento es la activación de su tercer componente, o C3. La fragmentación del C3 se puede producir a través de la denominada *vía clásica*, que se inicia por la fijación del C1 a un anticuerpo (IgM o IgG) unido a un antígeno, o a través de la *vía alterna*, que se puede activar por las superficies de los microorganismos, la IgA agregada, los polisacáridos complejos, las endotoxinas, el veneno de cobra, etc. La vía alterna implica la participación de un grupo específico de componentes séricos denominados sistema de properdina. En ambas vías, la convertasa C3 divide al C3 en dos fragmentos importantes, el C3a (que es liberado y produce aumento de la permeabilidad capilar) y el C3b. Más tarde, este último se une a los fragmentos para formar C5 convertasa, que a su vez interaccionan con C5a e iniciar de esta forma la formación del complejo de ataque de membrana (C5-C9). El complejo de ataque de membrana produce lisis al unirse inicialmente a los extremos hidrofóbicos de la bicapa lipídica de las células diana, formando finalmente canales transmembrana. <sup>(4)</sup> (Figura 3)

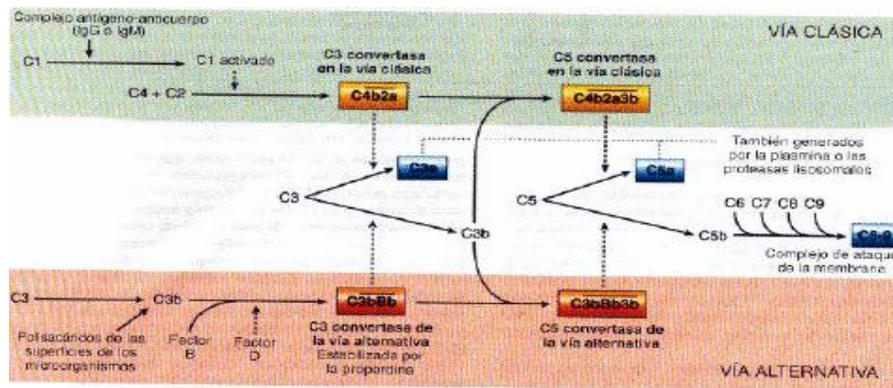


Fig. 3: *Cascada de Complemento*. Fuente: Robbins. *Patología Estructural y Funcional*. 2000.<sup>(4)</sup>

Los factores derivados sistema de complemento ejercen su acción sobre diversos fenómenos de la inflamación aguda:

1. Fenómenos vasculares: C3a, C5a y C4a (denominados anafilotoxinas), aumentan la permeabilidad vascular y producen vasodilatación liberando histamina de las células cebadas. C5a, también activa la vía de la lipoxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico en los neutrófilos y monocitos, esto libera mayor cantidad de mediadores de la inflamación. <sup>(4)</sup>

2. Adhesión, quimiotaxis y activación leucocitaria; C5a es un potente quimiotáctico para los neutrófilos, monocitos, basófilos y eosinófilos. Incrementa la adhesión leucocitaria al endotelio vascular. <sup>(4)</sup>
  
3. Fagocitosis: C3b actúa como opsonina al fijarse en la pared celular bacteriana, esto permite la fagocitosis por parte de los neutrófilos y macrófagos, ya que son células que poseen receptores de superficie celular para C3b. <sup>(4)</sup>
  
4. C.A.M: Produce lisis al unirse inicialmente a los extremos de la bicapa lipídica de las células diana, formándose finalmente canales transmembrana. <sup>(4)</sup>

➤ Sistema de Cininas.(Bradicinina)

El sistema de las cininas se pone en marcha directamente por la activación de contacto (de superficie) del Factor de Hageman (Factor XII en la vía intrínseca de la coagulación). Da lugar a la liberación del monopeptido vasoactivo bradicinina, un potente agente que incrementa la permeabilidad

vascular. La bradicinina también da a lugar a la contracción del músculo liso, vasodilatación y dolor cuando se inyecta en la piel. La bradicinina tiene una duración muy corta puesto que ella es inactivada por la enzima cininasa.<sup>(4)</sup>

La síntesis de este mediador se inicia con la activación del Factor de Hageman a través de contacto con superficies de carga negativa como el colágeno y las membranas basales. El factor XIIa activado que convierte la precalicreína plasmática en su forma proteolítica activa, la enzima calicreína. Esta enzima actúa fragmentando el cininógeno de alto peso molecular (HMWK) dando lugar a la bradicinina.<sup>(4)</sup>. (Figura 4)

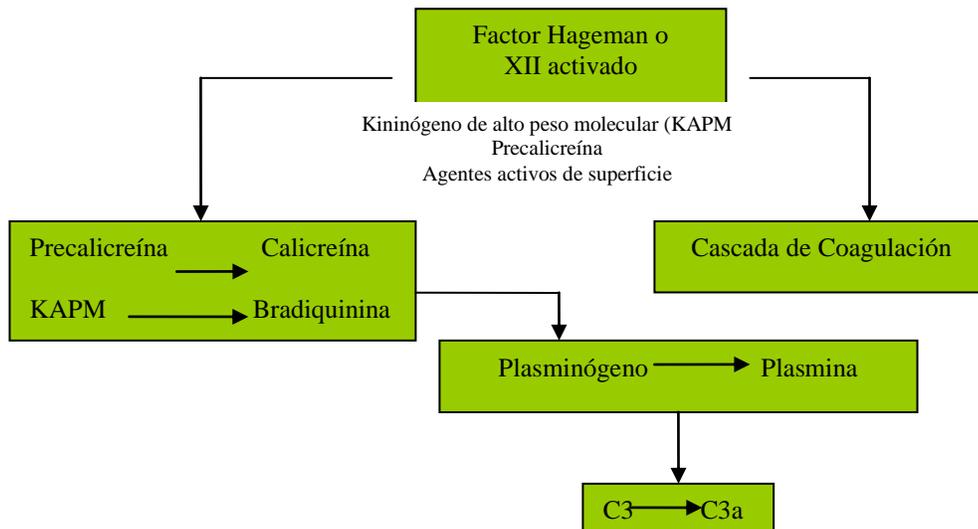


Fig. 4: Mecanismo de activación de la bradicinina. Tomado de Robbins, patología estructural y funcional. 2000.<sup>(4)</sup>

➤ Sistema de la coagulación y fibrinolítico.

Se considera el mecanismo de la coagulación un sistema enzimático de amplificación biológica, donde cada uno de los factores que lo integran, a excepción del fibrinógeno, circula como pro-enzima, activándose durante el proceso de coagulación por una serie de reacciones bioquímicas que conducen a la activación del precursor siguiente. <sup>(7)</sup>

El sistema de coagulación está constituido por una serie de proteínas plasmáticas, gran parte de ellas elaboradas por el hígado, las cuales pueden ser activadas por el factor de Hageman (Factor XII) de la vía intrínseca de la coagulación. El paso final de la cascada de la coagulación es la conversión de fibrinógeno en fibrina por la acción de la trombina. Durante este proceso se originan fibrinopéptidos que aumenta la permeabilidad vascular e inducen a la actividad quimiotáctica para los leucocitos. La trombina también posee propiedades inflamatorias, como por ejemplo el aumento de la adhesión de los leucocitos y la proliferación de fibroblastos. <sup>(4)</sup>.

Para que el proceso hemostático sea un mecanismo protector es necesario que el sistema de coagulación este en equilibrio con el sistema

fibrinolítico. El sistema fibrinolítico también contribuye con la inflamación ya que la plasmina además de ser importante en disolver los coágulos de fibrina que se forman por la activación del sistema de coagulación, actúa sobre C3 del sistema de complemento dando lugar a los fragmentos de C3, y degrada la fibrina formando “productos de desdoblamiento de la fibrina” con propiedades de inducción e incremento de la permeabilidad. De igual forma el sistema fibrinolítico contribuye a los fenómenos vasculares de la inflamación. La calicreína es el activador del plasminógeno, ésta es liberada por el endotelio, leucocitos y otros tejidos. Siendo una de sus funciones fragmentar el plasminógeno y transformarlo en plasmina. <sup>(4,7)</sup>

#### 1.3.3.1.3.- METABOLITOS DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO. (AA) PROSTAGLANDINAS Y LEUCOTRIENOS.

Los productos derivados del metabolismo del Ácido Araquidónico (denominados eicosanoides) ejercen su acción sobre los diversos procesos biológicos como la inflamación y la hemostasia. <sup>(4)</sup>

El ácido araquidónico es un ácido graso poliinsaturado que se obtiene de la dieta o de la conversión a partir del ácido graso esencial “ácido linoleico”.

Se encuentra esterificado en los fosfolípidos de la membrana. Es liberado de los fosfolípidos por la activación de la fosfolipasa a través de estímulos mecánicos, químicos y físicos o por acción de otros mediadores. El metabolismo del ácido araquidónico se lleva a cabo a través de dos vías:

- *La vía de la cicloxigenasa:* donde se generan las prostaglandinas PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, prostaciclina y tromboxano. El tromboxano A<sub>2</sub> produce vasoconstricción, mientras que las prostaciclinas producen vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria. El PG<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> Y PGF<sub>2</sub> producen vasodilatación y potencian el edema. <sup>(4)</sup> (Figura 5)

Metabolito		Acción
PGI <sub>2</sub> (Prostaciclina)	➔	- Vasodilatación. - Inhibe agregación plaquetaria.
Tromboxano	➔	- Vasoconstricción. - Facilita la agregación plaquetaria.
PGD <sub>2</sub> , PGE <sub>2</sub> , PGF <sub>2</sub>	➔	- Vasodilatación. - Potencia el edema.

*Fig. 5: Derivados de la vía de la cicloxigenasa y acciones inflamatorias.*

*Tomado de Robbins. Patología Estructural y Funcional. 2000. <sup>(4)</sup>*

- *La vía de la lipoxigenasa:* genera 5-HETE, que tiene capacidad quimiotáctica para los leucocitos, luego es convertido en leucotrienos que también son quimiotácticos para los neutrófilos. Los LTG, LTD<sub>1</sub> y LTE<sub>1</sub>, producen vasoconstricción, broncoespasmo y aumento de la permeabilidad vascular. <sup>(4)</sup> (Figura 6)

Metabolitos		Acción
5 HETE	➔	- Quimiotaxis.
LTB <sub>4</sub>	➔	- Quimiotaxis.
LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , LTE <sub>4</sub>	➔	- Vasoconstricción. - Broncoespasmo y aumento de la permeabilidad.

*Fig. 6: Derivados de la vía de la lipoxigenasa y acciones inflamatorias.*

*Tomado de Robbins. Patología Estructural y Funcional. 2000. <sup>(4)</sup>*

#### 1.3.3.1.4.- FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS.

El factor activador de plaquetas es otro mediador de los fosfolípidos. Se deriva de los fosfolípidos de la membrana de los basófilos, neutrófilos,

monocitos o células endoteliales quienes lo pueden secretar o mantener en forma intracelular. Produce estimulación plaquetaria, da lugar a la vaso y broncoconstricción, pero, en concentraciones muy bajas induce a la vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular; además incrementa la adhesión leucocitaria al endotelio, la quimiotaxis y la degranulación. Por lo tanto es capaz de iniciar la mayor parte de los signos cardinales de la inflamación. <sup>(4)</sup>

#### 1.3.3.1.5.- CITOCINAS.

Las citocinas son polipéptidos producidos por muchos tipos de células (aunque principalmente por linfocitos y macrófagos activados) y cuya acción es la modulación de la función de otros tipos celulares. Las principales citocinas que actúan como mediadores de la inflamación son la interleukina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (FNT) y la familia de la interleukina-8 (IL-8). Estos factores llevan a cabo sus efectos mediante tres mecanismos: 1) actuando sobre la célula que la produce, es decir, que tiene un efecto autocrino; 2) actuando sobre la célula de inmediata vecindad, o efecto paracrino; y, 3) actuando a nivel sistémico como cualquier hormona o efecto endocrino. <sup>(4)</sup>

Solo serán desarrollados la interleucina-1 y factor de necrosis tumoral que son las principales citocinas que actúan en la inflamación.

La secreción de estos mediadores es estimulada por endotoxinas, complejos inmunitarios, toxinas, lesiones físicas o varios mediadores inflamatorios. <sup>(6)</sup>.

La IL-1 es un polipéptido que se produce prácticamente por todos los tipos de células nucleadas, como la línea celular monocito-macrófago, linfocito B, células asesinas naturales (NK), clonas de linfocitos T, queratinocitos, células dendríticas, fibroblastos, neutrófilos, entre otras células. Hay dos formas principales de IL-1, las cuales son la IL-1 alfa y la IL-1 beta, ambas se unen a los mismos receptores de superficie y sus actividades biológicas son esencialmente idénticas. <sup>(8)</sup>

El FNT y la IL-1 son citocinas que no están relacionadas estructuralmente y se enlazan en receptores celulares distintos pero producen efectos similares entre sí. <sup>(5)</sup>

El FNT es producido principalmente por macrófagos, linfocitos T, entre otras células. Este tiene formas diferentes como son el FNT-alfa y FNT-Beta.<sup>(9)</sup>

Los principales efectos de la IL-1 y FNT son:

- En la reacción de fase aguda produce fiebre, aumento del sueño y disminución del apetito.<sup>(6)</sup>
- Sobre el endotelio produce: aumento de la adherencia de leucocitos, incremento de la síntesis de prostaciclina, aumento de la actividad procoagulante, disminución de la actividad anticoagulantes, y aumento de la producción de otras citocinas.<sup>(6)</sup>
- Sobre los fibroblastos produce aumento de los mismos, aumento de la síntesis de colágeno, colagenasa, proteasa y aumento de la síntesis de prostaglandina E.<sup>(4)</sup>
- Estimula la secreción por parte de los leucocitos de citocinas<sup>(4,6)</sup>

#### 1.3.3.1.6.- OXIDO NÍTRICO.

El oxido nítrico es un mediador de la inflamación. Es un radical libre soluble y gaseoso, que es secretado no sólo por las células endoteliales sino también por los macrófagos y neuronas cerebrales específicas. Se sintetizan a partir de L-arginina, oxígeno molecular y NADPH, por acción de la enzima sintetasa de oxido nítrico. <sup>(4)</sup>

Se activa por el incremento en la concentración citoplasmática de calcio en presencia de calmodulina. La entrada de calcio en estas células da lugar a la rápida producción de oxido nítrico. Su acción en el proceso inflamatorio consiste en la relajación del músculo liso de la pared vascular y reducir la agregación y adhesión plaquetaria. <sup>(4)</sup>

#### 1.3.3.1.7.- CONSTITUYENTE LISOSÓMICO DE LOS LEUCOCITOS.

Neutrófilos y monocitos contienen gránulos lisosómicos que, al ser liberados, pueden contribuir a la respuesta inflamatoria. Los neutrófilos presentan dos tipos principales de gránulos: los específicos (o secundarios)

son de menor tamaño y contienen lactoferrina, lisozima, fosfatasa alcalina, los componentes del NADPH oxidasa, el grupo de integrinas intracitoplasmáticas y (en los neutrófilos del ser humano) una colagenasa. Los azurófilos (o primarios) son más grandes que los específicos y contienen MPO, factores bactericidas (lisozima, defensinas), hidrolasas ácidas y diversas proteasas neutras (elastasa, colagenasas inespecíficas, proteinasa 3).<sup>(4)</sup>

Estas enzimas son liberadas luego de la muerte celular o bien son secretadas a través de diferentes mecanismos. Sin embargo, ambos tipos de gránulos tienen diferencias, los específicos se liberan con mayor facilidad y para concentraciones menores de agonistas mientras que los azurófilos liberan a su contenido hacia el interior del fagosoma y requiere niveles elevados de agonistas para poder ser descartados hacia el espacio extracelular.<sup>(4)</sup>

Las proteasas ácidas degradan las proteínas en medio ácido pero su principal acción es la degradación de bacterias y restos celulares dentro de los fagolisosomas. Las proteasas neutras degradan diversos componentes extracelulares como colágeno, membranas basales, fibrina, elastina y cartílago, además actúan sobre C3 y C5 liberando anafilotoxinas y

fragmentan un péptido a partir de cininógeno. Los monocitos y macrófagos también contienen hidrolasas ácidas, colagenasa, elastasa y activador del plasminógeno. Los constituyentes lisosomales producen un incremento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis y en la lesión tisular; sin embargo, los efectos perjudiciales están controlados por un sistema de antiproteasas que se encuentran en el suero y en los fluidos tisulares.<sup>(4)</sup>

#### 1.3.3.1.8.- RADICALES LIBRES DEL OXÍGENO.

Estos metabolitos son liberados por los leucocitos hacia el espacio extracelular tras la exposición de agentes quimiotácticos o inmunocomplejos, y después de las reacciones de fagocitosis. Su producción depende de la activación del sistema oxidativo y de la generación de superóxido.<sup>(4)</sup>

Los radicales libres de oxígeno están también implicados en las siguientes reacciones:

- Lesión celular endotelial, con el consiguiente incremento en la permeabilidad vascular.

- Inactivación de las antiproteasas, como la alfa<sub>1</sub>-antitripsina, junto con la activación de las metaloproteinasas.
- Lesión de otros tipos celulares como células tumorales, hematíes y células parenquimatosas. <sup>(4)</sup>

El suero, los fluidos tisulares y las células diana poseen mecanismos antioxidantes protectores que eliminan la toxicidad de estos radicales derivados de oxígeno y de efectos potencialmente perjudiciales. Es por esto que la influencia de los radicales libres derivados depende del equilibrio entre la producción e inactivación de estos metabolitos por parte de las células y tejidos. <sup>(4)</sup>

#### 1.3.3.1.9.- OTROS MEDIADORES.

Los *neuropéptidos*, como la Sustancia P, producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular tanto de forma directa como a través de la estimulación de la liberación de histamina y eicosanoides por parte de las células cebadas; además, incrementan la adhesión de los neutrófilos y su quimiotaxis. <sup>(4)</sup>

Los *factores de crecimiento*, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor transformador del crecimiento  $\beta$  (TGFB), son quimiotácticos para los leucocitos y células mesenquimales y pueden presentar otras actividades similares a las citocinas. <sup>(4)</sup>

#### 1.3.4.- CELULAS QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO INFLAMATORIO AGUDO.

Las primeras células que reaccionan ante la agresión local son los macrófagos que se encuentran previamente asentados en la zona, los cuales aumentan de tamaño, rompen sus adherencias y se tornan móviles. El número de macrófagos que se movilizan no es grande. Como consecuencia del tejido lesionado, se inicia la migración del segundo grupo de células, los neutrófilos, quienes van a desplazar desde la sangre hacia el tejido lesionado. En las primeras horas de la inflamación aguda, se produce un aumento brusco, del número de neutrófilos, hasta multiplicarse por cuatro o cinco veces su valor normal. Este proceso es conocido con el nombre de neutrofilia, la cual se produce por el viaje de los productos de la inflamación por el torrente sanguíneo, hasta llegar a los capilares medulares, actuar sobre estos y sobre los neutrófilos almacenados para incorporarlos a la sangre y al área de tejido inflamado. El tercer grupo de células que

intervienen son los monocitos de la sangre, los cuales entran en el tejido inflamado y se transforman en macrófagos. Debido a que el número de monocitos en sangre es poco y que la cantidad almacenada en la médula es menor que la de los neutrófilos, la concentración de estos en el área inflamada es más lenta y dura varios días.<sup>(3,5,10)</sup> (Figura 7).

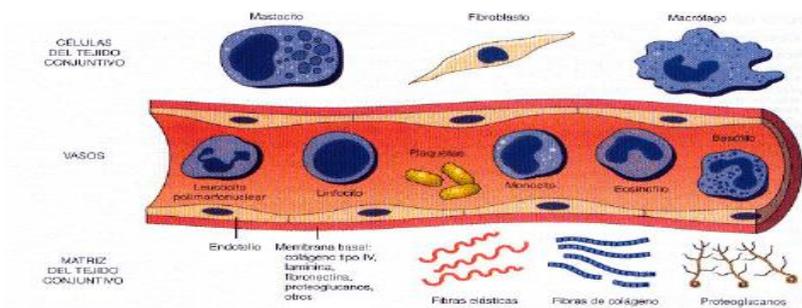


Fig 7. Células intravasculares y células y matriz del tejido conjuntivo implicado en la respuesta inflamatoria. Fuente: Robbins, *Patología Estructural y Funcional*. 2000.<sup>(4)</sup>

## 2.- ENZIMAS NATURALES COMO ANTIINFLAMATORIO.

Las enzimas son las claves de la vida; regulan y posibilitan los procesos metabólicos dentro del organismo vivo. Son importantes reguladores metabólicos de nuestro organismo. Son proteínas complejas de alto peso

molecular que tienen una función catalizadora y aceleran las reacciones químicas de los sistemas biológicos; regulan todos los procesos metabólicos de nuestro organismo. A partir de un sustrato químico facilitan la obtención de un producto terminal sin intervenir en el intercambio metabólico del proceso y, por tanto, sin ser utilizadas en la reacción<sup>(11,13)</sup>

Desde el punto de vista químico, las enzimas son moléculas proteicas formadas por cadenas largas de aminoácidos. Los aminoácidos son biomoléculas que se componen fundamentalmente de dos partes: una parte, la estructura básica, es idéntica para todos los aminoácidos y la otra parte o parte residual, que es intercambiable.<sup>(12,1)</sup>

Sólo una zona pequeña, muy concreta, de la molécula de enzima dispone de las herramientas necesarias para llevar a cabo la transformación química (el proceso catalítico propiamente dicho) de otra molécula. Esta zona de trabajo es muy pequeña en comparación con la molécula completa y recibe el nombre de “centro activo” de la enzima. Para que el sustrato pueda ser modificado, ésta debe unirse al “centro activo” de la enzima. Esto sólo es posible si la molécula de sustrato encaja exactamente –como una llave- en el molde establecido. De esta forma se garantiza que sólo moléculas muy

específicas sean reconocidas por una enzima como sustrato suyo. A esto se le llama especificidad de sustratos. <sup>(1)</sup>

Algunas enzimas están compuestas exclusivamente de aminoácidos y no contienen ningún otro grupo químico. Otras, requieren para ejercer su función, de un componente adicional, llamado cofactor. El cofactor puede ser otra molécula orgánica, y en ese caso recibe el nombre de coenzima. En otras enzimas, la coenzima es un ión metálico. El complejo molecular formado por una enzima activa con su coenzima o ión metálico recibe el nombre de holoenzima. <sup>(1,12)</sup>

En principio se distingue entre enzimas que desdoblan y degradan moléculas (acción catabólica) y enzimas que unen y constituyen moléculas (acción anabólica). Las enzimas posibilitan y/o aceleran estas reacciones químicas al disminuir el requerimiento de energía necesario para activar las mismas. La velocidad de la reacción depende tanto de la cantidad de sustrato disponible (concentración del sustrato) como de la cantidad del producto de la reacción. Las enzimas únicamente realizan reacciones perfectamente definidas entre los componentes de la reacción también exactamente definidos. Esta especificidad de acción y de sustrato permite a las enzimas controlar las funciones metabólicas con gran precisión. <sup>(1)</sup>

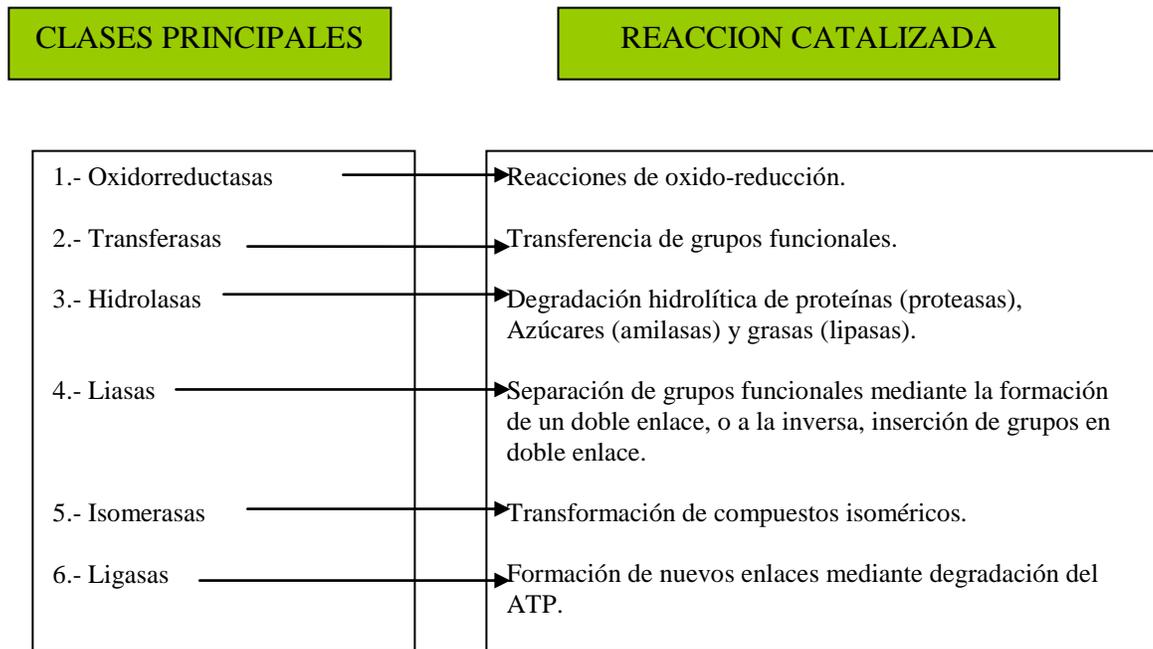
En el organismo, las enzimas se encuentran, dependiendo de su función, ligadas a determinadas estructuras (enzimas del núcleo celular, de las mitocondrias o de la membrana) o libres en los líquidos corporales (enzimas de excreción, del suero sanguíneo o enzimas digestivas). Muchas de las enzimas libres, y en particular las enzimas proteolíticas (proteasas), se encuentran en el suero sanguíneo unidas a proteínas de transporte. La unión de las enzimas a estas moléculas transportadoras es utilizada por la naturaleza para regular la acción de las enzimas del organismo. <sup>(1)</sup>

Como biocatalizadores, las enzimas desempeñan un papel en los procesos bioquímicos del organismo humano. Reducen la energía de activación necesaria para posibilitar aquellas reacciones que en otro caso no podrían producirse en absoluto, o si acaso muy lentamente o sólo por azar. Las enzimas son sumamente específicas para las reacciones y para sus sustratos. <sup>(2)</sup>. Los catalizadores se definen como aquellas sustancias que a concentraciones mínimas y sin experimentar ellas mismas cambios permanentes, posibilitan reacciones químicas de gran alcance mediante el control de la velocidad de reacción. <sup>(1,12)</sup>

Hasta el momento se conocen unas tres mil enzimas de las doce mil enzimas reguladoras de procesos biológicos. En función de su especificidad

de sustrato y de efecto (reacción), se clasifican en seis grandes grupos. <sup>(14)</sup>

(Figura 8)



*Fig. 8: Clase de enzimas. Tomado de Nuevas perspectivas en la terapéutica antitumoral. Klaschka, 1996. <sup>(14)</sup>*

Las enzimas que se combinan en Wobenzym<sup>®</sup> son miembros de los grupos de enzimas proteolíticas, hidrolíticas (hidrolasas); es decir, disocian sustratos específicos o enlaces por incorporación de agua. En este caso, la especificidad para sustrato significa que sólo se hidrolizan determinados

compuestos proteicos y, en función del tipo de enzima, se disocian varios enlaces de su secuencia de aminoácidos. <sup>(12,13)</sup>

## 2.1.- ENZIMOTERAPIA SISTÉMICA.

Los orígenes de la enzimoterapia se encuentran en la medicina experimental cuyas raíces se remontan a los primeros tiempos de la historia de la humanidad. En Centroamérica y América del Sur, los indios empleaban desde tiempos remotos las hojas y los frutos de la planta del melón y la piña como medicina. Prácticas similares eran realizadas también en África y la India. En Europa Medieval se aplicaba el zumo de lechetrezna sobre furúnculos, tumores y verrugas. Esta terapia con cono de proteasa se sigue aplicando en la actualidad en las úlceras de las piernas y es una forma eficaz de enzimoterapia. Que el poder curativo de muchas plantas y frutos se debe a su contenido en proteasas es de sobra conocido por la ciencia moderna. <sup>(1)</sup>

Los orígenes de esta ciencia que es la Bioquímica se remontan, sin embargo, al siglo XVIII. En torno al año 1900 comenzó una nueva etapa para la enzimoterapia. John Beard, un científico y médico escocés, buscaba alternativas nuevas y más eficaces para tratar a sus pacientes enfermos de

cáncer. Conocía el poder curativo que emana de los extractos proteolíticos de plantas y del páncreas. Inyectaba a sus pacientes enfermos con cáncer, el jugo depurado extraído por presión del páncreas tanto en la vena (intravenoso) como directamente en la zona donde se localizaban los tumores malignos (peritumoral). De este modo conseguía detener el crecimiento del tumor, y en algunos casos, estimulaba incluso la involución del mismo. Beard publicó sus resultados en 1907. Dado los escasos conocimientos que todavía se poseía sobre las enzimas, los médicos que quisieron reproducir los experimentos de Beard cometieron un gran error. Beard elaboraba sus extractos de páncreas siempre en fresco, poco antes de su aplicación, a partir del páncreas de corderos y terneros recién sacrificados. De esta manera se aseguraba que el jugo obtenido tras la presión poseía una elevada actividad enzimática. Quienes trataron de imitar, por el contrario, utilizaban un extracto de páncreas elaborado varias horas, o incluso días antes, ignorando que las enzimas determinantes pierden su actividad al poco tiempo. Así, la terapia estaba condenada al fracaso, de momento ello significó el final de la enzimoterapia sistémica. A mediados de este siglo se lograron avances insospechados en biología, bioquímica y medicina. Los nuevos conocimientos de inmunología condujeron al resurgimiento de la enzimoterapia sistémica. Su desarrollo es obra de distintos grupos de investigadores. Max Wolf y su colaboradora Helen Benítez hicieron de la enzimoterapia sistémica la obra de sus vidas. <sup>(1)</sup>

Las enzimas que se utilizan en la enzimoterapia sistémica son fundamentalmente las hidrolasas proteolíticas, que también reciben el nombre de proteasas. Las enzimas proteolíticas, cuya eficacia aumenta cuando se combinan entre sí, proceden del reino vegetal como del animal. Se trata de un grupo de enzimas capaces de hidrolizar compuestos como péptidos, glucósidos y lípidos, mediante la adición de agua (proteasas, amilasas, lipasas). Las distintas hidrolasas tienen diferentes picos máximos de actividad, desde un medio ligeramente alcalino hasta uno débilmente ácido, y a temperatura ligeramente diferentes. Su especificidad de sustrato reside en las secuencias diferentes de los componentes de la molécula. A cada hidrolasa se le puede asignar una determinada “preferencia” para su acción en el organismo. Las hidrolasas desarrollan, por ello, un efecto sinérgico, del cual se puede obtener provecho en la terapia combinada. De este modo es posible reunir diferentes combinaciones de hidrolasas en preparados enzimáticos combinados, que resulten especialmente adecuados y eficaces para ámbitos de indicaciones especiales. <sup>(15)</sup>

Las enzimas de procedencia vegetal y animal se diferencian por la temperatura y el grado de acidez (pH) a los que desarrollan su acción máxima (alcanzan su actividad óptima). Las enzimas de origen vegetal son aún muy activas a temperaturas más elevadas y en medios más ácidos; por el contrario, la mayoría de las enzimas de procedencia animal alcanzan su

actividad óptima a la temperatura corporal normal y a un pH normal. Son muy pocas las enzimas de origen animal que despliegan su actividad máxima a temperaturas superiores y en medios ácidos (cuadros febriles e inflamatorios). La combinación de enzimas vegetales y animales está también justificada por esta razón, pues sus acciones son complementarias.<sup>(1)</sup>

Desde su absorción en el tracto gastrointestinal, las enzimas acceden a través de la sangre hasta los lugares efectores del organismo, donde van a desarrollar su efecto, concretamente el efecto sistémico.<sup>(1)</sup>

En medicina se distingue entre aplicación local o tópica de un medicamento (administrado en forma de pomada o polvo) y administración sistémica. El término sistémico indica que un medicamento se distribuye por todo el organismo. Evidentemente, esta distinción nunca es del todo correcta, desde hace tiempo se sabe que el organismo absorbe a través de la piel ciertas sustancias, que actúan entonces en forma sistémica. El concepto de enzimoterapia sistémica significa que al organismo se le administra por vía oral o rectal, de manera que éstas puedan ser absorbidas inalteradas por el intestino en la mayor proporción posible. Las enzimas absorbidas se unen a

proteínas de transporte (antiproteasas), distribuyéndose por todo el organismo. <sup>(1,14)</sup>

## 2.2.- WOBENZYM<sup>®</sup>.

Wobenzym<sup>®</sup> es un preparado a base de enzimas hidrolíticas de origen animal y vegetal asociados a un producto no enzimático. Farmacológicamente, es una combinación de enzimas vegetales (Papaina y Bromelina) y enzimas animales (Tripsina y Quimiotripsina) más un componente no enzimático: Rutina. La actividad de los diversos componentes se complementa entre sí contra los procesos inflamatorios y los trastornos circulatorios, siendo la combinación más eficaz que sus componentes individuales. <sup>(12,16)</sup>

En general, con las combinaciones enzimáticas se obtienen los siguientes efectos sinérgicos:

- Cada enzima es específica de un sustrato, por ejemplo, la quimiotripsina rompe los enlaces de fenilalanina y de triptófano y la tripsina los de arginina y lisina. <sup>(11)</sup>
  
- Cada enzima tiene un efecto específico. Rompen las moléculas por diferentes puntos en el sustrato catabolizado. Unas enzimas actúan en el medio de la molécula y otras en sus extremos. <sup>(11)</sup>
  
- Debido a la diferente especificidad de las relaciones y al pH óptimo requerido por las hidrolasas proteolíticas, el espectro de acción de una combinación es más amplio que el de una sola enzima. <sup>(11)</sup>.

Su modo de trabajo se basa en un sistema de sinergia secuencial, de este modo alcanza un potencial de eficacia necesario para el éxito del tratamiento enzimático. Debido a la dosis elevada de bromelina y de tripsina que contiene, ofrece una combinación óptima de enzimas eficaz para la inflamación. El efecto protector frente al edema es potenciado por el rutósido. Los productos catabólicos que resultan de la degradación de las proteínas, que en la regeneración de las heridas se producen en gran cantidad, se eliminan con rapidez por la acción fibrinolítica-trombolítica de la tripsina. De

esta forma se reinstaura al mismo tiempo la circulación previamente alterada.<sup>(11)</sup>

La presentación comercial del Wobenzym<sup>®</sup> es en forma de grageas con capa entérica. Cada gragea contiene: 230 mg de enzima = 940 U. F.I.P (método papaína).

Pancreatina 100 mg.

Bromelina 45 mg (112,500 U.I.)

Papaína 60 mg (12,000 U.I.)

Tripsina 24 mg (60,000 U.I.)

Quimiotripsina 1 mg (1,000 U.I.)

Rutina 50 mg.

201,17 mg Sacarosa, 101,30 mg Lactosa, 30 mg Almidón de maíz y excipientes c.s.

Describiremos brevemente cada uno de los componentes:

**1.-Papaína:** Con el término “papaína” (sinónimos: papainasas, papayotina) se conocen diferentes extractos y purificados de *Carica papaya*. En la preparación farmacéutica se emplea un látex purificado y estandarizado a una determinada actividad con un coadyuvante inerte. Este tratamiento previo sirve para la purificación y estandarización del producto (lo que se realizará una sola vez); no se corresponde a una “alta concentración” de la actividad enzimática, sino que más bien se conservan por completo las sustancias del extracto natural y de este modo no se pierde la actividad biológica de las estructuras naturales (lo mismo que sucede con la bromelina).<sup>(11)</sup>

De acuerdo con las recomendaciones de la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de 1984 sobre la nomenclatura y clasificación de las enzimas, la papaína se incluye entre las cisternas-proteinasas (EC3.4.22, antes EC3.4.4), que representan una subclase de las proteinasas o también de las endopeptidasas o peptidilo-péptido-hidrolasas. Las enzimas de la subclase EC3.4.22 (cisterna-proteinasas) poseen en su centro catalítico activo un grupo de cisterna con SH.<sup>(11)</sup>

El extracto obtenido a partir del látex contiene además de la peptidasa de la papaína o la papaya, otra peptidasa y quimiopapaína. Estas proteínas son muy similares en sus efectos y en su especificidad de sustratos y catalizan la ruptura hidrolítica de los enlaces peptídicos en los polipéptidos nativos y en los desnaturalizados. Tienen también una actividad de esterasas y de tiolesterasas. La especificidad de sustrato no es demasiado señalada, la rotura hidrolítica se produce en el enlace covalente del grupo carboxílico de los aminoácidos arginina, lisina y finilalanina en los péptidos y los ésteres. <sup>(11)</sup>

Procedimientos de producción de la papaína:

- Origen: La papaína (“papaína refinada”) se obtiene de la savia (látex) del fruto inmaduro del papayo (*Carica papaya*). <sup>(11)</sup>
  
- Obtención: El papayo se cultiva en plantaciones en las que se cosecha la savia semilíquida (látex) raspando los frutos todavía verdes; después de batirla se almacena refrigerada. Debido a la naturaleza tixotropa de la masa, se evita la coagulación del látex y se fluidifica otra vez el producto. <sup>(11)</sup>

- Purificación: El látex en forma líquida se centrifuga para separar las impurezas de mayor tamaño en una centrifuga de alta revolución. Después se realiza una ultra filtración y una filtración que al mismo tiempo sirve como proceso de esterilización del sobrenadante. A continuación el producto se seca y homogeiniza y se almacena en recipientes herméticos protegido de la humanidad. <sup>(11)</sup>
  
- Estandarización: El concentrado de papaína obtenido se prepara con la actividad necesaria con la ayuda de un coadyuvante inerte. <sup>(11)</sup>

El proceso de elaboración del látex de papaya no garantiza que el producto no sufra ningún cambio en los componentes iniciales. El producto obtenido es totalmente soluble, no contiene sales y presenta las siguientes propiedades: Características generales: polvo homogéneo blanco o blanco grisáceo de olor característico; actividad enzimática en relación a la papaína-FIF: 2,7 FIF-E/mg. (FIF: Federación Internacional Farmacéutica). <sup>(11)</sup>

La papaína es útil sobre todo en combinación con otras enzimas, ya que tiene un efecto "lítico" sobre las sustancias no sólo sobre las proteínas distintas del resto de las enzimas. La papaína podría utilizarse como

tratamiento coadyuvante en las infecciones cuando se sospecha la presencia de gérmenes ocultos en las heridas, es decir, gérmenes que, por su escasa virulencia, se consideran patógenos de menor entidad y se evidencia con dificultad o no son eliminados por el tratamiento antibiótico específico. Además reduce el edema y la inflamación post operatoria y tiene un efecto positivo en cuanto al dolor se refiere, tiene efectos inmunomoduladores incluso superiores a los de la bromelina y la tripsina. <sup>(11)</sup>.

En un estudio realizado por Magnes, donde comparó la papaína frente a placebo en veinticuatro (24) pacientes a los que se les practicó una extracción dental. Se investigó el desarrollo del edema, inflamación y dolor postoperatorio en dos controles de evolución diferentes. En el primer control se demuestra una superioridad significativa en el grupo de la papaína con respecto a la reducción del edema y la inflamación y un efecto positivo en cuanto al dolor. Este efecto beneficioso todavía era patente en el segundo control. Este estudio mostró una gran eficacia de la papaína en el tratamiento de las reacciones postoperatorias en la cirugía bucal. <sup>(11, 17)</sup>

Al igual Metro, realizó un estudio doble ciego en el cual se comparó la papaína con un placebo en veinticinco (25) pacientes que sometidos a intervenciones quirúrgicas en región de maxilares. El estudio es interesante

porque se incluyeron pacientes a los que les practicó dos procedimientos quirúrgicos comparables (en el lado derecho y en el izquierdo) en distintos momentos del estudio. Se empleó un procedimiento aleatorio que aseguraba que todos los pacientes recibirían primero papaína (1ª intervención) y, después de la curación, placebo (2ª intervención) o al contrario (primero placebo y después papaína). El tratamiento medicamentoso comenzó 2-4 horas antes de la operación y continuó durante 5 días después de la misma. Se registró, la evaluación subjetiva del edema postoperatorio, la intensidad del dolor postquirúrgico según el consumo de analgésicos y la evolución de la curación de las heridas. En cuanto a los resultados registrados, el edema y la inflamación se redujo con mayor rapidez en el 77% de los casos tratados con papaína. En el 68% la papaína redujo considerablemente el dolor y el tiempo de convalecencia fue inferior en los pacientes tratados con enzimas en comparación al grupo placebo. <sup>(18)</sup>

**2.- Bromelina:** Es un nombre común a diversas enzimas de acción proteolítica que proviene de la planta de la piña, de la familia de las *Bromelacidae*, preferentemente de la *Ananas comosus* y la *Ananas bracteatus*. <sup>(11)</sup>

De acuerdo con las recomendaciones de la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de 1984 sobre la nomenclatura y clasificación de las enzimas, las enzimas de acción proteolítica de las bromeliáceas se incluyen sistemáticamente entre las *cisternas-proteinasas* (EC 3.4.22, antes EC 3.4.4), que constituye una subclase de las proteinasas o también endopeptidasas o peptidilo – péptido -hidrolasa. Las enzimas de la subclase EC 3.4.22 (cisterna-proteinasas) tienen en su centro de acción catalítica un grupo de cisterna con SH. La bromelina contiene al menos dos cisteinas-proteinasas con una acción específica de sustratos similares. <sup>(11)</sup>

La bromelina cataliza la hidrólisis de los polipéptidos naturales y desnaturalizados de las aminas y de los ésteres, sobre todo en los enlaces covalentes, en los que participan los aminoácidos básicos lisina, alanina, tirosina o glicina. La bromelina no posee ninguna especificidad por determinados polipéptidos. Como sucede con la papaína, la bromelina rompe las proteínas en péptidos de bajo peso molecular que no precipitan con el ácido tricloroacético. <sup>(11)</sup>

## Procedimiento de producción de la Bromelina:

- Origen: *Bromelina* es el término general con que se conocen una serie de enzimas de acción proteolítica de especificidad similar que se obtiene de diversos tipos de plantas bromeliáceas. <sup>(11)</sup>
- Obtención: La bromelina se obtiene a partir del jugo prensado de tronco (“tallo”) de la piña madura, preferentemente de la especie *comusus* variedad de *Cayena*. Para la obtención del producto es necesario recolectar las plantas de piña y los tallos recién cortados deben pelarse y lavarse inmediatamente. Los tallos se trituran y del material resultante, fibroso y con un alto contenido de celulosa, se obtienen por presión el jugo que contiene las enzimas, que luego se guardará refrigerado. <sup>(11)</sup>
- Purificación: El jugo refrigerado se centrifuga para separar las partículas de mayor tamaño y el sobrenadante claro se somete a un proceso de ultra filtración final. El jugo concentrado de este modo se esteriliza filtrándolo a través de una membrana. Por último, se realiza un proceso de congelación en seco en placas. El producto se

homogeiniza y se almacena en recipientes herméticos y protegido de la humedad. <sup>(11)</sup>

- Estandarización: El concentrado de bromelina puede prepararse con la actividad requerida mediante un coadyuvante inerte. <sup>(11)</sup>

Según el procedimiento de fabricación elegido puede asegurarse que:

1. Se conservan los componentes naturales del material inicial.
2. Se obtiene un producto totalmente soluble y sin sales con las siguientes propiedades: Características generales: polvo homogéneo de color gris claro o color crema con un olor ligero y característico.

Actividad enzimática según la bromelina FIF:  $5, = \text{FIF-E/mg}$ . <sup>(11)</sup>

Entre todas las enzimas es la que tiene mayor efecto inhibitorio sobre los agentes provocadores de edema y la que estimula con mayor celeridad la

reabsorción del edema, debido a que actúa sobre todo en la fase precoz de la inflamación. Las propiedades fibrinolíticas de la bromelina no son totalmente equiparables a las de la tripsina y quimiotripsina, pero si las posee en menor grado. También es conocido que la bromelina induce el catabolismo de los inmunocomplejos y la activación del factor de necrosis tumoral, siendo estos efectos menores a los que presenta la papaína. <sup>(11)</sup>

Tassman demostró el potencial inhibitorio de la bromelina sobre la inflamación post-extracción dental, al administrar en un estudio doble ciego bromelina o placebo a treinta y dos (32) pacientes a los cuales se les practicó una extracción dental. La bromelina fue administrada veinticuatro (24) horas antes del procedimiento quirúrgico. La inflamación postoperatoria en el grupo de la bromelina fue significativamente menor a la del grupo placebo. El estudio tiene gran importancia desde el punto de vista médico debido a su diseño cruzado de distribución aleatoria, que permite extraer conclusiones con mayor significación estadística sobre la eficacia de la bromelina. No se registraron efectos secundarios. <sup>(11,19)</sup>

**3.- Tripsina.** Extracto del páncreas del cerdo. De acuerdo con las recomendaciones de la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de 1984 sobre la nomenclatura y la clasificación de las enzimas, la tripsina de la

glándula pancreática se incluye entre las serina-proteinasas (EC 3.4.21). Representan una subclase de las proteinasas y se conocen también como endopeptidasas o peptidilo-péptido-hidrolasas. Las enzimas de la sub-subclase EC 3.4.21 (serina-proteinasas) poseen en su centro activo catalítico un grupo de histidina que participan junto con un grupo serina en el proceso catalítico. <sup>(11)</sup>

La división de las proteinasas en subclases se realiza de acuerdo con el mecanismo de reacción de la acción catalítica y de los grupos funcionales que intervienen en este proceso. La especificidad en la rotura de los sustratos es lo que diferencia a cada enzima en esta clase. La tripsina se identifica sistemáticamente, siguiendo las recomendaciones de la Comisión de Enzimas, con el código EC 3.4.21.4. <sup>(11)</sup>

La tripsina es el componente principal del extracto de enzimas proteolíticas obtenido por precipitación fraccionada de páncreas bovino o de cerdo. Además se demuestra la actividad de la quimiotripsina. La tripsina cataliza la hidrólisis de los enlaces peptídicos, de aminas y estéricos, que intervienen en la formación del grupo carboxílico de los aminoácidos L-arginina y L-lisina. <sup>(11)</sup>

*Precursores inactivos:* El extracto obtenido por precipitación fraccionada del páncreas bovino o de cerdo en un pH ligeramente ácido o neutro contiene principalmente los precursores inactivos de la tripsina y la quimiotripsina. El quimiotripsinógeno se separa del precursor de la tripsina, el tripsinógeno, mediante cromatografía de afinidad y el tripsinógeno se activa finalmente en un pH ligeramente alcalino. La fracción de tripsina obtenida de este modo no contiene más de 0.5 FIF-E/mg de quimiotripsina. La actividad de la tripsina no es inferior a 30 FIF-E/mg. <sup>(11)</sup>

La tripsina tiene propiedades fibrinolíticas y trombolíticas extraordinarias, *in vitro* supera a la quimiotripsina en la fibrinólisis. Mientras que *in vivo*, la tripsina es inactivada por los inhibidores (proteasas) con mayor intensidad que la quimiotripsina. <sup>(11)</sup>

En un estudio doble ciego realizado por Schneider, en donde se administró tripsina a 50 pacientes y placebo a otros 50 pacientes, a los que se les había practicado intervenciones quirúrgicas en el maxilar inferior, se demostró la ventaja de la tripsina en la reducción del edema. La tripsina fue administrada por vía intramuscular. No aparecieron efectos secundarios, no se registró ningún trastorno de la coagulación y los pacientes no refirieron dolor intenso con la inyección de la tripsina ni con la del placebo. <sup>(11, 20)</sup>

**4.- Quimiotripsina.** Extracto fraccionado del páncreas bovino en el que mediante la activación del zimógeno se obtiene tripsina y quimiotripsina en medio ácido. Según las recomendaciones de la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de 1984 sobre la nomenclatura y clasificación de las enzimas, la quimiotripsina pancreática se incluye entre las serinas-proteasas con el código de enzima EC 3.4.21 (antes 3.4.4). Constituyen una subclase de proteinasas y se conocen también como endopeptidasas o peptidilo-péptido-hidrolasas. Las enzimas de la subclase EC 3.4.21 (serina-proteinasa) poseen en su centro activo catalítico un grupo histidina, que participa junto con un grupo serina en el proceso catalítico de hidrólisis. <sup>(11)</sup>

La división de las proteinasas en subclase se realiza según el mecanismo de reacción que interviene en la catálisis y los grupos funcionales que participan en el proceso. La especificidad en la rotura del sustrato es lo que diferencia a las enzimas de una clase. El quimiotripsinógeno, el precursor zimógeno inactivo de la quimiotripsina activa, se obtiene mediante precipitación fraccionada a partir del jugo pancreático ácido bovino y se activa después con tripsina para formar la quimiotripsina. La quimiotripsina cataliza la hidrólisis de los enlaces peptídicos, amino y estéricos, de los que forman parte los grupos carboxilo de los aminoácidos aromáticos tirosina, triptófano o fenilalanina. Los enlaces correspondientes de los aminoácidos

hidrófobos leucina o metionina se rompen también, aunque más lentamente.<sup>(11)</sup>

La quimiotripsina tiene propiedades fibrinolíticas excelentes, al igual que la tripsina. El efecto trombolítico que se observa en la quimiotripsina no lo presenta la tripsina. Wigand y Messer estudiaron el tratamiento con quimiotripsina en 56 pacientes sometidos a cirugía bucal. Con el principio activo, la inflamación postoperatoria fue solo la tercera parte de la que se desarrolló en pacientes no tratados. En comparación con los datos farmacológicos y con los resultados revisados por los autores, opinan que la quimiotripsina es más eficaz como antiinflamatorio que la tripsina, la bromelina o la papaína.<sup>(11,21)</sup>

En un estudio abierto realizado por Varney-Burch sobre 10 pacientes con extracciones dentales utilizando la combinación de tripsina y quimiotripsina para valorar el edema y dolor postoperatorio, se demostró, que la duración del período de cicatrización disminuyó considerablemente, en comparación con los pacientes que no recibieron medicación, donde el período de cicatrización de la herida fue dos veces más prolongado<sup>(11,22)</sup>

Al igual, Feinman y cols, investigaron el efecto de un preparado oral con una combinación de tripsina y quimiotripsina sobre la reducción del edema postoperatorio en cirugía bucal. En el estudio participaron 48 pacientes ambulatorios y 74 hospitalarios. La reducción del edema al cabo de dos (2) y tres (3) días de la operación fue sobre todo evidente en los pacientes ambulatorios del grupo que recibió el preparado enzimático. Por el contrario, en los pacientes hospitalizados la diferencia no fue estadísticamente significativa, aunque los resultados clínicos no parecían ofrecer lugar a dudas. <sup>(23)</sup>

Como lo demuestran los estudios anteriores la tripsina y quimiotripsina tienen un efecto positivo sobre la reducción del edema y la inflamación postoperatoria en los pacientes sometidos a cirugía bucal.

**5.- Pancreatina:** Extracto de páncreas del cerdo con un contenido estandarizado de proteasas, amilasas y lipasas pancreáticas. El extracto de páncreas está formado por una mezcla muy compleja de enzimas de acción proteolítica, amilasas y lipasas. Para incrementar la actividad y para la estabilización se requieren iones de calcio. Además la mezcla enzimática contiene también cantidades menores de actividades carboxipeptidasas, elastasas y nucleasa. Las enzimas de acción proteolíticas se encuentran en

forma de precursor zimógeno inactivo y son transformadas en la forma activa por la acción catalítica de la tripsina.<sup>(11,12)</sup>

Las proteasas se identifican de acuerdo con las recomendaciones de la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de 1984 sobre la nomenclatura y clasificación de las enzimas de la clase de las péptido-hidrolasas, con el número EC 3.4. Es inactivada a un pH mayor de 10 y menor de 2.<sup>(11,12)</sup>

**6.- Rutósido.** Se origina en la naturaleza, encontrándose en la parte aérea de las fanerógamas, incluso en plantas inferiores como en hongos y algas verdes. Comparten una unidad química básica, el anillo flavona. Por la ubicua distribución de las flavonas, se piensa que intervienen en los procesos fisiológicos de las plantas.<sup>(11)</sup>

Es un 3,3,4,5,7-pentahidroxiflavon-3-rahmno-glucósido (sinónimo: Quercetin-3-rutinosida). Es un polvo de color amarillo o verde mate, casi inodoro, soluble en sustancias álcalis y piridina, que se disuelve con dificultad en agua y etanol hirviendo y con mucha dificultad en agua y etanol frío y prácticamente no se disuelve en éter ni en cloroformo. Debido a la escasa solubilidad *in vitro* (y por ello, a su mala absorción) para el tratamiento se han

empleado otros derivados. La elección de un grupo alquilo con una función de  $\beta$ -hidroxietilo permite obtener una sustancia con una hidrosolubilidad excelente. Sin embargo, la mejor hidrosolubilidad es un obstáculo para el aumento de la absorción. <sup>(11)</sup>

La función de la rutina es estabilizar el endotelio vascular y contrarrestar la extravasación. Posee un efecto antiinflamatorio directo, ya que influye sobre la síntesis de prostaglandinas, en especial, sobre las cicloxigenasas, y estimula la curación de las heridas. Además, la rutina inhibe el desarrollo de radicales libres en el organismo así como la formación de peróxido, lo que explica sus propiedades protectoras frente a las radiaciones. <sup>(11,12)</sup>

Desde el punto de vista patológico y clínico, la reducción de la inflamación es un objetivo terapéutico importante en el tratamiento coadyuvante con enzimas. Las enzimas y el rutósido disminuyen el edema por mecanismos distintos y con su acción combinada disminuyen el aumento de volumen, previenen la formación del edema de forma profiláctica y limitan la extensión de la inflamación. Los radicales de oxígeno favorecen el proceso inflamatorio. Por su efecto antioxidativo, el rutósido reduce el riesgo de inflamación. En los casos de lesiones endoteliales causadas por los radicales

libres, la combinación de enzimas y rutósido ejercen un efecto potenciado sobre el proceso inflamatorio. <sup>(11)</sup>.

#### 2.2.1.-INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Está indicado en los procesos inflamatorios crónicos, como en reumatismo de los tejidos blandos, osteoartrosis y/u osteoartritis degenerativa, procesos inflamatorios articulares crónicos en general, especialmente en aquellos pacientes en que el uso de otro tipo de antiinflamatorios (AINEs) no sea posible; vasculopatías, arteriosclerosis, venopatías, complicaciones de las trombosis, linfedema, infecciones víricas y virus en general. <sup>(1,24)</sup>

#### 2.2.2.- FARMACOCINÉTICA:

La absorción de sustancias macromoleculares en forma intacta parecía imposible hace poco tiempo. Sin embargo, con el avance de métodos de análisis altamente específicos se ha hecho posible verificar la absorción de enzimas y otras sustancias macromoleculares desde el tracto gastrointestinal

hasta el torrente circulatorio o a los vasos linfáticos en forma cualitativa. De hecho, una forma de demostrar esa absorción es por el efecto terapéutico que se logra por su administración. Aunque aparentemente es poca, la actividad farmacológica obtenida justifica su administración.<sup>(12)</sup>

Normalmente, los ácidos gástricos destruyen (desnaturalizan) las moléculas proteicas, que posteriormente se descomponen en sus componentes individuales por la acción de enzimas digestivas especiales resistentes a los ácidos (pepsina) y de enzimas pancreáticas. Por este motivo se emplean grageas, comprimidos o granulados provistos de una cubierta resistente a los ácidos gástricos. Esta cubierta protege a las enzimas hasta que llegan al intestino, donde son absorbidas. En los segmentos más distales del intestino los ácidos gástricos ya han sido neutralizados. Las enzimas digestivas ya han realizado su función y se encuentran en su mayor parte inactivadas. Es ahora cuando se disuelve la cubierta de la gragea. Las enzimas activas son liberadas y absorbidas por el organismo después de haber atravesado la mucosa intestinal por medio de mecanismos de transporte especiales, como son a través de la pinocitosis en las placas de Peyer, además que los linfocitos circulantes también son capaces de absorber una cantidad importante de enzimas en el intestino y transportarlas por vía linfática.<sup>(11)</sup>

Una vez absorbidas, las enzimas se unen a las antiproteasas  $\alpha$ -1-antitripsina y la  $\alpha$ -2-macroglobulina, con lo que se evita que el sistema inmune del paciente reconozca las enzimas como antígenas, sin que esto signifique que se inhiba la actividad enzimática. Actúa especialmente en el lugar en el que se produce la enfermedad <sup>(1,12,14,25)</sup>

Las enzimas absorbidas son eliminadas por vía hepática o por el sistema mononuclear fagocítico. La circulación enteropancreática es objetivo de debate como posible mecanismo de eliminación de todas las hidrolasas endógenas en el jugo pancreático, y por consiguiente, también para las incluidas en los preparados enzimáticos de combinación. <sup>(12)</sup>

Con el objeto de conseguir una absorción enteral de las enzimas con actividad catalítica, los preparados enzimáticos de administración oral se presentan en una preparación galénica especial:

1. Una cubierta de las grageas o comprimidos, resistente al ácido gástrico y soluble en el intestino, impide la desnaturalización de las enzimas por la acción de los jugos gástricos y la pepsina. Con ello se evita el primer paso de la digestión fisiológica de las proteínas.

2. La cubierta se disuelve en presencia del medio neutro o levemente básico del intestino. Con ello, las enzimas activas pueden ser captadas por el sistema de absorción intestinal.
  
3. Con el objetivo de conseguir la mayor tasa de absorción posible de las enzimas activas se recomienda tomarse en momentos alejados de las comidas y con suficiente líquido. La mezcla con los alimentos reduce la absorción. Los líquidos son necesarios porque las enzimas liofilizadas requieren agua para su liberación y, en la degradación hidrolítica del sustrato, requieren también de agua. <sup>(14)</sup>

La dosis de administración es de 2 comprimidos tres veces al día (cada 8 horas) por vía oral, deglutiéndolo sin masticar, con abundante líquido, aproximadamente entre media y una hora antes de las comidas. En las formas clínicas graves de una enfermedad, la dosis puede elevarse al doble o al triple sin ningún inconveniente. Se puede administrar en dosis única o dosis diaria fraccionada. <sup>(12)</sup>

### 2.2.3.-FARMACODINAMIA:

#### 2.2.3.1. *Antiedematoso, antiinflamatorio y analgésico.*

La reacción inflamatoria necesaria no se suprime. Wobenzym® mitiga las reacciones inflamatorias excesivas y los subsiguientes trastornos del mecanismo defensivo natural. Contribuye a degradar las proteínas plasmáticas que invaden el espacio intersticial durante la inflamación aguda, facilitando de este modo su eliminación a través del torrente sanguíneo y del sistema linfático. Lo mismo puede afirmarse de mediadores de la inflamación como la bradicinina, que es despolimerizado eficientemente y eliminado. Las enzimas también contribuyen a degradar y eliminar el “manto de fibrina” que se forma en el lugar de la inflamación. <sup>(12,14,24)</sup>

El edema inflamatorio causado por la presencia de proteínas extravasculares y por los depósitos de fibrina se absorbe más rápidamente, en tanto que la formación del mismo se reduce a demandas normales. El restablecimiento de la microcirculación deteriorada asegura la eliminación de productos inflamatorios y el suministro suficiente de oxígeno y de nutrientes. Como consecuencia de la disminución del edema y de la mayor eliminación

de los mediadores inflamatorios aparece un efecto analgésico y antiinflamatorio secundario. Los efectos de las enzimas sobre los factores que causan el dolor inflamatorio agudo se expresa en una analgesia cuya consecuencia es el alivio rápido de las molestias. <sup>(12,15, 24)</sup>

Las enzimas sustentan y aceleran el proceso inflamatorio natural sin dejar que éste se sustraiga al control. Influyen sobre todo el proceso inflamatorio al tiempo que mantienen los mecanismos endógenos de defensa y reparación. La rutina normaliza la excesiva permeabilidad vascular patológica sin inhibir el transporte de las sustancias defensivas propias del organismo, indispensables para la cicatrización. Esto contrarresta el riesgo de inflamación recurrente crónica, causa fundamental de las enfermedades degenerativas crónicas y autoinmunes. <sup>(12)</sup>

#### *2.2.3.2. Fibrinólisis, reducción de la viscosidad sanguínea y mejoría de la circulación.*

En la década de 1950 se utilizaron la quimiotripsina y la tripsina como método experimental para el tratamiento de embolias, estudiando así su efecto sobre el proceso de coagulación. Por otra parte, la coagulación es

responsable de impedir las hemorragias debido a traumatismos u otros factores, mediante la formación inicial de un trombo aglutinante y su consolidación posterior a través de la deposición de fibrina. Sin embargo, su misión consiste también en asegurar la demarcación de las inflamaciones agudas y el edema traumático causados por obstrucción intravascular y deposición extravascular de fibrina sean sólo temporales. El sistema fibrinolítico degrada los productos de coagulación y la fibrina, que también se está formando constantemente en pequeñas cantidades en condiciones normales. Este sistema regulador desempeña también un papel adicional en el mantenimiento de la integridad de los recubrimientos serosos y de la permeabilidad de los sistemas ductales. <sup>(12)</sup>

La coagulación y la fibrinólisis forman un equilibrio en el que participan las plaquetas sanguíneas, las paredes vasculares y una serie de proteínas especiales presentes en el plasma y en el líquido intersticial. La plasmina fibrinolíticamente activa se transforma bajo la influencia de activadores a partir de su precursor inactivo, el plasminógeno, que está unido a filamentos de fibrina en el momento de formarse el coágulo. Los activadores naturales del plasminógeno (lisoquinasa, uroquinasa) se identifican en varios tejidos donde se fijan predominantemente a las células. En determinadas condiciones, son liberados por el endotelio capilar y por los componentes celulares de la sangre. La plasmina activa, que se parece a la tripsina,

disocia la fibrina y el fibrinógeno por hidrólisis. Los productos solubles de la disociación inhiben la acción de la trombina y la formación de fibrina. Dado que los activadores del plasminógeno poseen una notable afinidad para la fibrina, la activación del sistema fibrinolítico actúa preferentemente sobre los coágulos existentes. <sup>(12)</sup>

La plasmina es controlada por una serie de inhibidores que, además de la  $\alpha$ 2-antiplasmina, incluyen la  $\alpha$ 1-antitripsina, la  $\alpha$ 2-macroglobulina así como la antitrombina III y el inactivador del complemento, C1. Las antiplasminas son degradadas en sus complejos de sustratos por el sistema fagocítico mononuclear. <sup>(12)</sup>

La viscosidad de la sangre depende del número de componentes corpusculares y de sus propiedades (flexibilidad, agregación, migración axial, rotación de membrana, etc...) y es también influida por la viscosidad del plasma y del suero. El componente más importante con respecto a las características de viscosidad del plasma es el fibrinógeno. La pérdida de sangre, el estasis del flujo biliar, la diabetes mellitus, las enfermedades malignas así como el proceso de envejecimiento natural incrementan la concentración de fibrinógeno y, por consiguiente, ejercen un efecto negativo sobre la viscosidad de la sangre. Por lo tanto, la degradación del fibrinógeno

desempeña un papel primordial en la mejoría de la macrocirculación y de la microcirculación del organismo. Se han realizado numerosas investigaciones para examinar el efecto de las enzimas sobre la actividad fibrinolítica con respecto a la formación de fibrina en trombosis inducidas; dichas investigaciones se han realizado tanto en modelos animales como in vitro. De este modo, se ha podido verificar otras muchas veces el efecto sinérgico de las mezclas de enzimas. <sup>(12)</sup>

Aunque el incremento de la “adhesividad sanguínea” observado en las enfermedades crónicas y malignas se había atribuido previamente de un modo exclusivo a la influencia de la fibrina, el descubrimiento de las llamadas moléculas de adhesión ha permitido considerar otro mecanismo posible. Estas estructuras glucoproteicas especiales se expresan sobre la superficie de las células sanguíneas y endoteliales y permiten el acoplamiento específico o la agregación intracelular. Aparentemente, la adhesión es sólo una de las funciones, y no la más importante, de esas moléculas inmunológicamente activas que se consideran actualmente como parte de la superfamilia de inmunoglobulina. <sup>(12)</sup>

La microcirculación es influida adicionalmente por la capacidad de las células sanguíneas para alterar su morfología. Los eritrocitos se ven forzados

a adaptar su forma con el fin de poder atravesar los capilares más diminutos. A medida que envejecen, pierden esta capacidad y, por consiguiente, inhiben o bloquean la perfusión capilar. <sup>(12)</sup>

Wobenzym<sup>®</sup> es capaz de limitar la formación de coágulos y acelera la fibrinólisis. Inhibe la agregación plaquetaria de forma reversible, influyen sobre las moléculas de adhesión e incrementan la capacidad de los eritrocitos para modificar su forma. Al reducir la viscosidad de la sangre, Wobenzym<sup>®</sup> contribuye a mejorar la perfusión y a suministrar oxígeno a los tejidos. Y también ejerce una acción fibrinolítica en la absorción de hematomas. Tras la administración de Wobenzym<sup>®</sup>, las características de fluidez de la sangre nativa y el hematocrito del 45% de la sangre entera mejoran significativamente bajo las reducidas fuerzas de cizallamiento generadas por el tratamiento con este preparado. La viscosidad del suero y del plasma así como la agregación de los eritrocitos, mejoran con respecto al estado inicial después de la administración de Wobenzym<sup>®</sup> durante sólo 7 días. Al cabo de 2 semanas de administración de Wobenzym<sup>®</sup> se observa también una ductilidad significativa superior de los eritrocitos. <sup>(12,25)</sup>

Luego de todo lo anteriormente expuesto podemos resumir que el Wobenzym<sup>®</sup> actúa degradando las proteínas plasmáticas, facilitando su

eliminación a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático; degrada y elimina el manto de fibrina, limita la formación de coágulos y acelera la fibrinólisis; inhibe la agregación plaquetaria y reduce la viscosidad de la sangre; tiene acción fibrinolítica en la absorción de hematomas; actúa sobre los mediadores de la inflamación como lo es la bradiquinina, la cual es despolimerizada y eliminada; gracias a la papaína actúa sobre el Factor de Necrosis Tumoral (FNT) y el catabolismo de los inmunocomplejos; gracias a la rutina contrarresta la síntesis de prostaglandinas, actuando sobre la vía de la ciclooxigenasa e inhibiendo los radicales libres de oxígeno, normalizando la excesiva permeabilidad vascular patológica.

#### 2.2.4.- CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Debido a que se puede esperar una actividad fibrinolítica del preparado enzimático, es recomendable tener precaución en pacientes con tratamiento anticoagulante. En general se recomienda que todas las personas alérgicas, y en particular las alérgicas a las albúminas prescindan de la ingestión de preparados enzimáticos. Antes de las intervenciones quirúrgicas en las que se prevea una pérdida importante de sangre se recomienda suspender la administración de preparados enzimáticos con 24 horas de anticipación en

aquellos pacientes que lo utilicen como terapia fibrinolítica y/o trombolítica de rutina. Está contraindicado en personas con insuficiencia renal y/o hepática avanzadas y pueden potenciar la acción de los fármacos antiagregantes plaquetarios. <sup>(1,24)</sup>

#### 2.2.5.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Hasta la fecha no se han demostrado efectos teratogénicos ni embriotóxicos de Wobenzym<sup>®</sup>. Como todo medicamento, su uso durante el embarazo y la lactancia queda bajo estricta responsabilidad del médico. No se ha establecido su seguridad en menores de edad. En caso de que se considere necesario utilizarlo en este grupo de pacientes, valorar beneficios. <sup>(24)</sup>

En los estudios realizados no se han encontrado efectos carcinogénicos, mutagénicos, teratogénicos ni sobre la fertilidad atribuibles al uso de Wobenzym<sup>®</sup>. Las concentraciones bajas de los componentes activos carecen de efectos teratogénicos. En ratas que recibieron dosis elevadas se observó un retraso de la osificación fetal. <sup>(12)</sup>

#### 2.2.6.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Muy rara vez se han presentado reacciones de tipo alérgico, que desaparecen al suspender el tratamiento. En algunos pacientes se ha reportado un incremento de la sintomatología al inicio del tratamiento, situación que debe ser interpretada como positiva y no suspender por ningún motivo la administración de Wobenzym<sup>®</sup>. En casos aislados se ha reportado que Wobenzym<sup>®</sup> puede causar un cambio en el olor, color y/o la consistencia de las heces. El uso repetido de Wobenzym<sup>®</sup> a altas dosis ha provocado, en muy pocos pacientes, ligera sedación, hiporexia y ligera pérdida de peso. <sup>(26)</sup>

#### 2.2.7.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

No se han descrito observaciones clínicas de interacción de Wobenzym<sup>®</sup> con otros medicamentos que justifiquen la exploración a nivel experimental. Sin embargo, en los pacientes bajo terapia con anticoagulantes debe ser justificada la seguridad del Wobenzym<sup>®</sup>. <sup>(27)</sup>

#### 2.2.8.- ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

El uso de Wobenzym<sup>®</sup> puede aumentar el tiempo de protrombina (PT) y el tiempo parcial de tromboplastina (PTT) en pacientes con síndrome posttrombótico, en tratamiento prolongado. Algunos estudios han descrito que el uso de Wobenzym<sup>®</sup> puede disminuir la viscosidad sanguínea y la agregación de eritrocitos en algunos pacientes. <sup>(18)</sup>

#### 2.2.9.- TOXICOLOGÍA:

Wobenzym<sup>®</sup> ha sido objeto de un gran número de estudios sobre su toxicidad y los resultados son los siguientes: no se ha podido determinar la dosis letal media (DL<sub>50</sub>) administrando Wobenzym<sup>®</sup> por vía oral, incluyendo la dosis de 15 g/kg de peso (que representa la administración de 3,750 grageas en una sola toma). La administración de Wobenzym<sup>®</sup> a largo plazo a dosis sugeridas no se ha manifestado en signos o síntomas de toxicidad. La administración única, repetida a largo plazo no causa signos graves de toxicidad. <sup>(12,27)</sup>

### 2.3.- WOBENZYM® Y CIRUGÍA BUCAL.

Los traumatismos e intervenciones quirúrgicas dan a lugar a la aparición de reacciones inflamatorias. Con frecuencia existen ya edemas, hematomas y reacciones inflamatorias debidas a enfermedades o a lesiones previas a la realización de la necesaria intervención quirúrgica. Estos factores dificultan el procedimiento y aumentan el riesgo de complicaciones y trastornos de la cicatrización. Las reacciones tisulares que aparecen en el postoperatorio comportan también un mayor riesgo para el paciente. Las reacciones tisulares exageradas con edema masivo e inflamación retardan la cicatrización y facilitan, con la limitación de movimientos del paciente recién operado, la aparición de complicaciones por coágulos. Por lo tanto el tratamiento de los traumatismos y en el postoperatorio inmediato es importante aplicar medidas antiedematosas, antiinflamatorias y fibrinolíticas. El tratamiento debería acompañarse de los menores efectos secundarios posibles y estimular los mecanismos curativos naturales del organismo. <sup>(1)</sup>

Los traumatismos más habituales se limitan generalmente a las partes blandas. Con frecuencia los pacientes se tratan a sí mismos. El que un tratamiento sea inocuo y carezca de efectos secundarios es particularmente importante en el campo de la automedicación. Las enzimas proteolíticas

cumplen este requisito. Disminuye la viscosidad de la sangre, mejoran la circulación sanguínea, estimulan la reabsorción de los hematomas y reducen el edema, interfiriendo positivamente en el sistema inmunitario y el proceso de regeneración. Con los preparados enzimáticos de combinación se acelera considerablemente la resorción de hematomas. <sup>(1)</sup>

Vinzenz examinó la utilidad terapéutica de Wobenzym<sup>®</sup> en un estudio doble ciego, aleatorio, controlado con placebo. Prescribió a 36 pacientes 10 comprimidos de Wobenzym<sup>®</sup> dos veces al día, dos días antes de la intervención quirúrgica, durante los 7 días posteriores a la intervención. En base a un régimen similar, los 44 pacientes del grupo control recibieron placebo. Ninguno de los pacientes había recibido ningún otro tratamiento preoperatorio con otros fármacos antiinflamatorios. Se realizaron exploraciones de control en dos días de la fase postoperatoria e inmediatamente antes de la intervención así como en los días primero, tercero, quinto y séptimo del postoperatorio. Para efectuar una evaluación clínica, Vinzenz determinó la distancia entre el borde de los incisivos con la boca abierta, la desviación de la línea media con la boca abierta al máximo, el espesor del colgajo mucoperiosteico, así como los parámetros de laboratorio proteína C reactiva, VSG, leucocitos y los parámetros generales de inflamación. Los datos de laboratorio específicos para la inflamación revelaron resultados superiores en el grupo tratado con el preparado. Las

diferencias entre ambos grupos fueron significativas con respecto a la proteína C reactiva. La  $\alpha$ 1- antitripsina y la velocidad de sedimentación globular. Cabe demostrar el rápido descenso de la velocidad de sedimentación eritrocitaria, así como la rápida disminución del nivel de la proteína C reactiva. Además demostró que la distancia entre los incisivos mejoró con gran rapidez en el grupo tratado con Wobenzym<sup>®</sup>. Esta diferencia era estadísticamente significativa ya el día 1 después de la intervención quirúrgica. La desviación con respecto a la línea media se normalizó en el grupo de Wobenzym<sup>®</sup> con mayor rapidez. En el día 7 del postoperatorio, la distancia entre los bordes de los incisivos y la desviación respecto a la línea media en el grupo de Wobenzym<sup>®</sup> era mejor que en el grupo de placebo y la diferencia fue estadísticamente significativa. Así mismo, el grosor del colgajo mucoperióstico, que refleja el tamaño del edema postoperatorio, disminuyó en el grupo de Wobenzym<sup>®</sup> con mucha mayor rapidez que en el grupo del placebo. Esta diferencia ya era estadísticamente significativa en el primer día postoperatorio. Los trastornos en la deglución y la presencia de adenopatías palpables y/o dolorosas disminuyeron mucho más rápidamente en el grupo que recibió Wobenzym<sup>®</sup> que en el grupo placebo. Los cambios en el estado general de salud y todas las variables objetivas de la cicatrización de las heridas, evidenciaron la clara superioridad del tratamiento con Wobenzym<sup>®</sup>. (12,25,28)

#### IV. OBJETIVOS

##### i.- OBJETIVO GENERAL.

Demostrar a través de evaluaciones clínicas la eficacia de la acción del Wobenzym® en el post-operatorio de pacientes sometidos a odontectomía de terceros molares retenidos.

##### ii.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Reconocer clínicamente el efecto del uso de Wobenzym® para aminorar o reducir la inflamación post-odontectomía de terceros molares retenidos.
2. Identificar los efectos secundarios que pueden causar el uso de Wobenzym® post-odontectomía de terceros molares retenidos.

## V. MATERIALES Y METODOS.

El presente estudio se realizó en pacientes que tenían indicación de extracción de terceros molares y se evaluó el efecto antiinflamatorio del Wobenzym<sup>®</sup> por vía oral, administrado posterior a la odontectomía de terceros molares retenidos. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, grupo A y Grupo B para la asignación del tratamiento. Dicha asignación se realizó por un método de selección aleatorio, es decir fueron escogidos al azar. Los pacientes del grupo A recibieron dos comprimidos de Wobenzym<sup>®</sup> 230mg/50mg. por vía oral cada 8 horas durante 5 días. Debido a que el dolor es un síntoma frecuente en este tipo de procedimientos quirúrgicos y las dosis de administración del Wobenzym<sup>®</sup> no lo atenúa por completo, se le administró a los pacientes una tableta de Acuten<sup>®</sup> (Acetaminofén 500mg. más codeína 25 mg.) por vía oral cada 6 horas, durante tres días. Y simultáneamente una cápsula de Amoxicilina de 500mg. cada 8 horas durante 7 días.

Los pacientes del grupo B sólo recibieron una tableta de Acuten<sup>®</sup> (Acetaminofén 500 mg. más codeína 25 mg.) vía oral cada 6 horas, durante tres días, y una cápsula de Amoxicilina de 500 mg. cada 8 horas por 7 días.

No se les administrará a estos pacientes ningún medicamento con efecto antiinflamatorio.

Los pacientes fueron evaluados a las 0 (antes de la intervención quirúrgica) y a las 48 y 72 horas posteriores a la odontectomía de los terceros molares retenidos para realizar los controles respectivos del estudio, y a los siete días para retiro de puntos, aunque este control no fue utilizado para los fines de esta investigación.

El Wobenzym<sup>®</sup> fue donado por el Laboratorio **Mucos de Venezuela S.A.**, mientras que el Acuten<sup>®</sup> fue gentilmente donado por Laboratorio **Farma S.A.** La Amoxicilina fue adquirida por cada uno de los pacientes sometidos al estudio.

*1. Lugar de la investigación:*

Post-grado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela.

## *2. Tamaño de la muestra:*

Se seleccionó una muestra experimental incidental durante siete meses, de 40 pacientes de la Sala Clínica del Post-grado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la UCV, que asistieron entre el mes de Octubre de 2002 y Abril de 2003; los cuales fueron divididos en dos grupos de 20 pacientes cada uno. Al Grupo A se les administró Wobenzym<sup>®</sup> y al Grupo B no se les administró Wobenzym<sup>®</sup> ni ningún otro antiinflamatorio. Todos los pacientes del estudio cumplieron con los criterios de definición de la muestra.

## *3. Definición de la población:*

Se seleccionó un total de 40 pacientes, de los que asistieron a la Sala Clínica del Postgrado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología, UCV durante los meses de Octubre 2002 a Abril de 2003, los cuales debieron cumplir con una serie de requisitos para su selección. Para ser incluidos los pacientes se enmarcaron dentro de los criterios que se mencionan a continuación:

i.- Criterios de inclusión.

- Pacientes de sexo masculino o femenino entre los 16 y 30 años.
- Necesidad de extracción de terceros molares retenidos con osteotomía y odontosección en un mismo tiempo quirúrgico.
- Pacientes que no padezcan de ninguna alteración ni enfermedad sistémica que afecte su estado inmunológico.
- Firma de consentimiento escrito por el paciente o por el representante en caso de ser éste menor de edad.

ii.- Criterios de exclusión.

- Historia de alergia a albúminas, proteínas, acetaminofen o codeína, penicilina y enzimas naturales (papaína, bromelina, tripsina o quimiotripsina).
- Tratamiento concomitante con AINES o esteroides. (Pacientes con artritis reumatoidea, psoriasis o alguna colagenosis).
- Pacientes con trastornos en la coagulación congénitos o adquiridos.
- Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.
- Pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes.
- Dependencia a medicamentos o drogas.
- Pacientes embarazadas.

- Enfermedades neoplásicas o patológicas que por su severidad puedan interferir con la interpretación de los datos.
- Enfermedades infecciosas odontológicas (pericoronaritis).

iii.- Criterios para excluir los pacientes ya incluidos con tratamiento iniciado.

- Pacientes que no cumplan con la asistencia a todos los controles.
- Pacientes que presenten reacciones adversas a cualquiera de los medicamentos que se administraron en el estudio, estos serán analizados en cuanto a seguridad más no en cuanto a efectividad del tratamiento. No serán sustituidos para impedir sesgos en la evaluación final de seguridad y no subestimar la seguridad o efectos adversos.
- Pacientes que no cumplan con el tratamiento en forma indicada, en caso de no tomar la medicación el paciente deberá salir del estudio, a menos que las causa de no tomarlo sean las reacciones adversas.

#### *4. Medidas a tomar durante la investigación.*

Para su selección el paciente llenó un cuestionario sobre sus antecedentes personales donde se incluían los criterios de selección y de exclusión, a la vez firmaron el consentimiento escrito para ser incluidos en el estudio. (Anexo 1). El paciente que cumplió con los criterios de inclusión debía presentar para el control 0 los respectivos exámenes de laboratorio (rutina quirúrgica) y radiografía panorámica dental sinusal.

La rutina quirúrgica consta de los siguientes exámenes de laboratorio:

- 1.- Hematología completa.
- 2.- Plaquetas.
- 3.- Tiempo de Protrombina (PT)
- 4.- Tiempo Parcial de Tomboplastina (PTT).
- 5.- Glicemia en ayunas.
- 6.- V.D.R.L.

Cada paciente se sometió a tres controles que se registraron en las planillas control de visitas. (Anexo 2)

### **DÍA 1 (A LAS O HORAS):**

- Evaluación clínica: Se llenó la historia clínica del Servicio de Cirugía Bucal y se evaluaron los exámenes de laboratorio y radiografía panorámica dental-sinusal. (Anexo 3)
- Foto a color, tomada con el paciente colocado de frente en el cefalostato, el cual nos permitió reproducir la misma posición en las próximas fotografías a través de la colocación de las guías auditivas. La cámara se ubicó a la altura de la cara del paciente, en un trípode a una distancia de un metro.
- Mediciones objetivas de control. Se realizaron dos mediciones directas en milímetros donde se utilizaron los siguientes puntos de referencia: A: se tomó la distancia ángulo externo del ojo-ángulo gonial. B: la

segunda medición se realizó tomando como referencia la zona inferior de implantación del pabellón auricular al borde inferior del ala de la nariz, denominada línea tragus, estas mediciones se realizaron con una cinta métrica.

- Intervención quirúrgica. (Todos los cirujanos que realizaron las intervenciones fueron residentes de segundo año del Postgrado). Las características de la cirugía fueron anotadas en la hoja que debía ser llenada por el cirujano. (Anexo 4)
- Prescripción de los medicamentos de acuerdo al protocolo. Se le entrega cada paciente sus respectivas indicaciones postoperatorias por escrito y una hoja de diario de tratamiento donde tenían que registrar la hora y la cantidad de medicamentos ingeridos. (Anexo 5)

### **CONTROL DÍA 2 (A LAS 48 HORAS):**

- Fotografía a color, tomada con el paciente sentado de frente en el cefalostato.
- Mediciones objetivas del control.
- Observación intrabucal del grado de eritema en la zona de la cirugía.
- Cuantificar si el paciente cumplió con el tratamiento mediante la utilización de una tabla recordatorio que se le suministrará al paciente el día 1 (Control 0)
- Evaluación de los efectos adversos.

### **CONTROL DÍA 3 (A LAS 72 HORAS):**

- Fotografía a color, tomada con el paciente sentado de frente en el cefalostato.
- Mediciones objetivas de control.
- Observación intrabucal del grado de eritema en la zona de la cirugía.
- Cuantificar si el paciente cumplió con el tratamiento mediante la utilización de la tabla recordatorio.

- Evaluación de los efectos adversos.

##### 5. Metodología de evaluación.

- a) **EDEMA:** Para medir el edema fueron utilizados dos métodos, uno directo y otro computarizado. En el método directo se utilizó una cinta métrica milimetrada, para observar de esta forma las diferencias existentes en milímetros, entre los diferentes controles del paciente, a las 0, 48 y 72 horas. En el método computarizado se utilizó una foto a color tomada con cámara digital (Cámara digital SONY modelo DSC-F505V) sobre la cual se realizó la evaluación del área de la inflamación, para lograr evaluar el lado donde se encontró el edema y el grado de aumento del mismo. Para ello se dibujó sobre cada una de las fotos una línea, la cual siguió el contorno del tercio medio e inferior del paciente por medio del programa Adobe Photoshop 7.0<sup>®</sup>, en el cual se marcó una serie de puntos a los cuales se les determinó sus coordenadas en los planos de los ejes X e Y, posteriormente se realizó la superposición de las fotos de los controles 0, 48 y 72 horas, esta superposición de las fotos nos permitió observar el área de la inflamación. A cada una de las líneas de las fotos de los controles se les asignó una letra, el control 0 es la letra A, el control de 48 horas es

la letra B y el control de las 72 horas es la letra C; al trasladar los datos obtenidos de cada uno de los puntos que conforman las líneas del contorno de la cara del paciente en cada uno de los controles, al programa Modelo Facultad de Odontología U.C.V. elaborado en el programa Excel de Microsoft Office 2000 en Español<sup>®</sup>, (Anexo 6) el cual nos permitió evaluar el grado de edema a las 48 y 72 horas. Además se tomaron valores de las mediciones directas para calcular las diferencias en milímetros entre los diferentes controles 0, 48 y 72 horas.<sup>(25)</sup>

## 8. MÉTODO ESTADÍSTICO:

Los resultados fueron expresados como el promedio  $\pm$  el error estándar de la media ( $X \pm ESM$ ), la diferencia estadística entre los grupos A y B fue analizada mediante la t de student, de dos colas para muestras no pareadas utilizando el programa Microsoft Excel 2000<sup>®</sup> (para Windows), los valores de  $P < 0,05$  fueron considerados estadísticamente significativos.

## VI. RESULTADOS

Una vez seleccionados los pacientes de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, se sometieron al estudio. El número total de pacientes reclutados fue de 42, de los cuales 2 fueron excluidos por no asistir el día pautado para la intervención quirúrgica y 2 por no asistir el primer día del control postoperatorio a las 48 horas, quedando un total de 38 pacientes, divididos en dos grupos, grupo "A" el cual recibió el antiinflamatorio Wobenzym® y grupo "B" el cual no recibió el antiinflamatorio. Posterior a la primera evaluación (antes de la intervención quirúrgica) o control 0 horas, se les practicó la odontectomía de los terceros molares retenidos. Posteriormente a las 48 horas se realizó la segunda evaluación o control 48 horas, donde se verificó que los pacientes cumplieran con el tratamiento y evaluar cualquier efecto adverso, además de las mediciones correspondientes al control, y el control de las 72 horas se repitió el mismo procedimiento.

El grupo A presentó un promedio de edad de 19.6 años y una distribución por sexo de 8 mujeres y 11 hombres. El grupo B presentó un promedio de edad de 21.3 años y una distribución por sexo de 13 mujeres y 6 hombres

como se muestra en el grafico 1. Los valores de los exámenes de sangre de todos los pacientes estuvieron dentro de los límites normales.

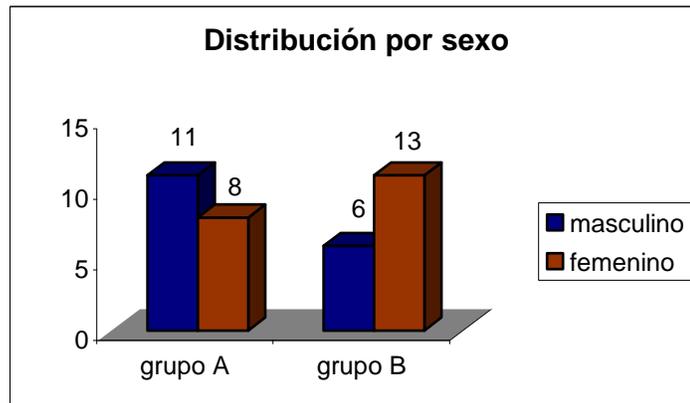


Grafico 1 Distribución por sexo de los grupos A y B

Posteriormente se calculó el número de pacientes que presentaron efectos adversos que fueron un total de 2, uno de cada grupo, los cuales fueron excluidos de los cálculos de la efectividad del tratamiento, debido a la poca garantía de cumplimiento con el tratamiento indicado (los efectos adversos que se presentaron fueron náuseas y vómitos). Quedando un total de 36 pacientes en el cálculo de la efectividad del medicamento, 18 pacientes en el grupo A y 18 pacientes en el grupo B. Los datos de los pacientes y promedios  $\pm$  ESM se muestran en el anexo 7.

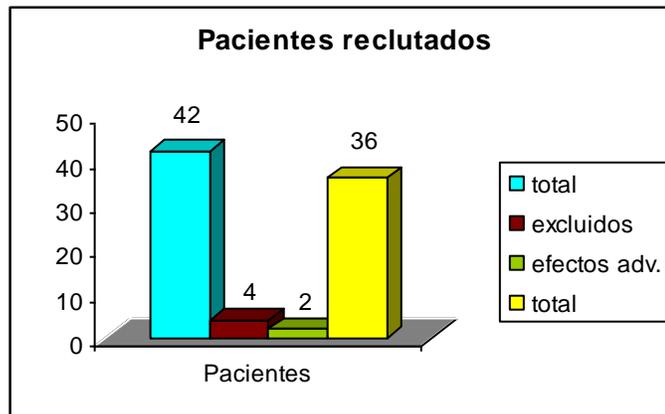


Gráfico 2: Total pacientes reclutados, efectos adversos (Efectos adv.)

A los pacientes se les realizaron las siguientes evaluaciones: distancia ángulo externo del ojo – ángulo gonial, zona inferior de implantación del pabellón auricular al borde inferior del ala de la nariz, denominada línea tragus y área de inflamación derecha e izquierda.

Se aplicó la prueba t-studet, de dos colas para muestras no pareadas a los datos obtenidos y así comparar los grupos A y B en los distintos controles (0,48 y 72 horas). Todos los valores menores de 0.05 indicaron ser estadísticamente significativos.

## ANGULO EXTERNO DEL OJO Y ANGULO GONIAL (A/G)

Al observar los resultados a las 0,48 y 72 horas que se muestran en la tabla I y el gráfico 3, posterior a la intervención en las mediciones del ángulo externo del ojo - ángulo gonial, se demuestra que el grupo A al que se le suministró el antiinflamatorio Wobenzym® y el grupo B al cual no se le administró antiinflamatorio no presentan diferencias estadísticamente significativas, en el control 0 ( $P= 0,159$ ), el control 48 horas ( $P= 0,120$ ) y el control 72 horas ( $P= 0,668$ ).

<b>A/G</b>		
	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>
<b>Control 0</b>	100,83	104,72
<b>Control 48</b>	112,11	116,17
<b>Control 72</b>	107,61	108,89

Tabla I. Muestra los promedios de las distancias en mm. de la distancia ángulo externo del ojo y el ángulo gonial entre los diferentes controles y grupos

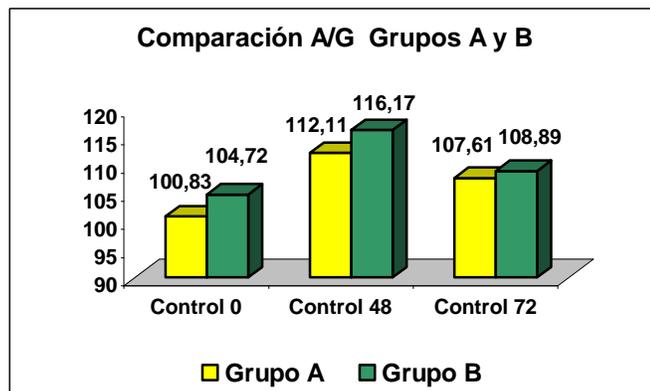


Gráfico 3: Comparación de la distancia ángulo externo del ojo – ángulo gonial en cada uno de los controles de los grupos A y B.

## TRAGUS

Al observar los resultados a las 0, 48 y 72 horas que se muestran en la tabla II y el gráfico 4, posterior a la intervención, en relación a la medición que se realizó tomando como referencia la zona inferior de implantación del pabellón auricular y borde inferior del ala de la nariz, se demuestra que al grupo que se administró Wobenzym® como antiinflamatorio, el Grupo A y el grupo al que no se le administró antiinflamatorio, Grupo B no presentan diferencias estadísticamente significativa, en el control 0 ( $P= 0,510$ ) el control 48 horas ( $P= 0,881$ ) y el control 72 horas ( $P= 0,337$ ).

<b>TRAGUS</b>		
	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>
<b>Control 0</b>	109,28	110,89
<b>Control 48</b>	115,72	116,11
<b>Control 72</b>	111,83	114,11

Tabla II: Muestra los promedios de las distancias en mm. de la distancia entre la zona inferior de implantación del pabellón auricular y el borde inferior del ala de la nariz, entre los diferentes controles y grupos.

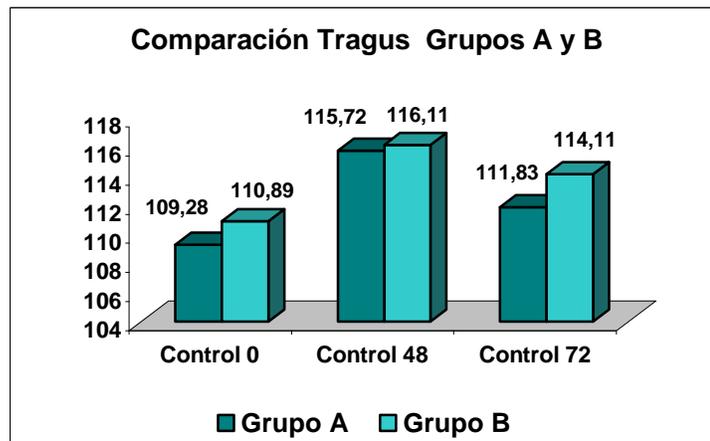


Gráfico 4: Comparación de la distancia Tragus en cada uno de los controles, de los grupos A y B.

## AREA DE INFLAMACIÓN

### 1.- LADO DERECHO.

Podemos observar los resultados del cálculo del área entre las líneas del control 0 y 48 horas y el área entre las líneas del control 0 horas y el control 72 horas que se muestran en la tabla III y el gráfico 5, datos que se obtuvieron de las coordenadas de los puntos ubicados en las líneas del contorno de la cara de los pacientes como se ejemplifica en las fotos (Figura 9, 10 y 11) de los diferentes controles, en las cuales se muestra el área de inflamación de los controles 48 y 72 horas. Estos datos que se obtuvieron por medio de las coordenadas de los puntos que conforman las líneas, se introdujeron en el Programa Modelo Facultad de Odontología U.C.V. elaborado en el programa Excel Microsoft Office 2000 en Español<sup>®</sup> para obtener el área en  $\text{cm}^2$ , de cada uno de los controles postquirúrgicos.

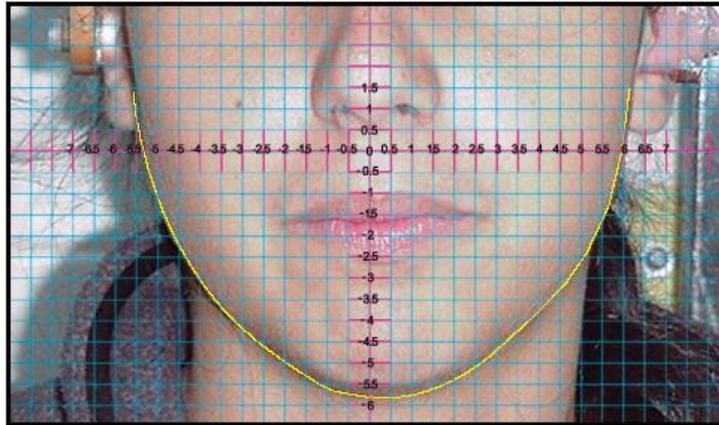


Fig. 9: Se muestra una foto con el contorno del paciente en el preoperatorio o control 0 horas, demarcado con la línea de color amarillo (línea A).

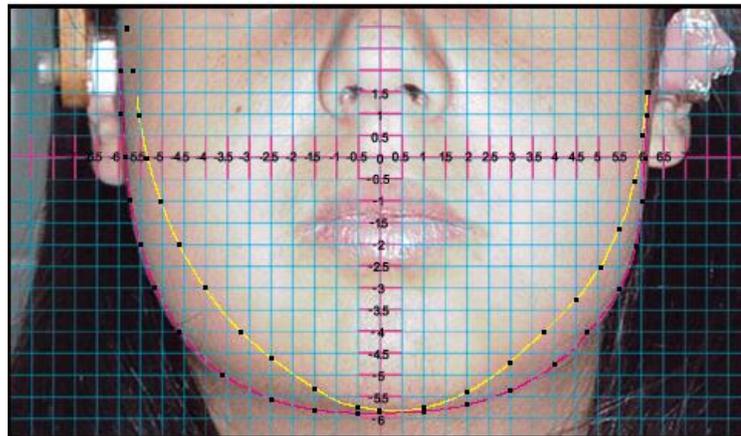


Fig. 10: Se muestra foto con el contorno del paciente en el postoperatorio o control 48 horas, demarcado con una línea de color rojo (línea B) en el área de inflamación y superpuesta sobre esta foto se observa la línea del contorno 0.

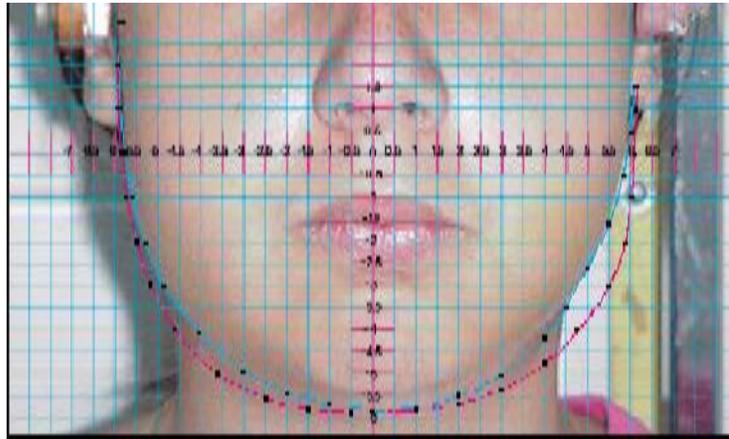


Fig. 11: Se muestra una foto con el contorno del paciente en el postoperatorio o control 72 horas, demarcado con una línea de color azul (línea C) donde se observa el grado de desinflamación del paciente y superpuesta sobre esta foto se observa la línea B del control 48 horas.

<b>AREA DE INFLAM. DER.</b>		
	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>
<b>Control 0</b>	-	-
<b>Control 48</b>	1,07	2,24
<b>Control 72</b>	1,07	2,39

Tabla III: Muestra de los promedios de las áreas de inflamación en  $\text{cm}^2$  del lado derecho, obtenidas por el programa en los diferentes controles y grupos.

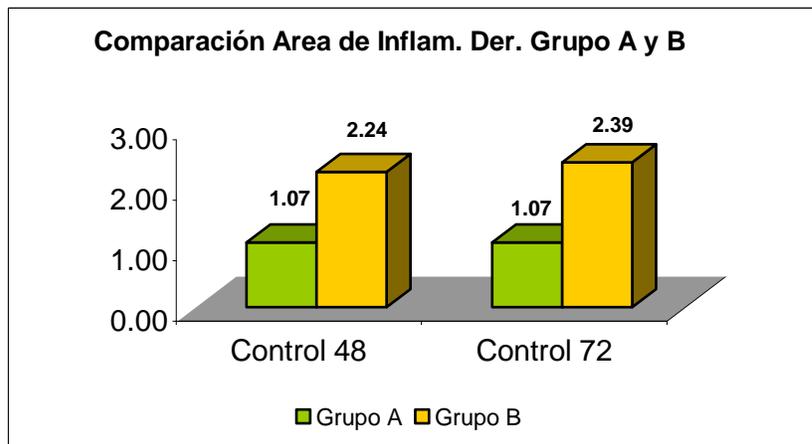


Grafico 5: Comparación del área de inflamación del lado derecho, en cada uno de los controles, de los grupos A y B.

Con estos resultados obtenidos podemos demostrar que el grupo A frente al grupo B o control presenta un efecto antiinflamatorio mayor en el control de las 48 horas ( $P= 0.005$ ), lo que evidencia que existe una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que se le administró Wobenzym<sup>®</sup> en comparación con el grupo al cual no se le administró el antiinflamatorio. También podemos demostrar que se mantiene la tendencia a las 72 horas ( $P= 0,008$ ), lo que indica que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos.

## 2.- LADO IZQUIERDO.

Al observar los resultados del cálculo del área entre las líneas del control 0 horas y 48 horas y el área entre las líneas del control 0 horas y 72 horas que se muestran en la tabla IV y en el gráfico 6, datos que se obtuvieron de las coordenadas de los puntos ubicados en las líneas del contorno de la cara del paciente como se muestra en las fotos (Figura 9, 10 y 11), los cuales se introdujeron en el programa para obtener el área de cada uno de los controles postquirúrgicos podemos demostrar que el grupo al cual se le administró Wobenzym<sup>®</sup> presentó un efecto antiinflamatorio mayor en el control de las 48 horas en relación al grupo que no se le administró antiinflamatorios ( $P= 0,002$ ), siendo la diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos. A las 72 horas se mantiene la tendencia antiinflamatoria ( $P= 0,038$ ), lo que indica que existe una diferencia estadísticamente significativa.

AREA DE INFLAM. IZQ.		
	Grupo A	Grupo B
Control 0	-	-
Control 48	1,12	2,12
Control 72	0,93	1,81

Tabla IV: Muestra de los promedios de las áreas de inflamación del lado izquierdo, obtenidas por el programa en los diferentes controles y grupos.

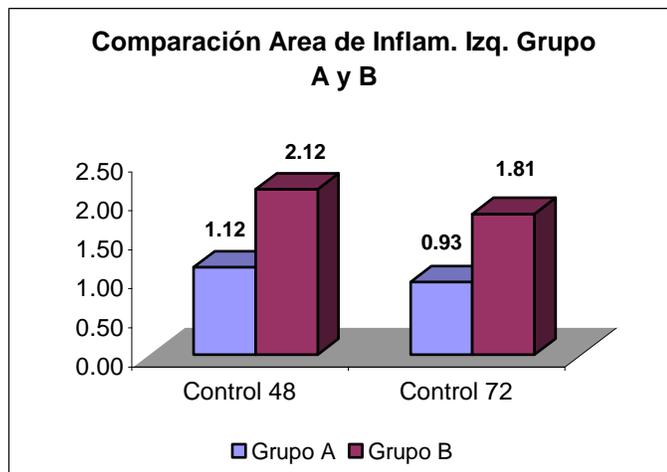


Grafico 6: Comparación áreas de inflamación del lado izquierdo, en cada uno de los controles, de los grupos A y B.

## AREA DE INFLAMACIÓN TOTAL

Al observar los resultados obtenidos de la suma de las áreas del lado derecho e izquierdo por paciente y compararlas entre los dos grupos y a su vez entre cada uno de los controles 48 horas y 72 horas (Tabla V y Gráfico 7) podemos demostrar que el grupo A frente al grupo B presenta un efecto antiinflamatorio mayor en el control de las 48 horas ( $P= 0,001$ ), lo que demuestra que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos. A las 72 horas se mantiene la tendencia en relación con el área de inflamación ( $P= 0,0014$ ), lo que demuestra que existe una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo al cual se le administró Wobenzym<sup>®</sup> y al que no se le administró ningún medicamento con efecto antiinflamatorio.

AREA TOTAL DE INFL.		
	Grupo A	Grupo B
Control 0	-	-
Control 48	2,31	4,36
Control 72	2,01	4,04

Tabla V: Muestra los promedios de la inflamación total en  $\text{cm}^2$  de cada grupo en el control correspondiente.

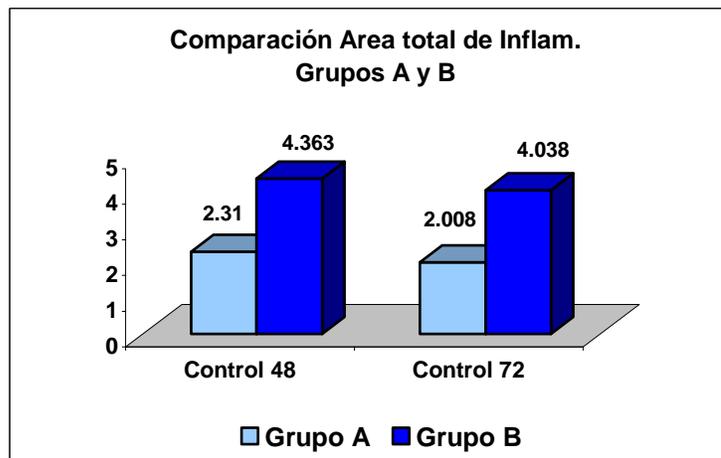


Gráfico 7 Comparación de áreas de inflamación total en cm<sup>2</sup> del grupo A con el grupo B, en el control 48 horas y 72 horas.

## VII. DISCUSIÓN.

Es inevitable el hecho que, posterior a cualquier procedimiento quirúrgico, en especial en el área de Cirugía Buco Maxilofacial, se produzcan una serie de efectos, incluyendo dolor, edema extrabucal y trismus. Las manifestaciones postoperatorias dependen de una serie de factores fundamentalmente relacionados a la dificultad del procedimiento quirúrgico, ya sea por la edad del paciente, sexo y experiencia del cirujano. Debido a esto, se han utilizado diversos medicamentos antiinflamatorios para poder minimizar o controlar esta situación, incluyendo enzimas proteolíticas, AINES y otros compuestos químicos tan buenos como los preparados esteroideos.

La literatura ha reportado diversos estudios para medir la inflamación extrabucal posterior a la odontectomía de terceros molares retenidos, como el realizado por Breytenbach, en el cual mediante un estudio controlado doble ciego, evaluando la eficacia y la tolerancia de ciertas drogas antiinflamatorias sobre el edema postoperatorio después de la odontectomía del tercer molar en una muestra de 600 pacientes, evaluó una serie de métodos para la medición del edema extrabucal que incluían: a) uso de calibreadores extrabucales, b) la utilización de hilo de sutura seda negra siguiendo el contorno externo mandibular desde la oreja del lado izquierdo

hasta la oreja del lado derecho, c) fotografías preoperatorias y postoperatorias de la cara del paciente tomadas a la misma distancia y en la misma posición y evaluadas bajo una rejilla cuadrangular, d) estereo-fotómetro de la cara del paciente lo cual es un método tridimensional que permitía a partir de dos fotografías pre y postoperatorias la obtención de dos líneas y la comparación de las mismas y, e) evaluación clínica del edema evaluando diariamente después de la intervención utilizando una escala que incluía valores del 0 al 3 de acuerdo a la severidad de la inflamación. Los resultados de este estudio demostraron que en todos los métodos utilizados, sí se podía evidenciar que existía inflamación, y que el método más efectivo era el del estereo-fotómetro. <sup>(31)</sup>

Sin embargo todos los métodos aplicados en el estudio anterior, podrían presentar modificaciones de los puntos de referencia por causa del dolor en los sitios de referencia, ya que son las zonas intervenidas quirúrgicamente, y por lo tanto se hace casi imposible obtener valores objetivos para medir la inflamación. Por esta razón de la inexactitud de los métodos clínicos para evaluar inflamación Cedeño, Ghanem, García-Arocha y col, desarrollaron una metodología completamente cuantitativa a través de un programa computarizado de manejo de imágenes, el cual denominaron Modelo Facultad de Odontología UCV, en el año 2002, y así obtener de manera más

confiable el área de inflamación, para así poder realizar una correcta evaluación de que tan efectivo era un medicamento antiinflamatorio.<sup>(29,30)</sup>

En nuestro estudio se pudo evidenciar, al igual que en los estudios de Cedeño y Ghanem, que las mediciones realizadas a través del método directo manual, durante los diferentes controles, son subjetivas porque aún teniendo referencias anatómicas precisas, es muy difícil realizar nuevamente la medición en el punto exacto durante los controles 48 y 72 horas, ya que el dolor que refiere el paciente al tratar de palpar el ángulo de la mandíbula o punto gonial durante el postoperatorio, o al colocar la regla milimetrada en el punto que se colocó en el control anterior, puede dar un margen de error que puede modificar los resultados definitivos del estudio, obteniendo posibles valores no reales.

En los resultados del cálculo del área de inflamación, utilizando el Método Modelo Facultad de Odontología U.C.V., se pudo evidenciar que el grupo A, al grupo al cual se le administró el Wobenzym<sup>®</sup>, como antiinflamatorio, tuvo un mejor efecto antiinflamatorio en relación con el grupo al que no se le administró antiinflamatorio, Grupo B. Esto demuestra que el Wobenzym<sup>®</sup> tiene un efecto importante como antiinflamatorio, al disminuir el grado de inflamación que presentaron los pacientes durante el postoperatorio de 48

( $P=0,001$ ) y 72 horas ( $P=0,0014$ ). Debemos destacar que el método computarizado tiene mayor objetividad que los métodos de mediciones manuales, al igual que todos los métodos descritos con anterioridad en la literatura.

Se pudo demostrar en este estudio que el Wobenzym<sup>®</sup> no produce efectos secundarios en los pacientes los cuales fue administrado, dado que los vómitos y náuseas presentadas por los pacientes excluidos de la investigación, se debieron a la administración del ACUTEN<sup>®</sup>, ya que éste está compuesto por codeína, la cual produce dichos trastornos gástricos. Cabe recordar que el Wobenzym<sup>®</sup> no se absorbe a nivel del estómago, sino a nivel del intestino. Ningún paciente del estudio manifestó cambios en el color, olor y consistencia de las heces. Sin embargo debido a que la muestra de 20 pacientes que usaron Wobenzym<sup>®</sup> es relativamente pequeña se recomienda que este trabajo sirva de estímulo para la realización de otros con una muestra mayor de pacientes.

## VIII. CONCLUSIONES

1.- En el presente trabajo se demostró el importante efecto antiinflamatorio que posee el Wobenzym<sup>®</sup> durante el post-operatorio de las 48 y 72 horas posteriores a la odontectomía de terceros molares retenidos, administrado por vía oral, 2 comprimidos cada 8 horas durante 5 días.

2.- El Wobenzym<sup>®</sup> no produce efectos secundarios en los pacientes a los cuales se les administró, dado que las reacciones adversas que presentaron los pacientes fueron náuseas y vómitos, producto de la ingesta de Acuten<sup>®</sup>, el cual contiene codeína y ésta produce trastornos gástricos.

3.- El Wobenzym<sup>®</sup> puede ser utilizado como una nueva alternativa terapéutica para los procesos inflamatorios y como terapia post-operatoria para los pacientes alérgicos a los AINEs.

4.- El Wobenzym<sup>®</sup> puede ser usado eficazmente como medicamento antiinflamatorio post-extracción de los terceros molares retenidos.

## IX.- REFERENCIAS.

1.- Von Wimpffen H. Enzimas. Sustancias del futuro. Refuerzo del sistema inmunitario con enzimoterapia. Edika Med, 1996.

2.- Bender A. Inflamación. Cátedra de Cirugía. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Córdoba. República Argentina. 2002. <http://www.eco.uncor.edu/docentes7bender7inflamac.htm>

3.- Mateos J. Inflamación Aguda. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Mayo 2002. <http://bio.hgy.es/inflamac/infla1/> (consultado 09/01/03).

4.-Contran R, Kumar V, Robbins S. Patología Estructural y Funcional. 6ª edición McGRAW-HILL.INTERAMERICANA. Madrid-España, 2000. (53-84).

5.- Guyton A, May J. Tratado de Fisiología Médica, 10ª Edición, McGraw-Hill-Interamericana, Madrid-España, 2001. (215,482-484).

6.- Kumar V, Contra R, Robbins S. Patología Humana. Sexta edición. MacGraw-Hill-Interamericana. Mexico D.F. 2000. (27-44).

7.- Marval E. Estudio de la hemostasia y trombosis, memoria. Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina, Escuela de Bioanálisis, Cátedra de Hematología. 1999. (14-22).

8.- Abbas A, Lichtman A, Pober J. Inmunología celular y molecular. Tercera edición, Mc Graw-Hill-Interamericana. España. 1999.

9.- Bravo M. López-Ortega A. Radicales libres e inflamación. Año 4, N-2, pp 31-40, 1998. (Pagina web), <http://pegasus.ucls.edu.ve/ccv/revista/actualizacion/Revista%20N6%20a%B1o4%20N2/REVSECC3.htm> (consultado 09/01/03).

10.- Mcphee S, Ganong W, Livigappa V, Lange J. Fisiopatología Médica, 2ª Edición, Editorial Manual Moderno, Mexico D.F. 2000.

11.- Wilhem V, Biehl B, Tuluweit K. Tratamiento de la inflamación de origen traumático. Edika Med, 1996.

12.- MUCOS de Venezuela. Enzimas por vía oral, Información básica y estudios clínicos, 1995.

13.- Wobenzym <http://www.vitamins-etc.com/product.asp?pid=404>  
(consultado 15/08/2003)

14.- Klaschka F. Nuevas perspectivas en la terapéutica antitumoral. Forum Medizin, 1996.

15.- Zöller B, Zöller, J. Tratamiento analgésico complementario en Odontología. Hipócrates Verlag Stuttgart, 1995.

16.- Ransberger K. Oral Enzyme  
Therapy. <http://www.boywobenzym.com/article.cfm?PID=1&AID=43>.

(consultado 15/08/2003)

17.- Magnes GD. Enzimas proteolíticas en la cirugía oral. J. AMER.dent.Ass  
1966; 72:1420-25.

18.- Metro PS, Horton RB. Plant enzymes in oral surgery. Oral Surg. 1965;  
19:309-16.

19.- Tassman GC, Zafran IN, Zayon GM. A double-blind crossover study of a  
plant proteolytic enzyme in oral surgery. J. dent. Med. 1965 ;20:51-54.

20.- Schneider P. Postoperative edema and its reduction by trypsin. J. Oral  
Surgery Anesthesia Hosp. dent. Serv. 1959;17:49-56.

21.- Wigand F, Messer E. Enzyme treatment for traumatic swelling in oral and  
maxillofacial surgery. Clin. Med. 1967; 29-32.

22.-Varney-Burch M. An evaluation of an oral anti-inflammatory enzyme in  
dental surgery. Dent. Mag. 1962; 2: 102-4.

23.- Feinman J, Sherman JM, McMillan D. Oral proteolytic enzymes (pancreatic) in traumatic dental surgery. N.Y. St. dent. J. 1967; 33: 336-41.

24.- Narhi IW, Rhode MF, Hunt P, Arakawa T. The limited proteolysis of tumor necrosis factor receptors in the generation of lymphokine-activated killer cell activity and proliferation of natural killer cells. J. Immunology. 1991; 146:669-77.

25.- Sistemic oral enzymes and surgery.  
<http://www.buywobenzym.com/book/chapter.cfm?PID=1&BookID=2&BookChapterID=22> (consultado 15/08/2003).

26.- Fujisaki S, Fujisaki Y, Yoshida JI, et al. Biochemical aspects of proteinase treatment on chronic inflammation. J. Otolaryngology. Japan. 1985; 88: 1061-66.

27.- Mucos de Venezuela. PLM latina. htm. Wobenzym®.

28.- Vinzenz KD. Tratamiento del edema en la cirugía dental con enzimas hidrolíticas. Cirugía dental. 1988.

29.- Cedeño, J. Estudio controlado del efecto de la bencidamida en el tratamiento de la inflamación posterior a la odontectomía del tercer molar. Trabajo especial de grado para optar al título de Especialista en Cirugía bucal. Facultad de Odontología. Universidad Central de Venezuela. Caracas, 2002.

30.- Ghanem, A. Estudio controlado sobre el efecto de la bencidamida vs. el diclofenac sódico en el tratamiento de la inflamación posterior a la odontectomía del tercer molar. Trabajo especial de grado para optar al título de Especialista en Cirugía Bucal. Facultad de Odontología. Universidad Central de Venezuela. Caracas, 2002.

31.- Breytenbach H.S. Objective measurement of post-operative swelling. Int. J.Oral surg. 1978; 7: 386-92.

## ANEXO 1

### “EFECTO DEL USO DEL WOBENZYM® COMO ANTIINFLAMATORIO POST- ODONTECTOMÍA DE TERCEROS MOLARES RETENIDOS”

#### CONSENTIMIENTO ESCRITO.

Investigador: Od. Vincenza Caico D.

Od. Sol Cristina Del Valle.

Yo, \_\_\_\_\_ C.I.  
\_\_\_\_\_, mayor de edad y domiciliado en  
\_\_\_\_\_, certifico que quiero participar  
voluntariamente y sin coacción alguna en el estudio clínico **“Efecto del uso  
del Wobenzym® como antiinflamatorio post-odontectomía de terceros  
molares retenidos”**.

He sido informado que el objetivo de este estudio es demostrar a través de evaluaciones clínicas la eficacia de la acción del Wobenzym® (medicamento aprobado en Venezuela como antiinflamatorio) en el post-operatorio tras la cirugía de cordales, operación que se efectuará en el Servicio del Post-grado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la U.C.V. Para ello, se me ha explicado que una vez que el examen odontológico certifique la necesidad de la extracción de las cordales y la realización previa de una panorámica dental-sinusal y exámenes de laboratorio (rutina quirúrgica) será sometido a dicha intervención. Se me

escogerá en forma aleatoria o al azar para pertenecer al grupo A o al grupo B de la investigación.

Inmediatamente a la extracción de las cordales se me administrará, dependiendo del grupo al cual pertenezca, 2 comprimidos de Wobenzym® por vía oral tres veces al día durante 5 días; además de 1 tableta de Acutén® cada 6 horas durante 2 ó 3 días y 1 tableta de Amoxicilina cada 8 horas durante 7 días.

Después de la extracción de las cordales deberé asistir a consulta en la Facultad de Odontología, Servicio de Cirugía Bucal, a las 48 y 72 horas para visitas de control y a los 7 días para el retiro de los puntos.

Por todo lo antes expuesto me comprometo a participar de forma voluntaria y responsable y a cumplir con todas las citas previstas para dicho estudio en pro de su exitosa realización y culminación.

Firma del Paciente \_\_\_\_\_

Firma del Investigador

\_\_\_\_\_

C.I. \_\_\_\_\_

C.I. \_\_\_\_\_.

En Caracas a los \_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ de 2002.

Hora: \_\_\_\_\_.



**EFECTO DEL USO DEL WOBENZYM® COMO ANTIINFLAMATORIO POST-  
ODONTECTOMÍA DE TERCEROS MOLARES RETENIDOS”**

Visita nº 2. Hora a las 48 horas.

Paciente N°

Fecha: / / .

Datos socio demográficos.

Iniciales \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_.

Dientes a extraer:            18        28        38        48.

**Edema (medición manual):**

Distancia ángulo externo ojo- ángulo gonial: \_\_\_\_\_ mm.

Distancia tragus a ala de la nariz: \_\_\_\_\_ mm.

**Edema (medición en imagen fotográfica computarizada).**

Derecho: \_\_\_\_\_ mm.

Izquierdo: \_\_\_\_\_ mm.

**Termometría boca:**

Temperatura boca: \_\_\_\_\_ °C.

**Eritema (observación directa intrabucal):**

Rosa pálido (normal)

Grado I

Rojo oscuro

Grado II

Rojo con petequias

Grado III.

**Eritema (medición por imagen fotográfica computarizada):**

Derecho \_\_\_\_\_

Izquierdo \_\_\_\_\_

**Grado de apertura bucal** \_\_\_\_\_ mm.

Firma del Investigador: \_\_\_\_\_.



### ANEXO 3

Universidad Central de Venezuela  
Facultad de Odontología  
Cátedra de Cirugía Estomatológica

#### HISTORIA CLINICA

Fecha: \_\_\_\_\_ Nº: \_\_\_\_\_

#### I. DATOS PERSONALES

Apellidos y nombre: \_\_\_\_\_  
Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Raza: \_\_\_\_\_ Edo. Civil: \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_  
Lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_  
Domicilio: \_\_\_\_\_ Telef: \_\_\_\_\_  
Referencia: \_\_\_\_\_  
Estudiante: \_\_\_\_\_

#### II. EXAMEN SUBJETIVO

Motivo de consulta: \_\_\_\_\_  
Curso de la enfermedad actual: \_\_\_\_\_  
Está tomando algún medicamento: \_\_\_\_\_ Cuál: \_\_\_\_\_  
Ha sido hospitalizado alguna vez: \_\_\_\_\_ Por qué: \_\_\_\_\_  
Ha sido intervenido quirúrgicamente: \_\_\_\_\_ Por qué: \_\_\_\_\_  
Fuma Ud.: \_\_\_\_\_ Cuantos cigarrillos: \_\_\_\_\_ Desde cuando: \_\_\_\_\_  
Toma Ud.: \_\_\_\_\_ Que cantidad: \_\_\_\_\_

#### III. ANTECEDENTES DEL PACIENTE

##### Cardiovasculares

Se cansa al subir escaleras: \_\_\_\_\_  
Ha presentado edema de los miembros inferiores: \_\_\_\_\_  
Ha sentido palpitaciones: \_\_\_\_\_ Dolores en el pecho: \_\_\_\_\_  
Ha sufrido algún infarto: \_\_\_\_\_ Cuándo: \_\_\_\_\_  
Ha sufrido o sufre Endocarditis Bacteriana: \_\_\_\_\_  
Presenta alguna valvulopatía (soplos, prolapso valvular): \_\_\_\_\_  
Es Ud. Hipertenso: \_\_\_\_\_ Hipotenso: \_\_\_\_\_ Está en tratamiento: \_\_\_\_\_

##### Alérgicos

Es Ud. alérgico a algún medicamento: \_\_\_\_\_ Cuál: \_\_\_\_\_  
Ha presentado urticaria: \_\_\_\_\_ Dificultad para tragar: \_\_\_\_\_  
Dificultad para respirar: \_\_\_\_\_ Ha sufrido o sufre de Asma: \_\_\_\_\_ última crisis: \_\_\_\_\_  
Ha tenido alguna reacción a la anestesia local: \_\_\_\_\_



## ANEXO 5

### “EFECTO DEL USO DEL WOBENZYM® COMO ANTIINFLAMATORIO POST- ODONTECTOMÍA DE TERCEROS MOLARES RETENIDOS”

Caracas, / / .

#### INDICACIONES POST-OPERATORIAS

- 1.- Mantener la gasa mordida por treinta (30) minutos y luego desecharla sin tocarla con los dedos.
  - 2.- Mantener reposo relativo las primeras veinticuatro (24) horas, posterior a la intervención.
  - 3.- Colocar compresas de hielo a los lados de la cara, a intervalos de quince (15) minutos, durante las primeras seis (6) horas siguientes a la intervención.
  - 4.- No realizar buches ni enjuagatorios las primeras veinticuatro (24) horas, posterior a la intervención.
  - 5.- Dieta blanda, líquida y balanceada las primeras cuarenta y ocho (48) horas posteriores a la intervención.
  - 6.- No tocar la herida con los dedos, la lengua o pañuelos, ya que puede contaminar la herida y producir un nuevo sangramiento.
  - 7.- Dormir semiacostado la primera noche posterior a la intervención.
  - 8.- En caso de sangramiento, colocar una gasa limpia en la zona intervenida y mantenerla mordida durante treinta (30) minutos. Si el sangrado persiste, llamar por teléfono al investigador o al cirujano tratante.
  - 9.- Mantener una buena higiene bucal, cepillándose los dientes con cuidado de no maltratar la zona intervenida.
  - 10.- No se alarme si observa inflamación, esto es un mecanismo de defensa de su organismo, la cual se producirá las primeras cuarenta y ocho (48) horas después de la intervención y posteriormente comenzará a disminuir.
  - 11.- Analgésico: ACUTEN tomar una (1) tableta cada seis (6) horas durante tres (3) días.
  - 12.- Antiinflamatorio: WOBENZYM TOMAR DOS (2) COMPRIMIDOS CADA OCHO (8) HORAS DURANTE CINCO (5) DÍAS.
  - 13.- Antibiótico: AMOXICILINA 500mg. tomar una (1) tableta cada ocho (8) horas durante siete (7) días.
  - 14.- Usted tiene control postoperatorio en el servicio a los dos (2) días (48 horas) de la intervención, el tercer día (3) 72 horas y a los siete (7) días para el retiro de sutura.
- En caso de emergencia comunicarse con Od. Vincenza Caico D. Teléfonos: Celular: (0412) 962.69.95. Servicio: 605.38.25 / 605.38.26.

**“EFECTO DEL USO DEL WOBENZYM® COMO ANTIINFLAMATORIO POST-  
ODONTECTOMÍA DE TERCEROS MOLARES RETENIDOS”**

Caracas, / / .

**INDICACIONES POST-OPERATORIAS**

- 1.- Mantener la gasa mordida por treinta (30) minutos y luego desecharla sin tocarla con los dedos.
- 2.- Mantener reposo relativo las primeras veinticuatro (24) horas, posterior a la intervención.
- 3.- Colocar compresas de hielo a los lados de la cara, a intervalos de quince (15) minutos, durante las primeras seis (6) horas siguientes a la intervención.
- 4.- No realizar buches ni enjuagatorios las primeras veinticuatro (24) horas, posterior a la intervención.
- 5.- Dieta blanda, líquida y balanceada las primeras cuarenta y ocho (48) horas posteriores a la intervención.
- 6.- No tocar la herida con los dedos, la lengua o pañuelos, ya que puede contaminar la herida y producir un nuevo sangramiento.
- 7.- Dormir semiacostado la primera noche posterior a la intervención.
- 8.- En caso de sangramiento, colocar una gasa limpia en la zona intervenida y mantenerla mordida durante treinta (30) minutos. Si el sangrado persiste, llamar por teléfono al investigador o al cirujano tratante.
- 9.- Mantener una buena higiene bucal, cepillándose los dientes con cuidado de no maltratar la zona intervenida.
- 10.- No se alarme si observa inflamación, esto es un mecanismo de defensa de su organismo, la cual se producirá las primeras cuarenta y ocho (48) horas después de la intervención y posteriormente comenzará a disminuir.
- 11.- Analgésico: ACUTEN tomar una (1) tableta cada seis (6) horas durante tres (3) días.
- 12.- Antibiótico: AMOXICILINA 500mg. tomar una (1) tableta cada ocho (8) horas durante siete (7) días.
- 13.- Usted tiene control postoperatorio en el servicio a los dos (2) días (48 horas) de la intervención, el tercer día (3) 72 horas y a los siete (7) días para el retiro de sutura.

En caso de emergencia comunicarse con Od. Vincenza Caico D. Teléfonos: Celular: (0412) 962.69.95. Servicio: 605.38.25 / 605.38.26.

**“EFECTO DEL USO DEL WOBENZYM® COMO ANTIINFLAMATORIO POST-  
ODONTECTOMÍA DE TERCEROS MOLARES RETENIDOS”**

**DIARIO DEL PACIENTE.**

**Grupo A**

Deberá tomarse los medicamentos según las indicaciones de su odontólogo:

Wobenzym 2 comprimidos cada 8 horas durante 5 días (6:00 am, 2:00 pm, y 10:00 pm.)

Amoxicilina 1 tableta cada 8 horas durante 7 días. (6:00 am, 2:00 pm y 10:00 pm.).

Acutén 1 tableta cada 6 horas durante 2 días y luego mientras persista el dolor.

Registre en este diario el número de comprimidos, tabletas que tomó cada día y a la hora en que la tomó.

Debe presentar este diario en cada una de sus citas.

Día 1. Fecha: / / .

	Dosis inicial Hora:	2:00 pm Tarde	10:00 pm Noche
Wobenzym			
Amoxicilina			

Acutén: Dosis inicial: \_\_\_\_\_ (     ), \_\_\_\_\_ (     ), \_\_\_\_\_ (     ), \_\_\_\_\_ (     ).

Día 2. Fecha: / / .

	6:00 am	2:00 pm	10:00 pm
Wobenzym			
Amoxicilina			

Acutén: \_\_\_\_\_ (     ), \_\_\_\_\_ (     ), \_\_\_\_\_ (     ), \_\_\_\_\_ (     ).

Día 3. Fecha: / / .

	6:00am	2:00 pm	10:00 pm.
Wobenzym			
Amoxicilina			

Acutén: Sólo si tiene dolor, anote la hora y el número de tabletas que tomó.

\_\_\_\_\_ (     ), \_\_\_\_\_ (     ), \_\_\_\_\_ (     ), \_\_\_\_\_ (     )

Día 4: Fecha: / / .

	6:00 am	2:00 pm	10:00 pm
Wobenzym			
Amoxicilina			

Acutén. Sólo en caso de dolor, anote la hora y el número de tabletas.

\_\_\_\_\_ ( ), \_\_\_\_\_ ( ), \_\_\_\_\_ ( ), \_\_\_\_\_ ( ).

Día 5: Fecha: / / .

	6:00 am	2:00 pm	10:00 pm
Wobenzym			
Amoxicilina			

Acutén, Sólo en caso de dolor, anote la hora y el número de tabletas.

\_\_\_\_\_ ( ), \_\_\_\_\_ ( ), \_\_\_\_\_ ( ), \_\_\_\_\_ ( )

Paciente N°

**“EFECTO DEL USO DEL WOBENZYM® COMO ANTIINFLAMATORIO POST-  
ODONTECTOMÍA DE TERCEROS MOLARES RETENIDOS”**

**DIARIO DEL PACIENTE.**

**Grupo B**

Deberá tomarse los medicamentos según las indicaciones de su odontólogo:

Amoxicilina 1 tableta cada 8 horas durante 7 días. (6:00 am, 2:00 pm y 10:00 pm.).

Acutén 1 tableta cada 6 horas durante 2 días y luego mientras persista el dolor.

Registre en este diario el número de comprimidos, tabletas que tomó cada día y a la hora en que la tomó.

Debe presentar este diario en cada una de sus citas.

Día 1. Fecha: / / .

	Dosis inicial Hora:	2:00 pm Tarde	10:00 pm Noche
Amoxicilina			

Acutén: Dosis inicial: \_\_\_\_\_ ( ), \_\_\_\_\_ ( ), \_\_\_\_\_ ( ), \_\_\_\_\_ ( ).

Día 2. Fecha: / / .

	6:00 am	2:00 pm	10:00 pm
Amoxicilina			

Acutén: \_\_\_\_\_ ( ), \_\_\_\_\_ ( ), \_\_\_\_\_ ( ), \_\_\_\_\_ ( ).

Día 3. Fecha: / / .

	6:00am	2:00 pm	10:00 pm.
Amoxicilina			

Acutén: Sólo si tiene dolor, anote la hora y el número de tabletas que tomó.

\_\_\_\_\_ ( ), \_\_\_\_\_ ( ), \_\_\_\_\_ ( ), \_\_\_\_\_ ( )

Día 4: Fecha: / / .

	6:00 am	2:00 pm	10:00 pm
Amoxicilina			

Acutén. Sólo en caso de dolor, anote la hora y el número de tabletas.

\_\_\_\_\_ ( ), \_\_\_\_\_ ( ), \_\_\_\_\_ ( ), \_\_\_\_\_ ( ).

Día 5: Fecha: / / .

	6:00 am	2:00 pm	10:00 pm
Amoxicilina			

Acutén, Sólo en caso de dolor, anote la hora y el número de tabletas.

\_\_\_\_\_ ( ), \_\_\_\_\_ ( ), \_\_\_\_\_ ( ), \_\_\_\_\_ ( )

Paciente N°

Anexo 6

**Cálculo del área del edema**

**Paciente # 03-A lado der**

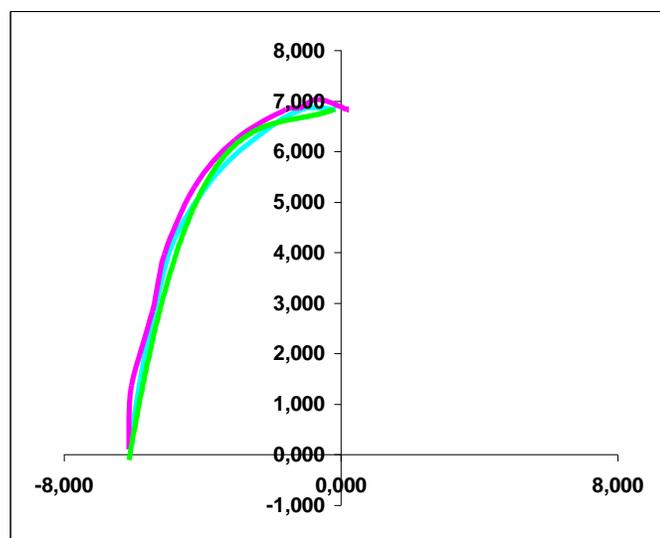
<b>Curva A</b>			<b>Curva B</b>			<b>Curva C</b>	
x	y		x	y		x	y
-6,120	0,100	1	-6,120	0,100	1	-6,120	0,100
-5,790	1,500	2	-6,050	1,360	2	-5,630	1,470
-5,390	2,830	3	-5,450	2,830	3	-5,410	1,860
-4,790	4,300	4	-5,090	3,960	4	-4,890	4,250
-3,590	5,560	5	-4,230	5,300	5	-4,230	4,980
-2,260	6,360	6	-3,060	6,230	6	-3,060	5,940
-1,120	6,830	7	-1,590	6,830	7	-2,250	6,450
-0,190	6,830	8	-1,190	6,860	8	-0,930	6,820
-0,190	6,830	9	-0,660	7,030	9	-0,190	6,830
-0,190	6,830	10	0,190	6,830	10	-0,190	6,830
-0,190	6,830	11	0,190	6,830	11	-0,190	6,830
-0,190	6,830	12	0,190	6,830	12	-0,190	6,830
-0,190	6,830	13	0,190	6,830	13	-0,190	6,830
-0,190	6,830	14	0,190	6,830	14	-0,190	6,830
-0,190	6,830	15	0,190	6,830	15	-0,190	6,830
-0,190	6,830	16	0,190	6,830	16	-0,190	6,830
-0,190	6,830	17	0,190	6,830	17	-0,190	6,830
-0,190	6,830	18	0,190	6,830	18	-0,190	6,830
-0,190	6,830	19	0,190	6,830	19	-0,190	6,830
-0,190	6,830	20	0,190	6,830	20	-0,190	6,830
-0,190	6,830	21	0,190	6,830	21	-0,190	6,830
-0,190	6,830	22	0,190	6,830	22	-0,190	6,830
-0,190	6,830	23	0,190	6,830	23	-0,190	6,830
-0,190	6,830	24	0,190	6,830	24	-0,190	6,830
-0,190	6,830	25	0,190	6,830	25	-0,190	6,830
-0,190	6,830	26	0,190	6,830	26	-0,190	6,830
-0,190	6,830	27	0,190	6,830	27	-0,190	6,830
-0,190	6,830	28	0,190	6,830	28	-0,190	6,830
-0,190	6,830	29	0,190	6,830	29	-0,190	6,830
-0,190	6,830	30	0,190	6,830	30	-0,190	6,830
-0,190	6,830	31	0,190	6,830	31	-0,190	6,830
-0,190	6,830	32	0,190	6,830	32	-0,190	6,830
-0,190	6,830	33	0,190	6,830	33	-0,190	6,830
-0,190	6,830	34	0,190	6,830	34	-0,190	6,830

Defina los valores de

<b>lím izq.</b>	<b>-6,120</b>
<b>lím der.</b>	<b>-0,190</b>

<b>AREA A-B</b>	<b>1,3937</b> cm <sup>2</sup>
<b>AREA A-C</b>	<b>0,5678</b> cm <sup>2</sup>

<b>diferencia AREA A-C</b>	<b>0,8260</b> cm <sup>2</sup>
----------------------------	-------------------------------



## ANEXO 7.

### GRUPO A CONTROL 0 HORAS

Control 0							
Grupo A		M. Manual		M. Computarizado			
#	HC	AG	TRAGUS	Edema Der.	Edema Izq.	Sexo	Edad
1	1-A	90	100			M	17
2	2-A	110	110			F	19
3	3-A	100	115			M	17
4	5-A	110	120			M	21
5	6-A	80	100			F	23
6	7-A	110	115			M	25
7	9-A	100	110			F	16
8	10-A	100	100			F	19
9	11-A	100	110			M	20
10	12-A	110	115			M	19
11	13-A	90	100			F	25
12	14-A	100	110			M	20
13	15-A	95	100			F	18
14	16-A	100	115			F	19
15	17-A	100	115			M	17
16	18-A	110	100			F	18
17	19-A	100	112			M	19
18	20-A	110	120			M	22
Promedio		100,83	109,28				19,67

## GRUPO A CONTROL 48 HORAS

Control 48							
Grupo A		M. Manual		M. Compu.			
#	HC	AG	TRAGUS	Edema Der.	Edema Izq.	Sexo	Edad
1	1-A	100	120	1,020	0,7833	M	17
2	2-A	125	115	1,372	1,6084	F	19
3	3-A	120	129	1,394	1,4168	M	17
4	5-A	120	125	0,419	1,6414	M	21
5	6-A	110	100	0,420	0,7532	F	23
6	7-A	118	118	1,185	0,7733	M	25
7	9-A	110	110	1,361	1,5763	F	16
8	10-A	100	110	1,096	1,0033	F	19
9	11-A	110	125	1,350	0,9277	M	20
10	12-A	110	117	1,395	1,517	M	19
11	13-A	105	105	0,846	0,3671	F	25
12	14-A	110	112	1,521	1,2331	M	20
13	15-A	110	103	0,862	1,4164	F	18
14	16-A	110	116	1,377	0,2147	F	19
15	17-A	110	120	1,434	1,0246	M	17
16	18-A	115	110	0,865	0,5187	F	18
17	19-A	115	125	0,774	1,5971	M	19
18	20-A	120	123	0,574	1,7827	M	22
Promedio		112,11	115,72	1,070	1,120		19,67

## GRUPO A CONTROL 72 HORAS

Control 72							
Grupo A		M. Manual		M. Compu.			
#	HC	AG	TRAGUS	Edema Der.	Edema Izq.	Sexo	Edad
1	1-A	90	100	0,4068	0,5331	M	17
2	2-A	120	110	1,3982	1,1985	F	19
3	3-A	120	127	0,5678	1,3832	M	17
4	5-A	110	120	0,7894	0,5126	M	21
5	6-A	100	100	0,0672	0,7776	F	23
6	7-A	110	117	0,7121	0,3276	M	25
7	9-A	110	110	0,4208	0,4423	F	16
8	10-A	100	110	1,9345	1,3955	F	19
9	11-A	100	110	1,8135	1,2951	M	20
10	12-A	110	115	1,7071	0,4062	M	19
11	13-A	100	104	1,3298	0,6736	F	25
12	14-A	105	110	1,797	1,6313	M	20
13	15-A	102	103	0,511	1,3346	F	18
14	16-A	110	115	1,176	0,9759	F	19
15	17-A	110	120	0,8898	0,8266	M	17
16	18-A	110	107	0,7557	0,0504	F	18
17	19-A	110	115	1,5908	1,5983	M	19
18	20-A	120	120	1,4708	1,4421	M	22
Promedio		107,61	111,83	1,0744	0,9336		19,67

### GRUPO B CONTROL 0 HORAS

Control 0							
Grupo B		M. Manual		M. Compu.			
#	HC	AG	TRAGUS	Edema Der.	Edema Izq.	Sexo	Edad
1	1-B	100	107			M	20
2	3-B	100	105			F	20
3	4-B	110	115			F	25
4	5-B	110	115			F	17
5	6-B	100	100			F	20
6	7-B	100	105			F	21
7	8-B	105	115			F	18
8	9-B	100	110			F	25
9	10-B	110	115			F	27
10	11-B	100	113			F	21
11	12-B	100	105			F	23
12	13-B	90	95			F	19
13	14-B	120	115			M	22
14	15-B	100	120			M	25
15	16-B	110	113			M	20
16	17-B	120	125			M	24
17	18-B	100	110			F	18
18	19-B	110	113			M	19
Promedio		104,72	110,8889				21,33333

### GRUPO B CONTROL 48 HORAS

Control 48							
Grupo B		M. Manual		M. Compu.		Sexo	Edad
#	HC	AG	TRAGUS	Edema Der.	Edema Izq.		
1	1-B	120	130	5,5804	4,0533	M	20
2	3-B	130	120	3,3512	2,5699	F	20
3	4-B	120	115	0,9478	1,5332	F	25
4	5-B	120	118	0,0357	1,627	F	17
5	6-B	110	110	0,8682	1,596	F	20
6	7-B	110	110	1,4733	1,9898	F	21
7	8-B	120	120	1,0652	0,2858	F	18
8	9-B	110	110	1,9847	5,0034	F	25
9	10-B	120	125	1,9416	2,5873	F	27
10	11-B	105	115	3,2423	2,2647	F	21
11	12-B	107	107	1,9545	1,344	F	23
12	13-B	105	100	1,36	1,083	F	19
13	14-B	120	120	2,238	2,3484	M	22
14	15-B	110	120	0,9185	3,0649	M	25
15	16-B	130	116	3,5539	2,9213	M	20
16	17-B	130	125	6,0894	0,2277	M	24
17	18-B	114	114	2,1776	1,4677	F	18
18	19-B	110	115	1,5102	2,2177	M	19
Promedio		116,17	116,1111	2,238	2,121		21,33333

### GRUPO B CONTROL 72 HORAS

Control 72							
Grupo B		M. Manual		M. Compu.		Sexo	Edad
#	HC	AG	TRAGUS	Edema Der.	Edema Izq.		
1	1-B	110	120	7,8968	7,1606	M	20
2	3-B	110	113	2,5719	0,2532	F	20
3	4-B	120	120	0,8056	0,4129	F	25
4	5-B	110	118	0,7869	2,4803	F	17
5	6-B	100	110	2,0906	0,5616	F	20
6	7-B	100	105	0,881	2,0652	F	21
7	8-B	110	115	2,0115	0,9758	F	18
8	9-B	100	110	2,9344	1,3313	F	25
9	10-B	110	120	3,311	3,0989	F	27
10	11-B	100	113	0,9921	1,6116	F	21
11	12-B	100	105	0,8835	1,0637	F	23
12	13-B	90	100	1,6315	1,9227	F	19
13	14-B	120	115	1,4907	2,5858	M	22
14	15-B	110	120	1,4504	0,1328	M	25
15	16-B	120	120	3,5539	2,9213	M	20
16	17-B	130	125	6,0894	0,2217	M	24
17	18-B	110	110	2,1776	1,4677	F	18
18	19-B	110	115	1,5102	2,2177	M	19
Promedio		108,89	114,1111	2,393	1,805		21,33333

PROMEDIOS

Control 0					
	M. Manual		M. Compu.		
#	AG	TRAGUS	Edema Der.	Edema Izq.	Edad
GRUPO A	100,83	109,28			19,67
GRUPO B	104,72	110,89			21,33

Control 48					
	M. Manual		M. Compu.		
#	AG	TRAGUS	Edema Der.	Edema Izq.	Edad
GRUPO A	112,11	115,72	1,070	1,120	19,67
GRUPO B	116,17	116,11	2,238	2,121	21,33

Control 72					
	M. Manual		M. Compu.		
#	AG	TRAGUS	Edema Der.	Edema Izq.	Edad
GRUPO A	107,61	111,83	1,074	0,933	19,67
GRUPO B	108,89	114,11	2,393	1,805	21,33

AREA DE INFLAMACION TOTAL			
CONTROL 48 horas			
Paciente	Grupo A	Paciente	Grupo B
1-A	1,803	1-B	9,634
2-A	2,981	3-B	5,921
3-A	2,811	4-B	2,481
5-A	2,06	5-B	1,663
6-A	1,173	6-B	2,464
7-A	1,958	7-B	3,461
9-A	2,937	8-B	1,351
10-A	2,099	9-B	6,988
11-A	2,277	10-B	4,529
12-A	2,911	11-B	5,507
13-A	1,213	12-B	3,298
14-A	1,595	13-B	2,443
15-A	2,278	14-B	4,586
16-A	2,458	15-B	4,050
17-A	2,458	16-B	6,475
18-A	1,383	17-B	6,311
19-A	2,371	18-B	3,645
20-A	4,815	19-B	3,728
PROM	2,310	PROM	4,363
±ESM	0,199	±ESM	0,501

AREA DE INFLAMACION TOTAL			
CONTROL 72 horas			
Paciente	Grupo A	Paciente	Grupo B
1-A	0,940	1-B	15,057
2-A	2,597	3-B	2,825
3-A	1,951	4-B	1,219
5-A	1,302	5-B	3,267
6-A	0,845	6-B	2,652
7-A	1,040	7-B	3,946
9-A	0,863	8-B	2,987
10-A	3,330	9-B	4,266
11-A	3,109	10-B	6,409
12-A	2,113	11-B	2,604
13-A	2,003	12-B	1,947
14-A	3,428	13-B	3,554
15-A	1,846	14-B	4,077
16-A	2,152	15-B	1,583
17-A	1,716	16-B	3,045
18-A	0,806	17-B	7,579
19-A	3,189	18-B	4,333
20-A	2,913	19-B	1,331
PROM	2,008	PROM	4,038
±ESM	0,217	±ESM	0,754

PROMEDIO  $\pm$  ESM

<b>PROMEDIO <math>\pm</math>ESM</b>				
<b>Grupo/control</b>	<b>A/G</b>	<b>TRAGUS</b>	<b>A. L. DER.</b>	<b>A. I. IZQ.</b>
<b>A-0</b>	100,83 $\pm$ 1,99	109,28 $\pm$ 1,73	-	-
<b>A-48</b>	112,11 $\pm$ 1,60	115,72 $\pm$ 1,95	1,07 $\pm$ 0,085	1,12 $\pm$ 0,113
<b>A-72</b>	107,61 $\pm$ 1,88	111,83 $\pm$ 1,75	1,0744 $\pm$ 1,36	0,9336 $\pm$ 0,115
<b>B-0</b>	104,72 $\pm$ 1,82	110,88 $\pm$ 1,68	-	-
<b>B-48</b>	116,17 $\pm$ 1,97	116,11 $\pm$ 1,69	2,238 $\pm$ 0,378	2,1213 $\pm$ 0,280
<b>B-72</b>	108,89 $\pm$ 2,27	114,11 $\pm$ 1,54	2,3927 $\pm$ 0,448	1,8047 $\pm$ 0,387