

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA**  
**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**  
**POSTGRADO DE CIRUGÍA BUCAL**

**VARIACIONES DE LA TEMPERATURA CORPORAL Y DE LA  
INTERLEUQUINA 6 (IL-6) LUEGO DE LA ODONTECTOMIA DE  
TERCEROS MOLARES**

Trabajo especial presentado  
ante la ilustre Universidad  
Central de Venezuela por la  
odontólogo Yajaira Elisa  
Fuenmayor Parra para optar  
al título de Especialista en  
Cirugía Bucal

**Caracas, Mayo 2010**

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA**  
**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**  
**POSTGRADO DE CIRUGÍA BUCAL**

**VARIACIONES DE LA TEMPERATURA CORPORAL Y DE LA  
INTERLEUQUINA 6 (IL-6) LUEGO DE LA ODONTECTOMIA DE  
TERCEROS MOLARES**

**Autora: Od. Yajaira Elisa Fuenmayor Parra.**

**Tutora: Profa. Laura Escalona.**

**Caracas, Mayo 2010**

## DEDICATORIA

Me gustaría dedicar esta tesis a toda mi familia (la vieja y la nueva) ya que siempre me han apoyado y han estado allí cuando los he necesitado. A todos y cada uno los quiero mucho.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida. Por los triunfos y los momentos difíciles que me han enseñado a valorar cada día más.

A ti abuela Luci, por estar siempre a mi lado. Sé que me cuidas desde el cielo y me guías por el camino que debo recorrer.

A mis madres, Yajaira y Dulce María por haberme educado, gracias por sus consejos y por el amor que me han brindado, por cultivar e inculcar ese sabio don de la responsabilidad. Gracias a una por darme la vida y a otra por proyectarme en ella.

A ti papá, te agradezco el amor, la comprensión, la paciencia y el apoyo. Por ser mi modelo y el ejemplo a seguir en todo momento.

A mi suegra Betsy y a mi tío Jorge quienes desde hace cuatro años forman parte de mi nueva familia y a quienes les doy gracias por todo el apoyo, sé que ustedes limpiaron toda la maleza de la que estaba lleno este camino y en su lugar sembraron flores de muchos colores y agradables aromas.

A mi tía Aida y a mi tío Roger, por el apoyo y el cariño que siempre me han brindado.

A ti Jorge Alejandro, mi esposo, por haber creído en mi con los ojos cerrado, por tu incondicional apoyo, por todo el amor que me brindas que se ve reflejado en todas tus acciones. Nunca te estaré suficientemente agradecida ¡Te amo con toda mi vida MIMI!

A ti amiga, Mildred, por haberme enseñado en poco tiempo a apreciar las cosas simples de la vida, a querer aun más a esta profesión y aunque ya no estás entre nosotros, no sé cómo te las ingenias pero sigo aprendiendo de ti.

A todos mis amigos y compañeros de postgrado, Mariale, Siri, Mafe, Ely, Migue, Rei, Fer y Henry. A todos ustedes gracias, pues de una u otra forma pusieron sus hombros al lado del mío para así poder llevar a su destino toda esta carga.

A todos los profesores del postgrado, pues de todos aprendí algo, que ahora me llevan a sentirme orgullosa de haber culminado felizmente esta etapa de mi vida.

A la profesora Laura Escalona, mi tutora, por toda su orientación y apoyo durante la realización de este trabajo.

Al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH), por su apoyo financiero a través del proyecto 10007070.2007, gracias a este aporte económico fue posible la realización de este trabajo de grado.

## LISTA DE CONTENIDOS

I.- Resumen	
II.- Introducción.....	1
III.-Revisión de la literatura.....	4
1.- Odontectomía.....	4
1.1.- Definición de Odontectomía.....	4
2.- Inflamación.....	4
2.1.- Definición de Inflamación.....	4
2.2.- Consideraciones históricas.....	5
2.3.- Clasificación de la inflamación.....	7
2.4.- Inflamación aguda.....	7
2.4.1.- Células que intervienen en el proceso inflamatorio agudo.....	7
2.4.2.- Estímulos de la inflamación aguda.....	8
2.4.3.- Reacciones de la inflamación aguda.....	9
2.4.3.1.- Cambios en el flujo y calibre de los vaso.....	9
2.4.3.2.- Aumento de la permeabilidad vascular... ..	10
2.4.3.3.- Participación celular.....	12
2.4.3.3.1.- Marginación y rodamiento.....	13
2.4.3.3.2.- Adhesión y transmigración.....	13

2.4.3.3.3.- Migración por quimiotaxis.....	14
2.4.4.- Mediadores químicos de la inflamación.....	15
2.4.4.1.- Mediadores vasoactivos y de contracción del musculo liso.....	16
2.4.4.2.- Mediadores quimiotácticos.....	19
2.4.4.2.1.- Citocinas.....	19
2.4.4.2.1.1.- Interleuquina 1 (IL-1) y Factor de Necrosis Tumoral (FNT).....	20
2.4.4.2.1.2.- Interleuquina 6 (IL-6).....	22
2.4.4.2.1.2.1.- Actividad de la familia de la citocina IL-6.....	23
2.4.4.2.2.- Sistema del Complemento.....	25
2.4.4.3.- Mediadores Enzimáticos.....	27
2.4.4.4.- Proteoglucanos.....	27
3.- Temperatura corporal.....	28
4.- Proteína C Reactiva (PCR).....	33
4.1.- Física, química y propiedades biológicas de la PCR....	33
4.2.- Función de la PCR.....	35
4.3.- Aplicación clínica de las mediciones de PCR.....	35

4.4.- Valores normales de PCR como prueba de laboratorio..	36
IIIV.- Objetivos.....	37
1.- Objetivo General.....	37
2.- Objetivos Específicos.....	37
V.- Materiales y Métodos.....	39
1.- Lugar de la investigación.....	39
2.- Tamaño de la población.....	39
3.- Definición de la población.....	39
i.- Criterios de Inclusión.....	39
ii.- Criterios de Exclusión.....	40
4.- Método.....	41
4.1.- Toma de la muestra biológica.....	41
5.- Medidas a tomar durante la investigación.....	42
6.- Procedimiento para tratar la muestra previo al ensayo inmunoenzimático (ELISA).....	45
6.1.- Análisis inmunoenzimático de la muestra biológica para medir IL-6.....	46
7.- Metodología Estadística.....	48
VI.- Resultados.....	50

VII.- Discusión.....	65
VIII.- Conclusiones.....	70
IX.- Referencias.....	72
X.- Anexos.....	78

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1.- Distribución de los pacientes según su género.....	52
Gráfico 2.- Distribución de los pacientes según su rango de edad.....	53
Gráfico 3.- Niveles de Proteína C reactiva a las 0 horas (Control día 1), y a las 48 horas de post operatorio (Control día 2) en pacientes sometidos a la Odontectomia de los Terceros molares.....	54
Gráfico 4.- Valores de Leucocitos de los pacientes sometidos a la Odontectomía de los Terceros molares.....	55
Gráfico 5.- Valores promedio de la Temperatura Corporal, suministrados por los pacientes luego de la Odontectomía de los Terceros molares y durante 3 días consecutivos.....	57
Gráfico 6.- Variaciones de la Temperatura corporal en los pacientes sometidos a la Odontectomía de los Terceros molares.....	58
Gráfico 7.- Variaciones de la Interleuquina 6 en pacientes sometidos a la Odontectomia de Terceros molares.....	59

Gráfico 8. Niveles de concentración de Interleuquina 6 (pg/ml) en relación al número de leucocitos post Cirugía.....	60
Gráfico 9.- Niveles de concentración de Interleuquina 6 en relación a la temperatura pre Cirugía.....	62
Gráfico 10. Niveles de concentración de Interleuquina 6 en relación a la temperatura corporal a las 24 horas de postoperatorio.....	62
Gráfico 11.- Niveles de concentración de Interleuquina 6 en relación a la temperatura corporal a las 48 horas de postoperatorio.....	63
Gráfico 12.- Niveles de concentración de Interleuquina 6 en relación a la temperatura corporal a los 7 días de postoperatorio.....	63

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Relación de los valores de Proteína C Reactiva (PCR), niveles de Interleuquina 6 (IL-6) y los valores de Temperatura Corporal el día 1 (Control 0) y a las 48 horas (Control Día 2) de postoperatorio de la Odontectomía de los Tercerosmolares.....	64
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.- Proceso de la migración leucocitaria a través de los vasos sanguíneos.....	15
Figura 2.- Generación de Metabolitos del Acido Araquidónico y su papel en la inflamación.....	18
Figura 3.- Sistema del Complemento.....	26
Figura 4.- Fisiopatología del aumento de la Temperatura Corporal.....	32
Figura 4-. Molécula de Proteína C reactiva.....	33

## LISTA DE CUADROS

Cuadro 1.- Interleuquina y sus múltiples actividades Biológicas.....	23
-------------------------------------------------------------------------	----

## I. RESÚMEN

El objetivo de esta investigación es determinar las variaciones de la temperatura corporal y los niveles de interleuquina 6 (IL-6) luego de la odontectomía de los terceros molares. Para lo cual se realizó un estudio experimental, en una muestra de 20 pacientes del servicio de Postgrado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela, quienes tenían indicación de extracción de los terceros molares retenidos y los cuales autorizaron por escrito su participación en el estudio. Se tomaron cuatro muestras de fluido crevicular gingival a cada paciente con puntas de papel estériles # 35. La primera muestra preoperatoria se tomó justo antes de realizar la anestesia local para la cirugía (0 horas). Fue recogida del surco crevicular de la cara distal del segundo molar permanente. Las otras muestras se tomaron 24 horas después de la cirugía (Día 1), a las 48 horas (Día 2), y a los siete días junto con el retiro de sutura (Día 7), en la misma localización de la muestra preoperatoria. Además se les tomó un registro de la temperatura corporal con un termómetro digital que registra temperatura timpánica a las 0 horas, el Día 1, el Día 2 y a los 7 días posteriores a la realización de la cirugía y se les instruyó para la toma de la temperatura corporal cada 4 horas y durante tres días consecutivos posteriores al acto quirúrgico. Los niveles séricos de Proteína

C Reactiva (PCR) y valores hematológicos se realizaron al tiempo 0 y a las 48 horas posteriores al acto quirúrgico. Los pacientes fueron medicados con Tramadol (50 mg) 1 cápsula cada 8 horas durante 3 días y Amoxicilina (500 mg) 1 cápsula cada 8 horas durante 7 días. Se observó un aumento estadísticamente significativo en los niveles de IL-6, temperatura corporal y PCR en comparación con el control luego de la odontectomía de los terceros molares. Así como también se registraron aumentos en los valores de leucocitos a las 48 horas posteriores al procedimiento quirúrgico en correlación con el aumento de IL-6. Por lo que se puede concluir que la temperatura corporal, la IL-6 y la PCR aumentan de manera directamente proporcional posterior a un acto quirúrgico y en relación al trauma. Aunque luego de realizar la odontectomía de los terceros molares hubo un incremento de la temperatura corporal este no fue tan elevado para que haya requerido la utilización de algún medicamento con propiedades antipiréticas.

## II. INTRODUCCIÓN

Dentro del campo de la cirugía bucal existe una diversidad de tratamientos siendo el más común la odontectomía de los terceros molares. Se denomina odontectomía al procedimiento quirúrgico mediante el cual se realiza la extracción de un diente que se encuentra “retenido” es decir que a pesar de que ha llegado su época de erupción este no ha alcanzado su posición normal en la arcada dentaria. Este procedimiento se realiza siguiendo una pauta reglada que consta de las siguientes fases: incisión, levantamiento de un colgajo mucoperióstico, osteotomía, exodoncia y reparación de la zona operatoria con regularización ósea, curetaje y sutura. Todos estos procedimientos han de ser necesarios pero implican irremediablemente un daño, no solo a los tejidos circundantes al sitio de la extracción dentaria, sino también a nivel sistémico, provocando cambios fisiológicos con sus correspondientes manifestaciones clínicas.

La temperatura corporal, permanece casi constante alrededor de los 37°C, con un margen de variación de  $\pm 0.6$  °C. Este margen aumenta cuando sobreviene una enfermedad febril.

La fiebre significa que la temperatura corporal aumenta por encima del valor normal máximo: 38°C, y puede deberse a

alteraciones propias del encéfalo, o bien a sustancias tóxicas que inciden en los centros reguladores de la temperatura. La fiebre es un elemento fundamental de decisión a la hora de iniciar la sospecha de complicaciones postoperatorias, sin embargo, también este aumento de temperatura puede ser consecuencia del mecanismo fisiopatológico inflamatorio que produce la intervención quirúrgica para la exodoncia de terceros molares.

La interleuquina 6 (IL-6) es una importante citocina que forma parte de los mediadores químicos de la inflamación, es liberada por varios tipos de células, juega un papel importante en las respuestas del sistema inmunitario y se ha visto implicada en la respuesta de fase aguda después de diversos procedimientos quirúrgicos, por lo que es un nuevo indicador para evaluar la magnitud del daño tisular. Cuando se lesiona un tejido ya sea por la acción de bacterias, un traumatismo, sustancias químicas u otros factores, el tejido lesionado libera múltiples sustancias que provocan cambios en los tejidos lo que se denomina inflamación. De hecho, en el campo de la cirugía bucal, es de suponer que la agresión que implica la exodoncia quirúrgica de un tercer molar determine la liberación de mediadores químicos de la inflamación y que sean estos, al menos en parte, responsables de las manifestaciones clínicas postquirúrgicas.

La Proteína C Reactiva es la proteína de fase aguda mejor conocida, es producida por las células del parénquima del hígado en respuesta a cualquier injuria al tejido o inflamación, y se empieza a usar en laboratorio como un monitor de la actividad o evolución de la enfermedad.

Pocas investigaciones se han centrado específicamente en la relación que existe entre el post-operatorio y la presencia de fiebre y de citocinas a pesar de que se sabe que estas actúan como pirógenos endógenos.

Se plantea la siguiente interrogante, ¿existen variaciones significativas en la temperatura corporal y de la interleuquina 6 (IL-6) de los pacientes luego que son sometidos a la odontectomía de los terceros molares?

En una revisión bibliográfica efectuada por Medline<sup>R</sup> no encontramos una descripción adecuada del comportamiento de la temperatura corporal y su relación con la IL-6 luego de la exodoncia quirúrgica de terceros molares.

Nos proponemos evaluar las variaciones de la temperatura corporal, de la interleuquina 6 y de la PCR que se presentan luego de realizar la odontectomía de terceros molares en pacientes atendidos en el Post grado de Cirugía Bucal de la Universidad Central de Venezuela en el período comprendido entre Enero y Mayo del año 2010.

### **III. REVISIÓN DE LA LITERATURA**

#### **1.- ODONTECTOMÍA**

##### **1.1- DEFINICIÓN DE ODONTECTOMÍA**

Se denomina odontectomía al procedimiento quirúrgico mediante el cual se realiza la extracción de un diente que se encuentra “retenido” es decir que a pesar de que ha llegado su época de erupción este no ha alcanzado su posición normal en la arcada dentaria. Este procedimiento se realiza siguiendo una pauta reglada que consta de las siguientes fases: incisión, levantamiento de un colgajo mucoperióstico, osteotomía, avulsión y reparación de la zona operatoria con regularización ósea, curetaje y sutura. Todos estos procedimientos han de ser necesarios pero implican irremediablemente un daño a los tejidos circundantes al sitio de la extracción dentaria y ello acarreará una serie de consecuencias. <sup>1</sup>

#### **2.- INFLAMACIÓN**

##### **2.1- DEFINICIÓN DE INFLAMACIÓN**

La inflamación es una reacción vascular localizada en el tejido conjuntivo, que ocurre como un mecanismo de defensa ante una agresión. <sup>2</sup>

Burdon-Sanderson citado por Bender, define la inflamación “como el proceso que es la sucesión de cambios que ocurren

en el tejido vivo cuando es lesionado en tal forma que no origina la total y completa destrucción de su vitalidad”<sup>3</sup>

Ebert la define como “un proceso que comienza posterior a una injuria subletal al tejido y termina con la completa curación”.<sup>3</sup>

Kumar y col. sustentan el papel protector de la inflamación que defiende, destruye o aísla el agente lesivo, para luego iniciar una fase de reparación, sin ella no sería posible controlar las infecciones, ni curarían las heridas. <sup>4</sup>

La inflamación es definida por Cotran y col. como una reacción compleja ante agentes lesivos, que consta de respuestas vasculares, activación y migración de leucocitos y respuestas sistémicas. La característica única del proceso inflamatorio, es la reacción de vasos sanguíneos que da lugar a la acumulación de líquidos y leucocitos en los tejidos extravasculares.<sup>2</sup>

## 2.2. CONSIDERACIONES HISTÓRICAS

Cornelio Celso, un autor romano del primer siglo d.C, citado por Robbins, fue el primero que describió los cuatro signos cardinales de la inflamación: rubor, tumor, calor y dolor. A esto Galeno (130-200 d.C.), que fue la primera persona que escribió extensivamente sobre inflamación, agregó el quinto signo, “functio laesa”, pérdida de la función.

Boerhaave, (1668-1738), un investigador, puso énfasis en los cambios de estado de los vasos sanguíneos en la inflamación.<sup>3</sup>

En 1793, el cirujano escocés John Hunter plantea lo que actualmente se considera un factor obvio: que la inflamación no es una enfermedad sino una respuesta inespecífica del organismo que tiene un efecto saludable en el huésped.<sup>2</sup>

Julius Cohnheim (1839-1884) utilizó el microscopio por primera vez para observar la vasodilatación y los cambios de flujo sanguíneo en membranas delgadas, transparentes, como el mesenterio y la lengua de la rana. Observó los cambios iniciales en el flujo sanguíneo, el edema subsiguiente producido por la permeabilidad vascular y la migración leucocitaria característica, realizando descripciones de inflamación que apenas pueden mejorarse actualmente.<sup>2</sup>

A estos nombres debe añadirse el de Sir Thomas Lewis, quien, sobre la base de experimentos simples estudiando la respuesta inflamatoria en la piel, estableció el concepto de que las sustancias químicas, tales como la histamina inducida localmente por la lesión, median los cambios vasculares de la inflamación. Este concepto fundamental subraya los importantes descubrimientos de los mediadores químicos de la

inflamación y el uso de agentes antiinflamatorios en la medicina clínica. <sup>2</sup>

### 2.3- CLASIFICACIÓN DE LA INFLAMACIÓN

Dependiendo de las características temporales de la inflamación definimos dos tipos de respuesta: inflamación aguda e inflamación crónica. <sup>5</sup>

### 2.4- INFLAMACIÓN AGUDA

La inflamación aguda es una respuesta rápida ante un agente agresor que sirve para liberar mediadores de defensa del huésped -leucocitos y proteínas plasmáticas- en el sitio de la lesión, continuando con la reparación del tejido lesionado. Sus principales características son el edema y la emigración leucocitaria, predominantemente de neutrófilos. Independientemente del agente lesivo, la inflamación aguda mantiene su mismo patrón característico. <sup>2</sup>

#### 2.4.1- CÉLULAS 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. <sup>6</sup>

Como consecuencia de los productos del tejido lesionado, se inicia una migración del segundo grupo de células, los neutrófilos quienes se desplazan desde la sangre hacia el tejido lesionado y a su vez en las primeras horas de la inflamación aguda se produce un aumento brusco, del número de estos, hasta multiplicarse por cuatro o cinco veces su valor normal. Este proceso es conocido como neutrofilia, la cual se produce por el viaje de productos de la inflamación por el torrente sanguíneo, hasta los capilares medulares y allí actúan sobre estos y sobre los neutrófilos almacenados para incorporarlos a la sangre y al área del tejido inflamado. <sup>6,7</sup>

El tercer grupo de células que intervienen son los monocitos de la sangre, los cuales entran al 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.

8

#### 2.4.2- ESTÍMULOS DE LA INFLAMACIÓN AGUDA

Las reacciones de inflamación aguda están desencadenadas por diversos estímulos:

- Infecciones (bacterianas, víricas, parasitarias y toxinas microbianas).

- Traumatismo (rombo o penetrante).
- Agentes físicos y químicos (lesión térmica, por ejemplo, quemaduras o lesiones por congelación; irradiación; algunos agentes químicos ambientales).
- Necrosis tisular (por cualquier causa).
- Cuerpos extraños (astillas, suciedad, suturas).
- Reacciones inmunitarias (también denominadas reacciones de hipersensibilidad).

Cada uno de estos estímulos puede inducir reacciones con algunas características distintivas, pero todas las reacciones inflamatorias comparten las mismas características básicas. <sup>2</sup>

En primer lugar describiremos las reacciones características de la inflamación aguda, y después, los mediadores químicos responsables de dichas reacciones.

### 2.4.3- REACCIONES DE LA INFLAMACIÓN AGUDA

#### 2.4.3.1- CAMBIOS EN EL FLUJO Y CALIBRE DE LOS VASOS

Posterior a la lesión traumática se inicia de forma muy rápida, la reacción del tejido, la cual se presenta de la siguiente forma: la reacción inicial 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>. <sup>2</sup> Este cambio se observa clínicamente como un blanqueamiento de la piel. <sup>9</sup>

Inmediatamente después se produce una vasodilatación a nivel de las arteriolas y pequeños capilares de la zona. Así resulta un aumento del flujo sanguíneo, que es la causa de calor y eritema. La vasodilatación está inducida por la acción de varios mediadores, notablemente la histamina y el ácido nítrico, sobre el músculo liso vascular. <sup>2</sup>

En los vasos dilatados se produce una hiperemia activa que va seguida de tres fenómenos: (a) el fluido rico en proteínas, el exudado inflamatorio, sale fuera de los vasos al tejido extravascular, y es en gran parte responsable de la hinchazón (edema inflamatorio) de los tejidos inflamados; la microcirculación permanece ingurgitada pero el flujo sanguíneo, rápido al principio, se va haciendo, de manera progresiva, más lento, y (c) los leucocitos fagocíticos, primero neutrófilos y luego monocitos, se adhieren a la superficie endotelial de las vénulas a través de receptores específicos y emigran, a través de los espacios vasculares a los espacios tisulares. <sup>10</sup>

#### 2.4.3.2- AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR

Un signo distintivo de la inflamación aguda es el aumento de la permeabilidad vascular que da lugar a un escape de líquido rico en proteínas (exudado) en el tejido extravascular. Este aumento de la permeabilidad se presenta en la

microcirculación, que comprende las pequeñas vénulas, arteriolas y capilares. <sup>2</sup>

Los mecanismos que producen la alteración del endotelio vascular, impermeable en condiciones normales, durante el proceso inflamatorio agudo son:

1.- La contracción de las células endoteliales, por acción de los mediadores como la histamina, bradiquinina, leucotrienos, entre otros, lo que produce ensanchamiento de las uniones intercelulares. Esta contracción se produce desde el contacto de las células con los mediadores químicos y se revierte a los pocos minutos (15 a 30 minutos), afectando principalmente a las vénulas. <sup>2,8</sup>

2.- Aproximadamente de 4 a 6 horas después de la lesión se produce una reorganización estructural del citoesqueleto de las células endoteliales produciendo retracción por acción de las citocinas (FNT y la IL-1) persistiendo este efecto por 24 horas. <sup>2,8</sup>

3.- Otro factor que influye sobre el incremento de la permeabilidad vascular, es la lesión endotelial directa con necrosis y despegamiento de las células endoteliales, este efecto se observa después de lesiones graves como quemaduras y traumatismos. <sup>2,8</sup>

La filtración se inicia inmediatamente después de la lesión y persiste durante varias horas hasta que los vasos lesionados se trombosan. Esta reacción se denomina respuesta inmediata sostenida, la cual puede afectar a capilares, vénulas y arterias. <sup>2</sup>

4.- La filtración prolongada retardada que se inicia entre las dos a doce horas posteriores a la lesión y puede durar horas o días, se presenta posterior a lesiones térmicas de intensidad leve a moderada, lo que produce aumento del edema. <sup>4</sup>

5.- Lesión epitelial dependiente de los leucocitos, acumulados en la zona de la inflamación. La degranulación de los leucocitos hacia el medio extracelular de especies tóxicas de oxígeno y enzimas proteolíticas produce daño al endotelio vascular y en consecuencia aumento de la permeabilidad. <sup>2</sup>

#### 2.4.3.3- PARTICIPACIÓN CELULAR

La participación celular consiste en el paso de las células principalmente neutrófilos y monocitos del sistema circulatorio o vascular, hacia el espacio extravascular de la zona de inflamación y se divide en una secuencia de acontecimientos: 1) marginación y rodamiento; 2) adherencia y transmigración entre las células endoteliales, y 3) migración en los intersticios tisulares hacia un estímulo quimiotáctico. <sup>7</sup>

#### 2.4.3.3.1- MARGINACIÓN Y RODAMIENTO

En condiciones normales las células sanguíneas viajan a lo largo del eje central del vaso, con un escaso contacto con las células endoteliales. Al presentarse aumento de la permeabilidad en el proceso inflamatorio y producirse la disminución de la velocidad del flujo sanguíneo, los leucocitos abandonan la columna central y se marginan hacia la periferia del vaso. Al entrar en contacto los leucocitos con las células endoteliales, ruedan sobre la superficie y se fijan de manera transitoria por la unión de moléculas adhesivas. <sup>4</sup>

Como sucede con todos los leucocitos, el procedimiento mediante el cual los neutrófilos se adhieren a una pared vascular se conoce como marginación y es un proceso que está mediado por selectinas, se inicia cuando un neutrófilo colisiona con la pared vascular, lo cual permite la activación de las moléculas de selectina P y de selectina E en las células endoteliales para enlazar las mucinas de la superficie de los neutrófilos. Al mismo tiempo, la L-selectina, expresada constitutivamente en los neutrófilos (así como en otros leucocitos), se enlaza a su propio conjunto de mucinas blanco sobre la superficie endotelial activada. Juntos, estos tres tipos de selectinas establecen el contacto adhesivo inicial entre el neutrófilo y la pared vascular. <sup>11</sup>

#### 2.4.3.3.2- ADHESIÓN Y TRANSMIGRACIÓN

Posterior al rodamiento, se produce la adhesión de los leucocitos a la superficie endotelial, para dar inicio al paso del leucocito hacia el espacio extravascular por medio de la diapédesis. Esta adhesión está regulada por un grupo de moléculas endoteliales de adhesión de la familia de las inmunoglobulinas como lo son ICAM -1 (molécula 1 de 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>2,4</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.<sup>4</sup> (Fig. 1)

#### 2.4.3.3.3- MIGRACIÓN POR QUIMIOTAXIS

Al salir el leucocito del vaso sanguíneo, se desplaza hacia el sitio 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. Este proceso es denominado quimiotaxia. Todos estos

neutrófilos estimulados por factores quimiotácticos inician la generación o liberación de otros mediadores químicos.<sup>2</sup>

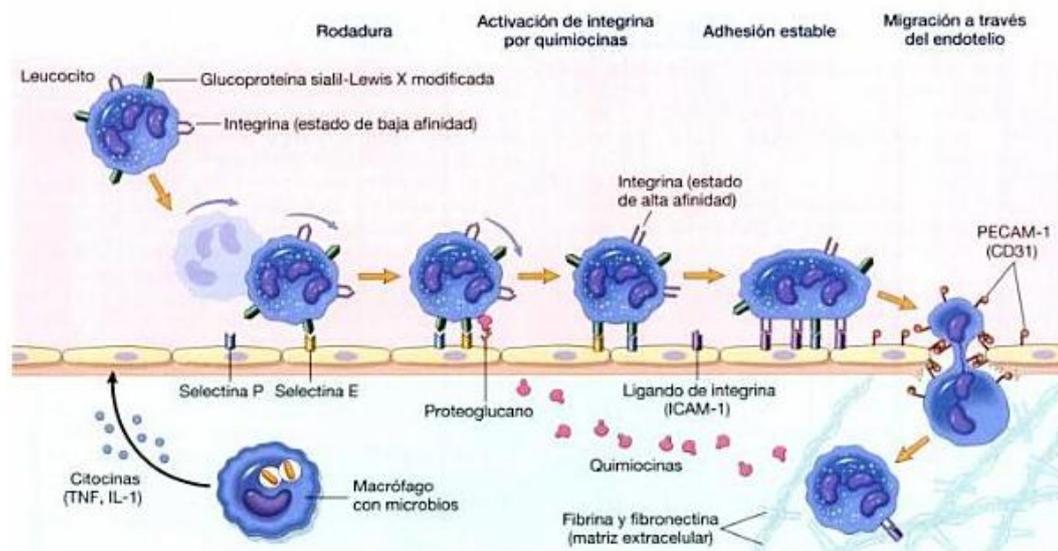


Fig. 1: Proceso de la migración leucocitaria a través de los vasos sanguíneos. Fuente: Robbins and Cotran. Patología Estructural y Funcional. 2006

#### 2.4.4- MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN

Los mediadores inflamatorios son compuestos derivados del huésped por células activadas y actúan para desencadenar o aumentar aspectos específicos de la inflamación. Muchas de las citocinas actúan también como mediadores inflamatorios.

11

Se describirán algunos mediadores químicos importantes clasificados en cuatro grupos: 1) los que tienen propiedades vasoactivas y constrictoras del músculo liso, 2) los que atraen

otras células y se denominan factores quimiotácticos, 3) enzimas y 4) proteoglucanos. <sup>11</sup>

#### 2.4.4.1- MEDIADORES VASOACTIVOS Y DE CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO

- HISTAMINA

La histamina es un mediador inflamatorio que se encuentra preformado en los gránulos de las células cebadas y los basófilos, esta se enlaza de modo particularmente estrecho a la heparina de la célula cebada; no obstante se disocia de estos ligandos cuando se libera al espacio extracelular por desgranulación. <sup>11</sup>

Esta histamina actúa como vasodilatador, como constrictor del músculo liso y es un potente estimulante de la permeabilidad vascular, y de la secreción de moco respiratorio y ácido gástrico. <sup>12</sup> Ejerce sus efectos fisiológicos al interactuar con cualquiera de los tres receptores celulares blanco, designados como H1, H2 y H3. Los receptores se expresan de modo específico al tejido y cada uno origina efectos característicos. Los principales efectos mediados por el receptor H1 incluyen contracción de músculos lisos bronquiales, intestinales y uterinos, así como aumento de la permeabilidad vascular en las vénulas poscapilares. En contraste, el enlace de los receptores H2 aumenta la

secreción gástrica ácida y de moco de las vías respiratorias y el enlace del receptor H3 afecta principalmente la síntesis y liberación de histamina.<sup>11</sup>

- METABOLITOS DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO

Las prostaglandinas y los leucotrienos son metabolitos producidos por ciclooxygenación y lipooxygenación enzimática, respectivamente del ácido araquidónico. Constituyen las dos familias principales de mediadores inflamatorios, cuyos integrantes exhiben diversas propiedades vasoactivas, constrictoras del músculo liso y quimiotácticas.<sup>11</sup>

El ácido araquidónico es un ácido graso de 20 carbonos que contiene cuatro enlaces dobles. Puede liberarse de los fosfolípidos de la membrana a través de cualquiera de las acciones secuenciales de la fosfolipasa C y la diacilglicerol lipasa o por medio de la acción directa de la fosfolipasa A2 sobre los fosfolípidos de la membrana. Una vez liberado, el ácido araquidónico puede metabolizarse por la vía de la ciclooxygenasa o de la lipooxygenasa. Cada una de estas vías puede originar múltiples productos alternos, cada uno de ellos con su propio espectro de efectos.<sup>11</sup>

El producto principal de la vía de la ciclooxygenasa en las células cebadas del tejido conjuntivo es la prostaglandina D2 (PGD2). Este mediador promueve dilatación y permeabilidad

vascular, es un quimioatrayente para neutrófilos y también son mediadoras de los efectos pirogénicos de los lipopolisacáridos (LPS) y las citocinas.<sup>11</sup>

En la vía de la lipooxigenasa los productos principales son los leucotrienos LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>. Pueden ser potentes quimioatrayentes hasta provocar vasoconstricción, broncoconstricción prolongada y aumento de la permeabilidad vascular.<sup>5,11</sup> (Fig. 2)

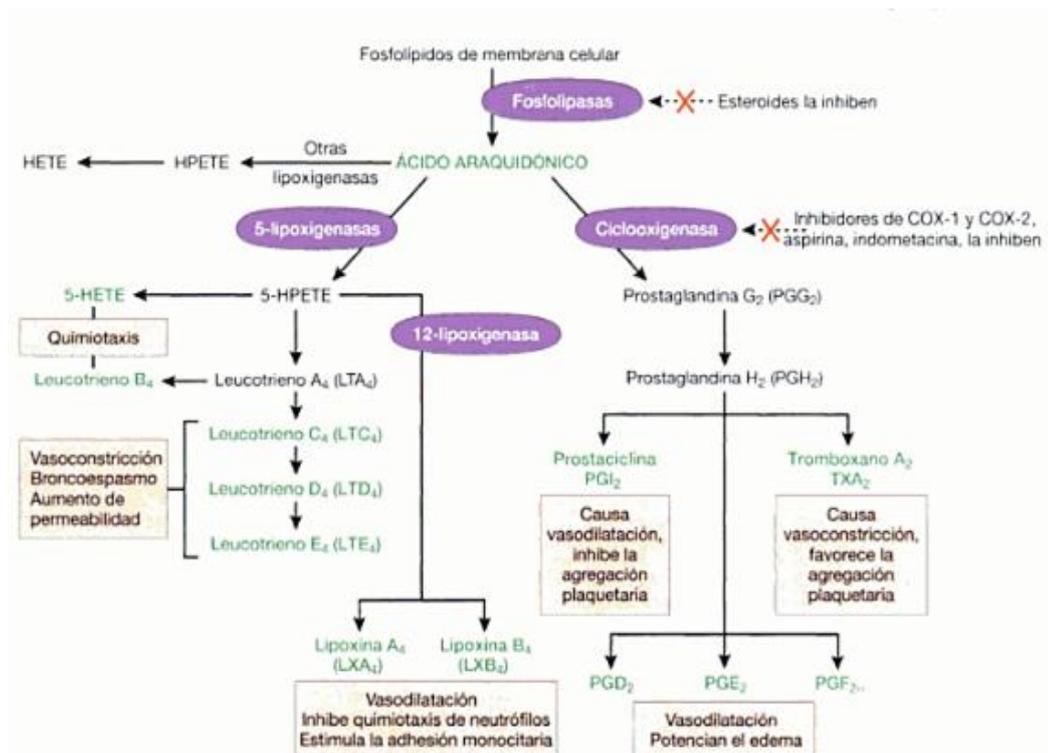


Fig. 2: Generación de metabolitos del ácido araquidónico y su papel en la inflamación. Fuente: Robbins and Cotran. Patología Estructural y Funcional. 2006

#### 2.4.4.2 - MEDIADORES QUIMIOTÁCTICOS

Entre los mediadores más importantes se encuentran los péptidos que constituyen la familia de las citocinas. Ciertos componentes del complemento, notablemente C5a, son también quimioatrayentes potentes. Además, se han encontrado varios mediadores inflamatorios no peptídicos que tienen una actividad quimioatrayente significativa, estos incluyen Factor Activador de Plaquetas (FAP) y LTB<sub>4</sub>, los cuales junto con C5a son quimioatrayentes potentes de neutrófilos. El FAP es un mediador orgánico lipofílico que se libera a partir de las células cebadas y plaquetas activadas, y también puede ser producido por otros tipos celulares activados. Se considera que el FAP es el quimioatrayente de eosinófilos más potente que se conoce y origina broncoconstricción aguda.<sup>11</sup>

##### 2.4.4.2.1- CITOCINAS

Las citocinas son un grupo diverso de proteínas intracelulares de señalamiento que regulan no sólo las respuestas inmunitarias e inflamatorias locales y sistémicas, sino también la reparación de las heridas, la hematopoyesis y muchos otros procesos biológicos.<sup>11</sup>

Hasta la fecha se han identificado más de 100 citocinas, estructuralmente distintas, cada citocina se secreta por tipos

particulares de células como respuesta a una variedad de estímulos, y origina un conjunto característico de efectos en crecimiento, movilidad, diferenciación o función de sus células blanco. Algunas de ellas se han denominado interleuquinas o interleucinas (IL) y se les ha asignado un número en secuencia. Las principales citocinas que actúan como mediadores de la respuesta inflamatoria del huésped son la interleuquina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral. Además existen otras como la interleuquina 6 (IL-6), que es una citocina con múltiples actividades biológicas y actúa directamente en el centro hipotalámico de la fiebre. <sup>11</sup>

#### 2.4.4.2.1.1- INTERLEUQUINA 1 (IL-1) Y FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (FNT)

La secreción de estos mediadores es estimulada por endotoxinas, complejos inmunitarios, toxinas, lesiones físicas o varios mediadores inflamatorios. <sup>4</sup>

La IL-1 es un polipéptido que se produce prácticamente por todos los tipos de células nucleadas, como la línea celular monocito-macrófago, linfocitos B, células asesinas naturales (NK), clones 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>5</sup>

El FNT es producido principalmente por macrófagos activados y en menor grado por otros tipos celulares. Tiene formas diferentes como son el FNT-alfa y el FNT-beta.<sup>13</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>6</sup>

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

En la reacción de fase aguda producen fiebre, aumento del sueño y disminución del apetito.<sup>6</sup>

Sobre el endotelio producen: aumento de la adherencia de leucocitos, incremento de la síntesis de prostaciclina, aumento de la actividad procoagulante, disminución de la actividad anticoagulante, y aumento de la producción de otras citocinas.<sup>4</sup>

Sobre los fibroblastos producen aumento de estos, aumento de la síntesis de colágeno, colagenasa, proteasa y aumento de la síntesis de prostaglandina E.<sup>2</sup>

Estimulan la secreción por parte de los leucocitos de citocinas.<sup>2,4</sup>

#### 2.4.4.2.1.2- INTERLEUQUINA 6 (IL-6)

La IL-6 es una citocina con múltiples actividades biológicas en diversas células (cuadro 1). Sus principales actividades incluyen: actuación sinérgica con IL-1 y FNT para coestimular las células T; inducción de la respuesta de fase aguda en las células del hígado y en el centro hipotalámico de la fiebre; aumento en la replicación, diferenciación y producción de inmunoglobulina en la célula B; promoción de la hematopoyesis y trombopoyesis, y apoyo del crecimiento del hepatocito transformado en cultivo de tejido.<sup>11</sup>

La IL-6 puede producirse por muchos tipos celulares los cuales incluyen linfocitos T y B activados, monocitos, células endoteliales, células epiteliales y fibroblastos. Su expresión se genera por diversos estímulos que incluyen FNT, IL-1, factor de crecimiento derivado de plaquetas y agentes activadores de los linfocitos T, B y los macrófagos.<sup>11</sup> (Cuadro 1)

### Cuadro 1.- La IL-6 y sus múltiples actividades biológicas.

<b>Fuentes celulares predominantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Células TH2 activadas</li> <li>• Macrófagos</li> <li>• Fibroblastos endoteliales</li> </ul>
<b>Efectos singulares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coestimulador de célula T</li> <li>• Coinduce caquexia</li> <li>• Induce síntesis de glucocorticoides, resorción de hueso y crecimiento del queratinocito</li> </ul>
<b>Efectos compartidos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta de fase aguda</li> <li>• Crecimiento de células B y células plasmáticas, producción de Ig</li> <li>• Hematopoyesis</li> <li>• Crecimiento de células leucémicas</li> <li>• Actividad neurotrópica</li> <li>• Crecimiento de células endoteliales</li> </ul>
<p>Tomado de: Stites D, Terr A, y Parslow T. Inmunología Básica y Clínica. 1998.</p>	

#### 2.4.4.2.1.2.1- ACTIVIDADES DE LA FAMILIA DE LA CITOCINA IL-6

La IL-6 actúa como un coestimulante que aumenta de manera sinérgica los efectos mitógenos de la IL-1 y el FNT sobre las células T cooperadoras. La IL-6 es también muy eficaz para aumentar la caquexia inducida por FNT o IL-1, así como la síntesis de glucocorticoides, y tiene la propiedad de

estimular independientemente la actividad del osteoclasto y el crecimiento del queratinocito. No induce la producción de alguna de las otras citocinas conocidas. Esto sugiere que su función inmunitaria principal consiste en potenciar los efectos de otras citocinas. <sup>11</sup>

Algunas citocinas como la interleuquina 6 (IL-6), interleuquina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (FNT) se han visto implicadas en las reacciones de fase aguda después del esfuerzo físico. La injuria postoperatoria es un esfuerzo típico y siempre va seguida por reacciones de fase aguda, como fiebre, leucocitosis y elevación en plasma de proteínas plasmáticas. <sup>6</sup>

La IL-6 en particular, media la síntesis de proteínas de fase aguda y se ha demostrado que se correlaciona con la elevación de proteínas de fase aguda en pacientes sometidos a diversos tipos de cirugía. <sup>15</sup>

La presencia de interleuquina 6 (IL-6) en plasma es muy importante clínicamente y un marcador muy útil para determinar la severidad de la inflamación, su presencia puede predecir las complicaciones en el postoperatorio. <sup>16</sup>

Sakamoto y cols. para investigar las alteraciones en los niveles séricos postoperatorios de IL-6, examinaron los niveles en suero y líquidos de drenaje en pacientes que se

sometieron a cirugía toracoabdominal, encontrando niveles máximos en el primer día postoperatorio que luego fueron disminuyendo.<sup>17</sup>

Miyaoka y cols. determinaron que la presencia de niveles elevados de IL-6 e IL-10 previo a cirugía ortognática puede ser responsable del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) ocasionando complicaciones postoperatorias.<sup>18</sup>

Sin embargo, la relación entre las citocinas y otro tipo de respuestas en el huésped no han sido bien evaluadas. Pocas investigaciones se han centrado específicamente en la unión que existe entre las citocinas y la fiebre en el postoperatorio de cirugía bucal,<sup>19</sup> a pesar de que se sabe que las citocinas son pirógenos endógenos.<sup>20</sup>

La elevación de los niveles de IL-6 en plasma se ha observado en diferentes estados patológicos como infecciones bacterianas, artritis reumatoide y rechazos en trasplante renal.<sup>21</sup>

#### 2.4.4.2.2.- SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El complemento es un término colectivo utilizado para referirse a un grupo de 20 proteínas del plasma y de la membrana celular que se activan de forma secuencial y

desempeñan diferentes funciones, actuando al menos en tres vías principales. <sup>11</sup>

La primera función y la mejor conocida del sistema, es originar lisis de células, bacterias y virus recubiertos. La segunda es mediar el proceso de opsonización en el cual células ajenas, bacterias, virus, hongos, etcétera se preparan para la fagocitosis. Este proceso incluye recubrir la partícula extraña con fragmentos específicos del complemento que pueden reconocerse por receptores para estos fragmentos sobre las células fagocíticas. <sup>11</sup>

La tercera función de las proteínas del complemento es la generación de fragmentos peptídicos que regulan las características de la respuesta inflamatoria e inmunitaria. <sup>11</sup>

El sistema se activa por tres vías diferentes: vía clásica, vía alternativa y vía de las lectinas. <sup>11</sup> (Fig. 3)

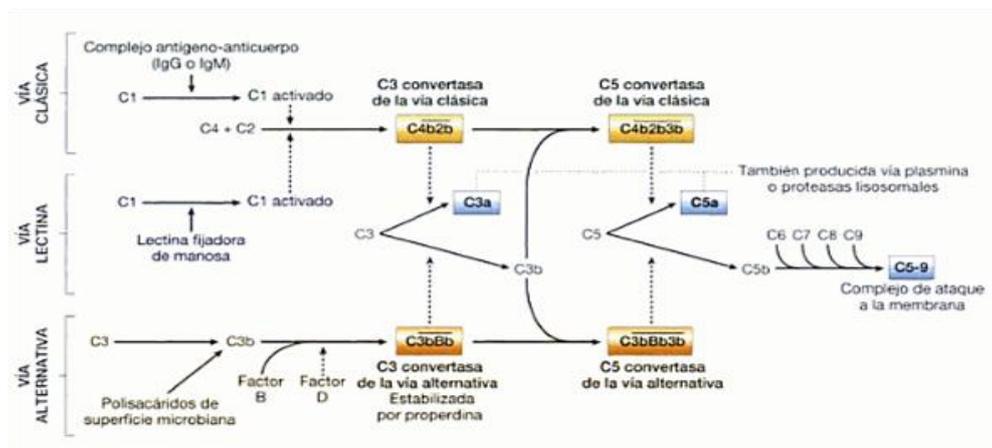


Fig. 3. Sistema del Complemento. Fuente: Robbins and Cotran. Patología Estructural y Funcional. 2006

#### 2.4.4.3.- MEDIADORES ENZIMÁTICOS

Dentro de los gránulos de almacenamiento de las células inflamatorias pueden encontrarse múltiples enzimas que se liberan al exterior durante el proceso de desgranulación. Además de sus efectos en antígenos y tejidos del huésped, unos cuantos de estos pueden actuar para iniciar cascadas del complemento, sistemas de la coagulación y fibrinolítico o cininas. Por ejemplo: en el sistema de las quininas, la enzima calicreína actúa fragmentando el cininógeno de alto peso molecular dando lugar a la bradisinina. <sup>11</sup>

#### 2.4.4.4.- PROTEOGLUCANOS

Los gránulos de células cebadas y basófilos abundan en complejos de proteína-polisacárido llamados proteoglucanos, que forman gran parte de la matriz estructural de tales gránulos. Los proteoglucanos median la inflamación actuando como sitios de enlace para heparina y otros mediadores. No obstante, otros proteoglucanos también tienen actividad reguladora intrínseca. Por ejemplo, el proteoglucano granular más importante en las células cebadas humanas es la heparina granular, que tiene actividad anticoagulante y también posee la propiedad de modular la actividad de la triptasa. <sup>11</sup>

### 3- TEMPERATURA CORPORAL

La temperatura a la cual el cuerpo se mantiene varía en menor grado de un individuo a otro. En humanos, el valor normal para la temperatura bucal es de 37°C, pero en una serie grande de adultos jóvenes normales, la temperatura bucal matutina fue en promedio de 36.7 °C, con una desviación estándar de 0.2°C. En consecuencia, se espera que 95% de todos los adultos jóvenes tengan una temperatura matutina de 36.3 a 37.1 °C. Las diversas partes del cuerpo se encuentran a temperaturas diferentes, y la magnitud de la diferencia entre estas partes varía con la temperatura ambiental. Las extremidades por lo general están más frías que el resto del cuerpo. La temperatura del escroto es regulada con cuidado a 32°C. La temperatura rectal es representativa de la central del cuerpo y sus variaciones son menores con cambios en la temperatura ambiental. La bucal por lo regular se encuentra 0.5°C por debajo de la temperatura rectal.<sup>8</sup>

La temperatura central normal en el humano (representada por las temperaturas oral, rectal, esofágica, membrana del tímpano, hipotalámica o de la sangre al pasar por cualquiera de los órganos de la parte central o nuclear) permanece relativamente constante. Por tanto, la temperatura central es la que es regulada y mantenida constante dentro de límites

bastante estrechos <sup>22</sup> teniendo una fluctuación circadiana regular de 0.5 a 0.7 °C. En individuos que duermen durante la noche y están despiertos en el día, es mas baja a las 6 de la mañana y mas elevada en las tardes. <sup>8</sup>

La fiebre es la elevación de la temperatura corporal por encima de la variación circadiana normal como consecuencia de cambios en el centro termorregulador de la región anterior del hipotálamo. <sup>23</sup>

La fiebre es probablemente el síntoma clave más antiguo y conocido universalmente que denota enfermedad. <sup>8,24</sup>

El beneficio de la fiebre para el organismo es desconocido. Es probable que sea benéfica porque ha evolucionado y persistido como una respuesta a las infecciones y otras enfermedades. Muchos microorganismos crecen mejor dentro de un rango relativamente estrecho de temperatura, y una elevación en la temperatura inhibe su crecimiento. Además cuando se incrementa la temperatura aumenta la producción de anticuerpos, siendo claramente beneficiosa como adyuvante inmunológico mejorando funciones, por ejemplo: aumenta el potencial de los linfocitos T mediante la modulación de los pasos críticos en la señal de transducción actuando en su polarización, actividad y motilidad. Sin embargo, la temperatura muy elevada es perjudicial. Cuando

se encuentra por arriba de 41 °C, por periodos prolongados, puede dar como resultado daño cerebral permanente. Por arriba de 43 °C se desarrolla un coma por calor y la muerte es común. <sup>8,24</sup>

Los compuestos que producen fiebre se denominan pirógenos y pueden ser tanto exógenos como endógenos. Los pirógenos exógenos son ajenos a la persona, mientras que los endógenos son producidos por el huésped, generalmente en respuesta a estímulos provenientes de las infecciones o inflamaciones. <sup>23</sup>

Hoy se piensa que la fiebre está mediada por pirógenos endógenos y no por pirógenos exógenos. Estos pirógenos endógenos son polipéptidos que reciben el nombre genérico de “citocinas” y son producidas por varios tipos de células en el organismo. En lo que refiere a las citocinas que participan en el proceso febril parecen ser primariamente las producidas por los fagocitos mononucleares activados por pirógenos exógenos como microorganismos, sus productos o toxinas <sup>35</sup>. Entre estas citocinas se encuentran las interleuquinas (1  $\alpha$ ,  $\beta$ , 6,8, 11) los interferones ( $\alpha$ 2) y también otras como la proteína-1 inflamatoria de macrófago.

¿Pero cómo pueden las citocinas circulantes acceder a neuronas específicas en el sistema nervioso central

responsables de desencadenar los mecanismos de la fiebre cuando parece que estas no cruzan la barrera hematoencefálica? Tres posibilidades han sido sugeridas. La primera es que pudieran cruzar la barrera hematoencefálica utilizando mecanismos de transporte activo en dirección ascendente o en contra de un gradiente de concentración. La segunda, que entren en el cerebro a través de los órganos circunventriculares, en donde la barrera es más permisiva. Y la tercera, que las citocinas activen receptores del sistema nervioso periférico y sea éste el que transmita la información al cerebro.<sup>22</sup>

Recientemente esta última hipótesis nerviosa ha cobrado bastante aceptación. Esta hipótesis sugiere que la fiebre pudiera iniciarse tras la liberación de citocinas producidas por los macrófagos hepáticos y que éstos activen los aferentes vagales subdiafragmáticos. A través del nervio vago la información específica alcanza el cerebro y se activarían neuronas tanto en la zona preóptica del hipotálamo anterior como en estructuras circunventriculares las que a su vez inducen la producción de prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>) que son las responsables directas de desencadenar los mecanismos de la elevación de la temperatura.<sup>22</sup> (Fig. 4)

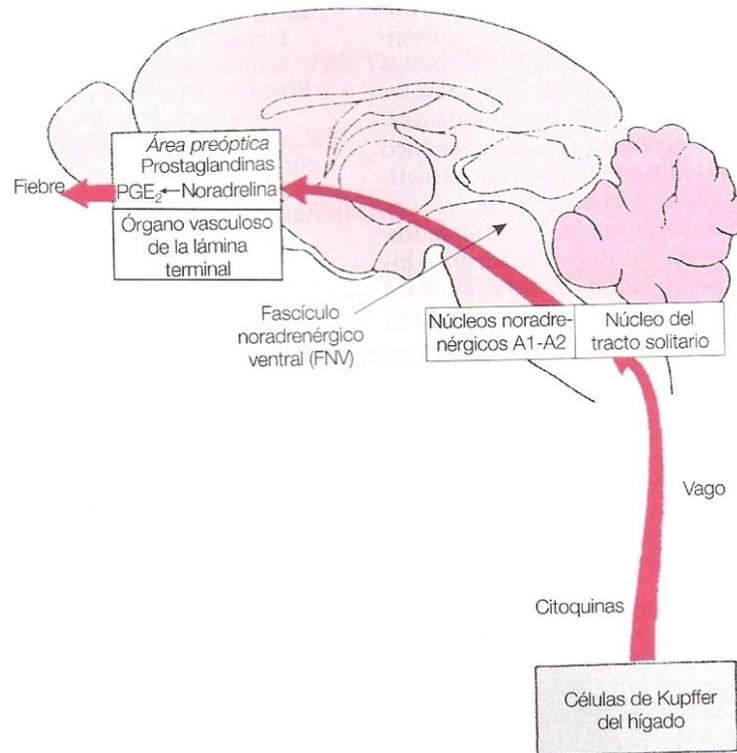


Fig. 4: Fisiopatología del aumento de la temperatura corporal. Fuente: Tresguerres J. Fisiología Humana. 2000

En el postoperatorio quirúrgico inmediato es muy probable que aumenten los valores de la temperatura corporal, asociado este aumento con la presencia de algunos mediadores químicos. La interleuquina 6 (IL-6) es uno de los mediadores que provocan un aumento de la temperatura corporal por encima del rango normal.<sup>19</sup>

#### 4- PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)

La PCR es probablemente la proteína de fase aguda mejor conocida producida por las células del parénquima del hígado en respuesta a cualquier injuria al tejido o inflamación. <sup>25</sup>

##### 4.1- FÍSICA, QUÍMICA Y PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LA PCR

La PCR consiste en 5 subunidades polipeptídicas idénticas con enlaces no covalentes en una unidad pentamérica cíclica. Estudios sobre la función biológica de esta molécula sugieren que cumple un rol importante como inmunomodulador con respecto a la activación del sistema del complemento, activación de los neutrófilos y más recientemente, activación del sistema monocito-macrófago para generar destrucción tumoral. <sup>26</sup>

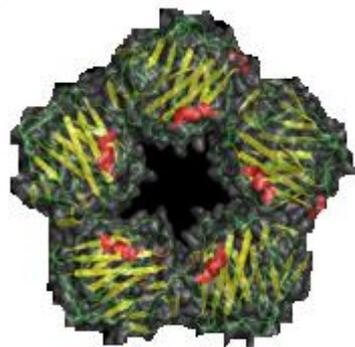


Figura 5.- Molécula de Proteína C Reactiva. Familia de las Pentraxinas. Fuente: [es.wikipedia.org/wiki/](http://es.wikipedia.org/wiki/)

Sharad D. Deodhar y cols. determinaron que la PCR en relación con las otras proteínas de fase aguda es el instrumento más sensible y un indicador temprano para determinar injuria al tejido y/o inflamación.<sup>25</sup>

Kushner y col. realizaron estudios in vivo en modelos animales e in vitro usando líneas celulares de hepatomas humanos, examinando la cinemática en la producción de PCR así como los efectos de varias citocinas, obteniendo importantes resultados en relación a la Interleuquina 6 (IL-6); actuando ésta como estímulo directo e importante para la producción de PCR por parte de los hepatocitos.<sup>27,28</sup>

La PCR es una molécula conocida desde hace más de 70 años, cuya presencia en concentraciones elevadas en sangre siempre ha sido sinónimo de la existencia de una reacción de fase aguda, es decir, de un proceso inflamatorio. Incluso, en algunas épocas, y puesto que la elevación de la concentración de esta proteína no se produce en respuesta a todos los estímulos (no aumenta considerablemente en presencia de agresiones por virus), su medición ha llegado también a utilizarse para diferenciar las infecciones virales de las bacterianas en determinadas situaciones conflictivas.<sup>29</sup>

#### 4.2.- FUNCIÓN DE LA PCR

Los niveles de PCR aumentan dramáticamente durante los procesos inflamatorios que ocurren en el organismo. Este incremento se debe a un aumento en la concentración plasmática de IL-6. La PCR se liga a la fosforilcolina de los microorganismos facilitando su fagocitosis (acción opsonizante). Se piensa que la PCR colabora con el complemento ligándose a células extrañas y dañadas, y que realza la fagocitosis hecha por macrófagos, quienes expresan un receptor para PCR. También se cree que desempeña un papel importante en la inmunidad innata, como un sistema de defensa temprano contra infecciones. Además se ha demostrado que sus niveles se incrementan en los episodios agudos coronarios (síndromes coronarios agudos), significando un mal pronóstico tanto a corto como a largo plazo.<sup>36</sup>

#### 4.3- APLICACIÓN CLÍNICA DE LAS MEDICIONES DE PCR

Las aplicaciones clínicas de esta prueba pueden ser analizadas en tres categorías:

- 1- PCR como una prueba de detección de enfermedades clínicas.
- 2- PCR como una ayuda en el diagnóstico diferencial.

3- PCR como un monitor de laboratorio de la actividad o evolución de la enfermedad.

Hay que destacar que de estas tres áreas la actividad clínica más importante se encuentra en relación con el valor de las mediciones de PCR y la evolución de la enfermedad en una gran variedad de situaciones clínicas, por todo esto, los niveles de PCR deben ser estudiados de manera cuantitativa y las mediciones deben ser realizadas en las diferentes etapas de la evolución de la enfermedad.<sup>25</sup>

#### 4.4- VALORES NORMALES DE PCR COMO PRUEBA DE LABORATORIO

Los niveles séricos de PCR se encuentran dentro de los valores normales en un adulto sano si presenta  $< 1$  mg/dL, por lo tanto, un valor sérico de PCR en un paciente dado que es  $< 1$  mg/dL es considerado como un valor no significativo.<sup>32</sup>

En enfermedades inflamatorias crónicas los niveles de PCR presentan elevaciones moderadas, es decir, 1-10 mg/dL mientras que en enfermedades inflamatorias graves y agudas los niveles pueden estar en el rango de 10-25 gr/dL.<sup>30</sup>

La vida media de la PCR en la circulación no es influenciada significativamente por la edad ni por el género.<sup>31</sup>

## **IV. OBJETIVOS**

### **I. Objetivo General**

1°. Determinar las variaciones de la temperatura corporal y los niveles de la interleuquina 6 luego de la odontectomía de los terceros molares.

### **II. Objetivos Específicos**

- Cuantificar el aumento de la temperatura corporal a las 0, 24, 48 horas y a los 7 días luego de la odontectomía de los terceros molares.
- Medir la cantidad de interleuquina 6 (IL-6) presente en la zona distal de los segundos molares a las 0, 24, 48 horas y a los 7 días, luego de la odontectomía de los terceros molares.
- Determinar la relación entre los valores de la temperatura corporal y los niveles de interleuquina 6 (IL-6) a las 0, 24, 48 horas y a los 7 días, luego de la odontectomía de los terceros molares.
- Determinar niveles séricos de Proteína C Reactiva (PCR) al tiempo 0 y a las 48 horas.

- Determinar si existe relación entre temperatura corporal, la presencia de interleuquina 6 (IL-6) y los valores de Proteína C Reactiva (PCR).

## **V. MATERIALES Y MÉTODOS**

El presente estudio, se realizó en pacientes que tenían indicación de extracción de los cuatro terceros molares para evaluar las variaciones de la temperatura corporal, de la interleuquina 6 (IL-6) y de la PCR luego de la odontectomía de los terceros molares.

### **1. LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN**

Postgrado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela.

### **2. TAMAÑO DE LA POBLACIÓN**

Se seleccionó una población de 20 pacientes, en un rango de edad de 18 a 28 años que asistieron a la clínica del Postgrado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela, entre el mes de enero y abril de 2010. Todos los pacientes del estudio cumplieron con los criterios de definición de la muestra.

### **3. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN**

Para ser incluidos, los pacientes se enmarcaron dentro de los criterios mencionados a continuación:

#### **i. Criterios de inclusión:**

- Todos los pacientes que tengan Historia Clínica completa con evaluación clínica y radiográfica y la indicación de realizar odontectomía de los cuatro (4) terceros molares.
- Los pacientes que hayan firmado su consentimiento escrito para incluirlos en la investigación (aprobado por el Comité de Bioética).
- Los pacientes deben ser mayores de 18 años, sin distinción de género.
- Los pacientes no deben tener ningún tipo de patología sistémica.
- Los pacientes no deben tener signos ni síntomas clínicos sugestivos de infección.
- Los pacientes deben tener valores de los exámenes de laboratorio (ver lista descriptiva) indicados dentro de los límites de normalidad.

ii. Criterios de exclusión

- Pacientes con alguna patología sistémica.
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Pacientes alérgicos al Tramadol.
- Pacientes con alteraciones en los valores de exámenes de laboratorio (ver lista descriptiva).
- Pacientes con enfermedad periodontal.

- Pacientes con sintomatología a nivel de terceros molares que hubiesen recibido analgésico y/o antiinflamatorios en un período menor a 2.5 vidas medias del fármaco.

#### 4. MÉTODO

Los pacientes fueron medicados con Tramadol (50 mg) 1 cápsula cada 8 horas durante 3 días y Amoxicilina (500 mg) 1 cápsula cada 8 horas durante 7 días. El Tramadol es un analgésico opiáceo de acción central que inhibe la captación de noradrenalina y serotonina y modula la liberación de neurotransmisores nociceptivos. El resultado final es la inhibición del estímulo nociceptivo y no tiene acción a nivel de la síntesis de las prostaglandinas a nivel del centro termorregulador del hipotálamo. La Amoxicilina es un fármaco antimicrobiano semisintético derivado de la penicilina que actúa contra un amplio espectro de microorganismos, tanto Gram positivos como Gram-negativos, es estable en ácido y ha sido formulado para su consumo oral. <sup>33,34</sup>

##### 4.1- TOMA DE LA MUESTRA BIOLÓGICA

Se tomaron cuatro muestras a cada paciente de fluido crevicular gingival con puntas de papel estériles # 35. Una primera muestra preoperatoria se tomó justo antes de realizar la anestesia local para la cirugía (0 horas). Fue recogida del

surco crevicular de la cara distal del segundo molar permanente. Las otras muestras se tomaron 24 horas después de la cirugía (Día 1), a las 48 horas (Día 2), y a los siete días junto con el retiro de sutura (Día 7), en la misma localización de la muestra preoperatoria. Cada toma se realizó de la siguiente forma: secado de la boca con aspiración, aislamiento de la zona con rollos de algodón, secado suave con torundas de algodón estériles, y toma de la muestra del fluido crevicular o la sangre del lecho quirúrgico mediante la colocación de los conos de papel estériles. Se insertaron 2 conos de papel en cada superficie distal durante 30 segundos y posteriormente se introdujeron en un vial para ser congelados a  $-12^{\circ}\text{C}$ .

A la población seleccionada también se les tomó un registro de la temperatura corporal con un termómetro digital que registra temperatura timpánica (ThermoScan pro 3000 marca BRAUN) a las 0 horas, el Día 1, el Día 2 y a los 7 días posteriores a la realización de la cirugía y se les instruyó para la toma de la temperatura corporal cada 4 horas y durante tres días consecutivos posteriores al acto quirúrgico y se les entregó un formato para colocar los datos de las temperaturas obtenidas.

## 5. MEDIDAS A TOMAR DURANTE LA INVESTIGACIÓN

A los pacientes que cumplieron con los criterios y firmaron el consentimiento informado (Anexo 1) se les entregaron órdenes para realizar exámenes de laboratorio pre-operatorios y post operatorios a las 48 horas.

Se indicó a los pacientes realizar determinaciones de:

Lista descriptiva de Exámenes de Laboratorio:

- Hematología Completa.
- Tiempo de Protrombina (PT) y Tiempo de Tromboplastina (PTT).
- Plaquetas.
- Glicemia
- VDRL Y VIH
- Velocidad de sedimentación globular (VSG)
- Proteína C reactiva (PCR)

Los valores de VSG y PCR se tomaron como indicadores inespecíficos de inflamación. La cuenta y fórmula leucocitaria se utilizó como indicador de la presencia de infección bacteriana cuando el resultado de laboratorio reflejó neutrofília y leucocitosis.

La neutrofília se define como el aumento en el número absoluto de neutrófilos circulantes por encima del valor medio en individuos normales, que corresponde a cifras superiores a 7.500/ mm<sup>3</sup>. La neutrofília es la causa más frecuente de

leucocitosis. Se define leucocitosis como el aumento en el número total de glóbulos blancos por encima de 11.000/mm<sup>3</sup>.<sup>6</sup>

Cada paciente se sometió a cuatro exámenes de control que se registraron en planillas predeterminadas. (Anexo 3)

Control día 1 (0 horas):

- 1°. Evaluación clínica, radiográfica y de exámenes paraclínicos.
- 2°. Se realizó toma y registro de la temperatura corporal.
- 3°.Indicación al paciente para la toma de la temperatura corporal cada 4 horas y durante tres días consecutivos posteriores a el acto quirúrgico.
- 4°.Se realizó una toma de muestra del fluido gingival en el surco crevicular de la superficie distal a los segundos molares permanentes, utilizando conos de papel # 35.
- 5°. Intervención quirúrgica, (todas las cirugías fueron realizadas por residentes de segundo año del Postgrado).
- 6°.Prescribir los medicamentos de acuerdo al protocolo, se le entregó al paciente las indicaciones postoperatorias y un formato para colocar las cifras de la temperatura corporal obtenidas. (Anexo 3)

Control día 2 (48 horas)

- 1°. Toma y registro de la temperatura corporal.
- 2°. Toma de muestra de fluido gingival.

3°. Se solicitó al paciente realizar exámenes de laboratorio postoperatorios que incluían Hematología completa y PCR.

4°. Se verificó si el paciente cumplía con el tratamiento indicado.

#### Control día 7

1°. Toma y registro de la temperatura corporal.

2°. Toma de muestra de fluido gingival.

3°. Registro de los valores de exámenes de laboratorio indicados y de las tomas de temperatura corporal realizadas por el paciente.

#### 6. PROCEDIMIENTO PARA TRATAR LAS MUESTRAS PREVIO AL ENSAYO INMUNOENZIMÁTICO (ELISA)

En cada vial se colocaron 8 conos de papel impregnados con el fluido crevicular o la sangre del lecho quirúrgico del paciente. Posteriormente a cada vial se le añadió 800 µl de solución de lavado y se llevaron a un Vortex durante 1 hora para ser agitados y de esta forma desprender de los conos todo el contenido celular, luego se lleva el vial a una centrifuga durante 3 minutos para recuperar la mayor cantidad posible de muestra. Se extrae el líquido con una pipeta y se recupera todo el sobrenadante que posteriormente será sometido al análisis inmunoenzimático (ELISA).

## 6.1 ANALISIS INMUNOENZIMÁTICO DE LA MUESTRA BIOLÓGICA PARA MEDIR INTERLEUQUINA 6 (IL-6)

Las concentraciones de IL-6 total en las muestras de fluido gingival no estipuladas fueron medidas por el método de captura. Los niveles totales de anticuerpo fueron cuantificados por el análisis de regresión lineal de los valores de densidad óptica (DO) de las muestras contra una curva estándar de Interleuquina 6 (IL-6).

Todos los reactivos y muestras se encontraban a temperatura ambiente antes de su uso.

### PROCEDIMIENTO

1. Se prepararon todos los reactivos según los estándares de trabajo.
2. Se prepara la placa para el procedimiento inmunoenzimático.
3. Se agregan 100 µl de diluyente RD1-75 a cada pozo.
4. Posteriormente se adicionan 100 µl de la muestra por pozo. Se cubrió con el adhesivo suministrado. Se incubó por 2 horas a temperatura ambiente en un agitador de microplacas horizontal (0,12" orbit) fijado en  $500 \pm 50$  rpm.
5. Lavado de la placa con solución amortiguadora.

### Procedimiento de lavado

- a. Se removió el líquido de los pozos, invirtiendo la placa y decantando los contenidos.
  - b. Se eliminó el exceso de líquido sujetando firmemente la placa, golpeándola invertida sobre una toalla de papel limpia.
  - c. Se llenó cada pozo con 400  $\mu$ l de solución de lavado.
  - d. Se removió el líquido de los pozos invirtiendo las placas y decantando el contenido.
  - e. Se repitieron los pasos b y d cinco veces para un total de 6 lavados. Después del último lavado, se invirtió la placa sobre una toalla de papel por lo menos 10 veces para remover el exceso de solución de lavado.
6. Se añaden 200  $\mu$ l de IL-6 Conjugada para cada pozo. Se cubrió con una nueva cinta adhesiva y se incubó por 2 horas a temperatura ambiente en el agitador.
  7. Repetir el lavado como en el paso 5.
  8. Añadir 50  $\mu$ l a cada pozo de solución sustrato. Se cubrió con una nueva cinta adhesiva. Se incubó por 60 minutos a temperatura ambiente sobre la mesa de trabajo y no se volvió a lavar la placa.

9. Agregar 50  $\mu$ l por cada pozo de solución amplificadora.  
Cubrir con una nueva cinta adhesiva e incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente sobre la mesa de trabajo.
10. Añadir 50  $\mu$ l por cada pozo de solución para detener la reacción colorimétrica.
11. Se determinó la densidad óptica de cada uno de los pozos durante 30 minutos usando un lector de microplacas programado a 490 nm. Y se realizó el análisis de absorbancia en un lector Thermomax™.

## 7. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Los datos obtenidos se registraron mediante cuadros y gráficos relacionados con las variables. El análisis de los mismos se llevo a cabo a través de cifras absolutas y relativas. Además, al analizar los resultados, se utilizaron medidas de tendencia central, frecuencias, promedios y porcentajes, pruebas de sensibilidad y especificidad.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados mediante el uso del programa SPSS versión 16 para Mac OS X.

En primer lugar se utilizó la prueba paramétrica de Lilliefors para comprobar el carácter de Normalidad en la muestras de pacientes, la cual no resultó estadísticamente

significativa, se uso entonces la prueba no paramétrica de rangos de Wilcoxon para los análisis estadísticos con un  $p < 0,05$ .

Así mismo, se aplicó el Método de correlación de dos variables de Spearman ( $p < 0,05$ ) para las variables IL-6 (pg/ml), concentración de PCR (gr/dL), número de Leucocitos ( $\text{mm}^3$ ) y valores de temperatura corporal ( $^{\circ}\text{C}$ ), para medir el grado de asociación entre estas variables.

## **VI. RESULTADOS**

De acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Se seleccionaron un total de 20 pacientes que ameritaban la odontectomía de los cuatro terceros molares.

Luego de realizado el registro de datos de cada uno de los pacientes se procedió a la toma de las muestras, para la determinación de IL-6. Esta se realizó utilizando puntas de papel # 35. Una primera muestra preoperatoria se tomó justo antes de realizar la anestesia local para la cirugía (0 horas) a nivel del surco crevicular de la cara distal del segundo molar permanente. Las otras muestras se tomaron 24 horas después de la cirugía (Día 1), a las 48 horas (Día 2), y a los siete días junto con el retiro de sutura (Día 7), en la misma localización de la muestra preoperatoria. Se insertaron 2 conos de papel en cada superficie distal durante 30 segundos y posteriormente se introdujeron en un vial para ser congelados a -12 °C hasta el momento de ser realizado el ensayo inmunoenzimático.

A la población seleccionada también se le tomó un registro de la temperatura corporal con un termómetro digital que registra temperatura timpánica (ThermoScan pro 3000 marca BRAUN) a las 0 horas, el Día 1, el Día 2 y a los 7 días posteriores a la realización de la cirugía. Estos registros

fueron realizados por un operador entrenado, adicionalmente los pacientes fueron instruidos para la toma de la temperatura corporal cada 4 horas y durante tres días consecutivos posteriores al acto quirúrgico (día 1, 2 y 3). Adicionalmente se les entregó un formato para colocar los datos de las temperaturas obtenidas (Anexo 3).

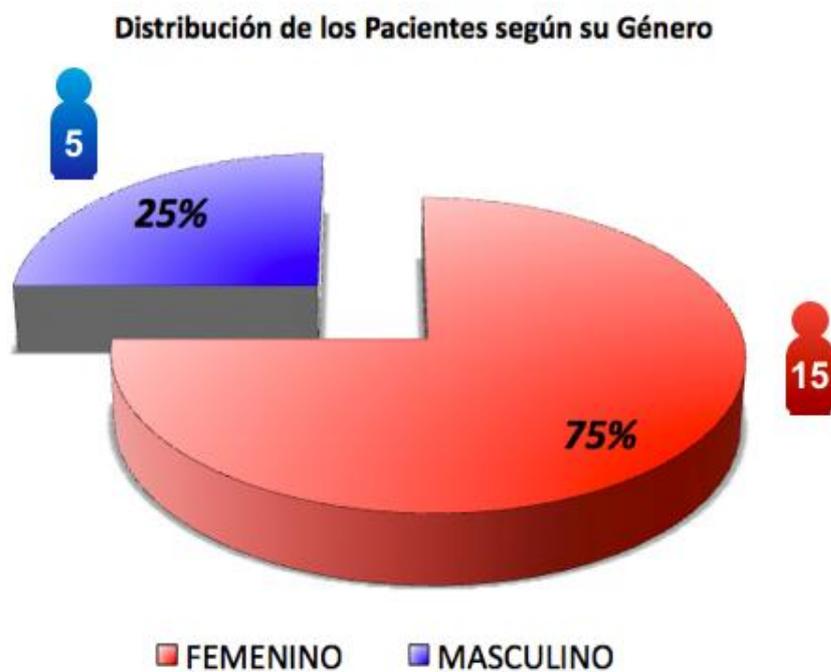
Los niveles séricos de Proteína C Reactiva (PCR) y valores hematológicos se realizaron al tiempo 0 y a las 48 horas posteriores al acto quirúrgico.

Los pacientes fueron medicados con Tramadol (50 mg) 1 cápsula cada 8 horas durante 3 días y Amoxicilina (500 mg) 1 cápsula cada 8 horas durante 7 días.

## 1.- Distribución de los pacientes según su género

En el gráfico N° 1 podemos observar que el 75% (16/20) de los pacientes pertenecen al género femenino y el 25% (4/20) pertenecen al género masculino.

Gráfico N° 1

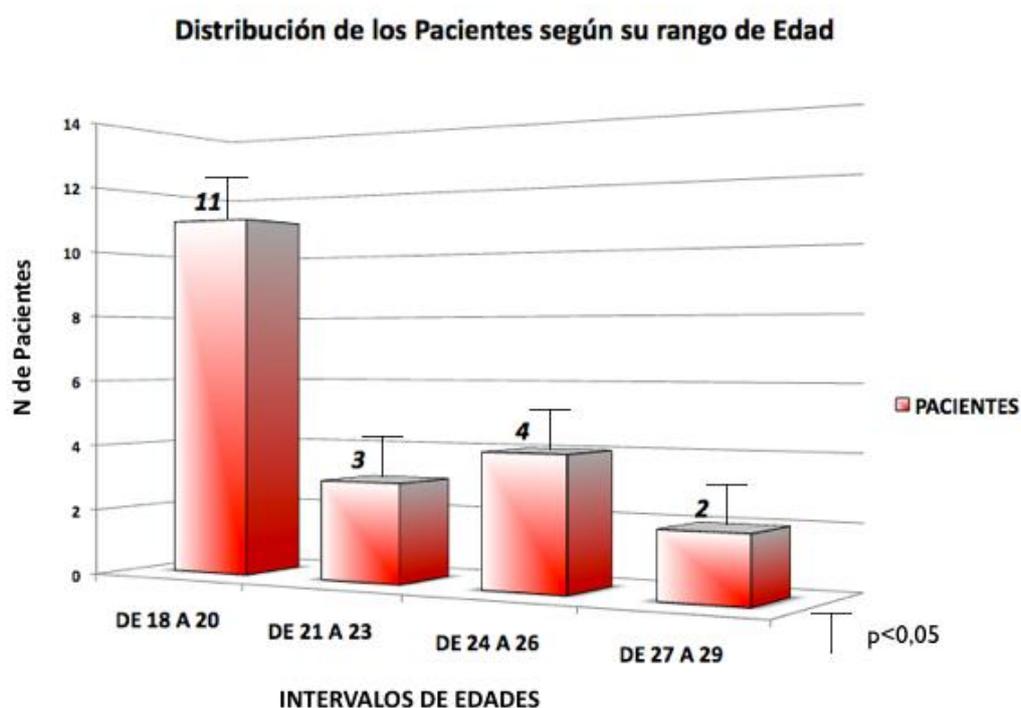


Fuente: Propia del investigador

## 2.- Distribución de los pacientes según su rango de edad

Al agrupar los pacientes por rango de edad, se puede notar que la mayoría 55% de los pacientes (11 pacientes) se ubican entre los 18 y 20 años de edad, el 20% (4 pacientes) entre los 24 y 26 años de edad, un 15% (3 pacientes) entre los 21 y 23 años de edad y el menor porcentaje 10 % (2 pacientes) entre los 27 y 29 años.

Gráfico N° 2

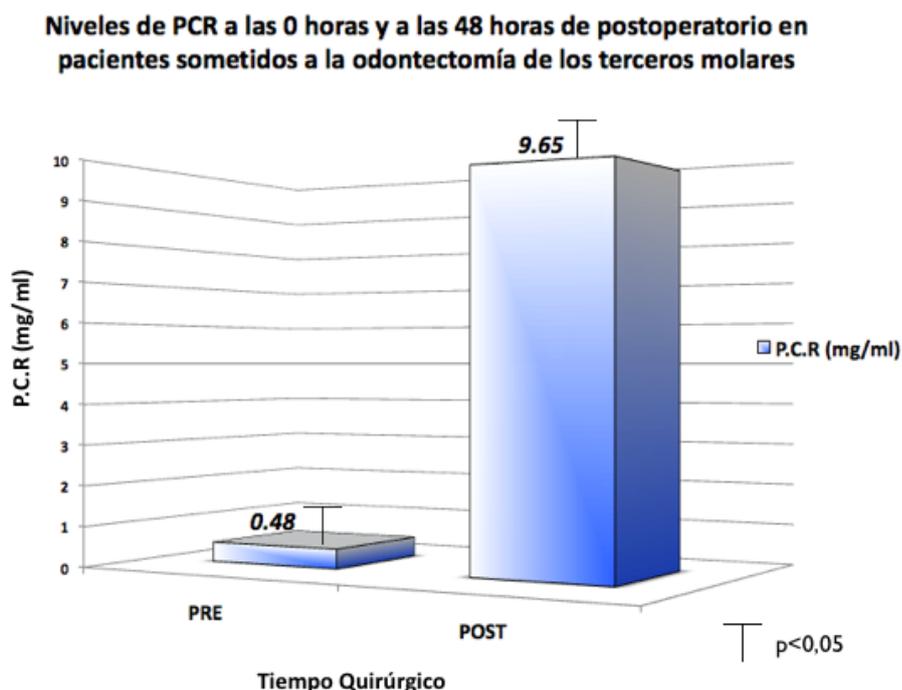


Fuente: Propia del investigador

### 3. Niveles de PCR a las 0 horas (Control día 1) y a las 48 horas de postoperatorio (Control día 2) en pacientes sometidos a la odontectomía de los terceros molares

Al analizar el gráfico 3 podemos observar que en el preoperatorio (0 horas) los niveles promedio de PCR presentan un valor de 0,48 mg/ml y una desviación estándar  $\pm 0,09$ . Al evaluar el promedio de los resultados de PCR obtenidos de los pacientes luego de ser sometidos a la odontectomía de los terceros molares a las 48 horas su nivel de concentración aumentó drásticamente hasta 20 unidades para alcanzar un valor de 9,65 mg/ml con una desviación estándar  $\pm 3,23$ .

Gráfico N° 3

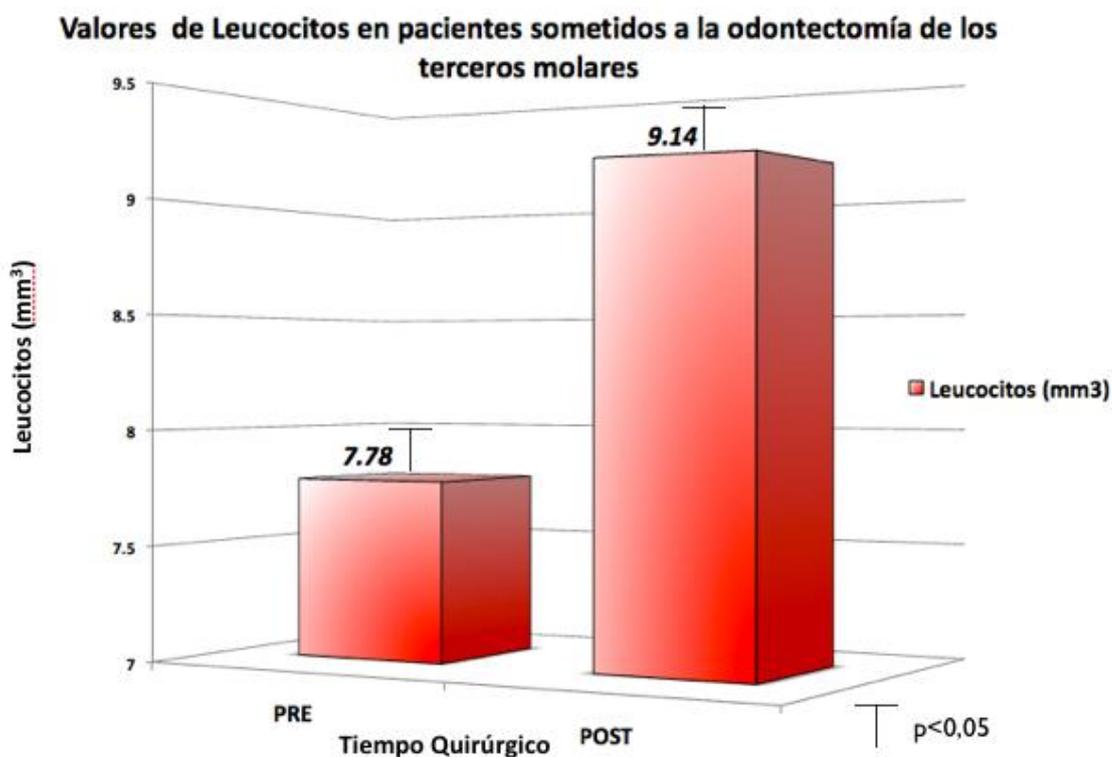


Fuente: Propia del investigador

#### 4.- Valores de Leucocitos de los pacientes sometidos a la odontectomía de los terceros molares

En el gráfico N° 4 se puede observar el promedio de los valores del conteo total de Leucocitos obtenidos previo al procedimiento quirúrgico con un valor de  $7,78 \text{ mm}^3$  y una desviación estándar  $\pm 1,87$ , comparado con los niveles obtenidos a las 48 horas (Día 2) post-cirugía cuando se presentan niveles de  $9,14 \text{ mm}^3 \pm 2,10$ . Se observa un incremento estadísticamente significativo entre ambas mediciones ( $P < 0,05$ ).

Gráfico N° 4



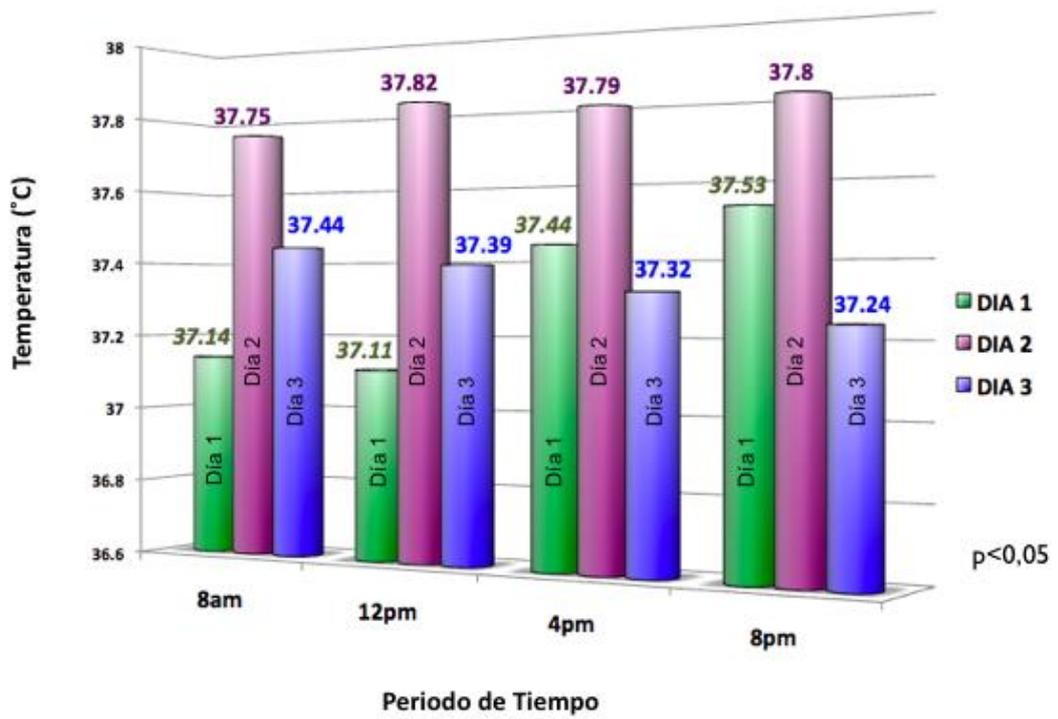
Fuente: Propia del investigador

**5.- Valores promedio de la temperatura corporal, suministradas por los pacientes luego de la odontectomía de los terceros molares y durante tres días consecutivos**

En el día 1 (24 horas) los registros de temperatura varían en el transcurso del tiempo, observándose los valores máximos a las 8:00 pm, cuando alcanzan los 37,53 °C. Para el día 2 (48 horas) ocurre un incremento significativo ( $P < 0,05$ ) con respecto al anterior, aunque con variaciones mínimas entre las 4 tomas. El promedio de los valores para este día fue de 37,79 °C. En el día 3 (72 horas) se observa un descenso ( $P < 0,05$ ) de la temperatura con respecto al día 2, pero no alcanza los valores iniciales del día 1, para este día tampoco se observan variaciones significativas entre las diferentes tomas de temperatura, observándose un promedio de 37,35 °C ( $P < 0,05$ ).

Gráfico N° 5

Valores promedio de temperatura corporal, suministradas por los pacientes luego de la odontectomía de los terceros molares

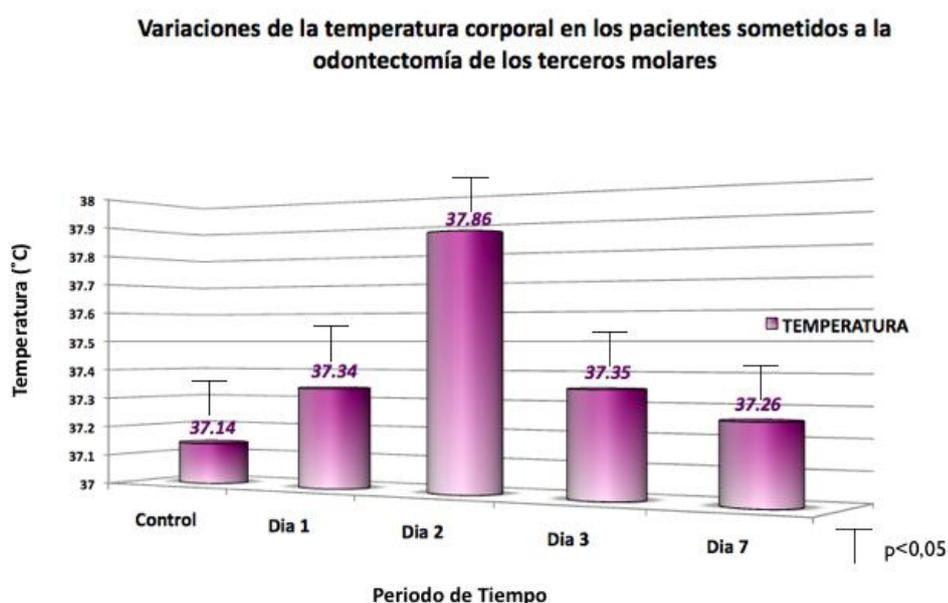


Fuente: Propia del investigador

## 6.- Variaciones de la temperatura corporal luego de la odontectomia de los terceros molares, promediando los registros obtenidos por el investigador y por el paciente

Al analizar el gráfico N° 6 tenemos una temperatura control de 37,14°C, el día 1 (24 horas) se registra un aumento de la temperatura de 0,2 decimas para alcanzar la cifra de 37,34°C, para el día 2 (48 horas) el incremento de la temperatura es de 0,72 decimas para alcanzar la cifra de 37,86°C, al tercer día 3 (72 horas) se eleva en 0,2 décimas con respecto al control y alcanza los 37,35 °C. Para el día 7 que coincide con el retiro de sutura los pacientes en promedio presentan una temperatura de 37,26°C, presentando una variación de 0,02 por encima de la temperatura control.

Gráfico N° 6

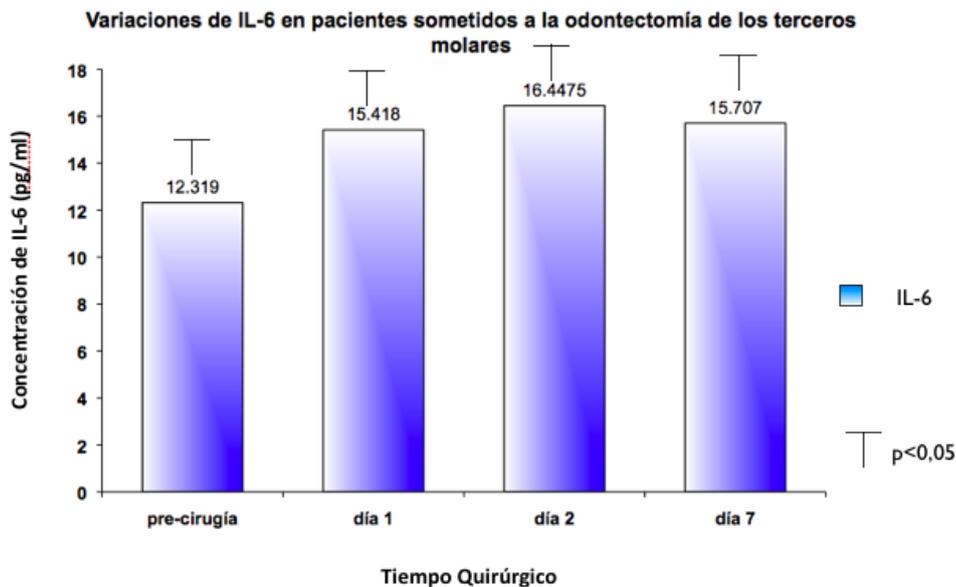


Fuente: Propia del investigador

## 7.- Variaciones de la interleuquina 6 (IL-6) en pacientes sometidos a la odontectomía de los terceros molares

Al observar el gráfico N° 7 se aprecia como aumenta la IL-6 en relación al tiempo desde el momento pre operatorio con un valor promedio de 12,31 pg/ml  $\pm$  6,16 hasta el día 7. Para el día 1 (24 horas) posterior a la odontectomía de los terceros molares se observan niveles de 15,41 pg/ml  $\pm$  5,33, en el día 2 (48 horas) el valor promedio es de 16,47 pg/ml  $\pm$  4,68 alcanzando su máximo nivel. A los 7 días de postoperatorio los valores de IL-6 descienden, obteniéndose un promedio de 15,70 pg/ml  $\pm$  5,41. Estos valores siempre fueron mayores con respecto al grupo control en todos los momentos evaluados. (P<0,05).

Gráfico N° 7

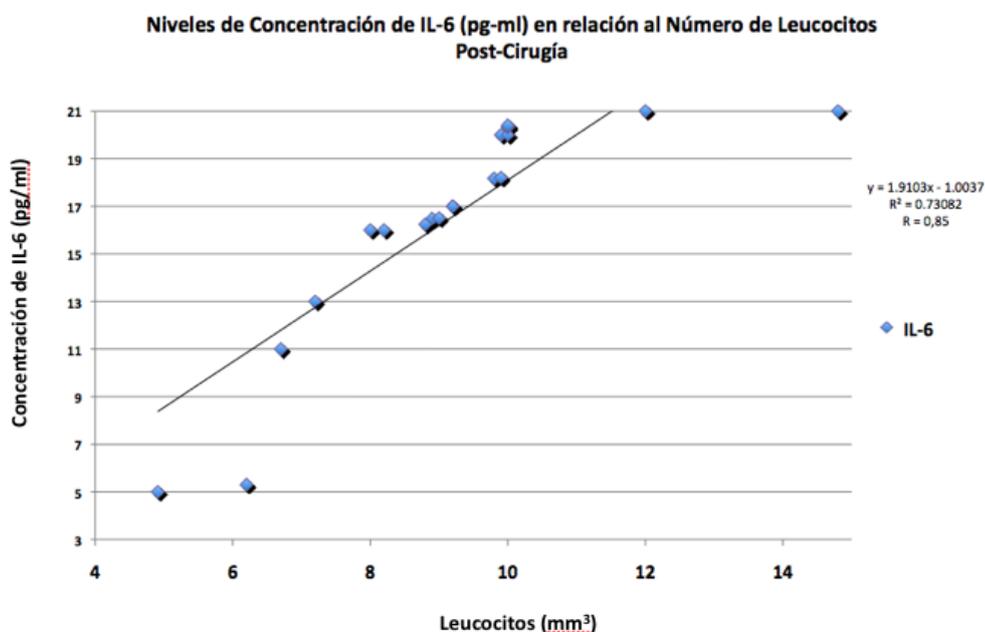


Fuente: Propia del investigador

## 8.- Niveles de concentración de IL-6 (pg/ml) en relación al número de leucocitos a las 48 horas de postoperatorio (Día 2)

Al observar el gráfico N° 8 vemos la correlación que existe entre los niveles de concentración de IL-6 con el número de leucocitos. Encontrando que hay una relación directamente proporcional entre éstas variables, es decir, a medida que aumentan los niveles de IL-6 se ven aumentados los niveles de leucocitos. Esta correlación de variables fue estadísticamente significativa según el método de correlación de Spearman con un  $p < 0,05$  y cuyo coeficiente de determinación  $r$  fue igual a 0,85.

Gráfico N° 8



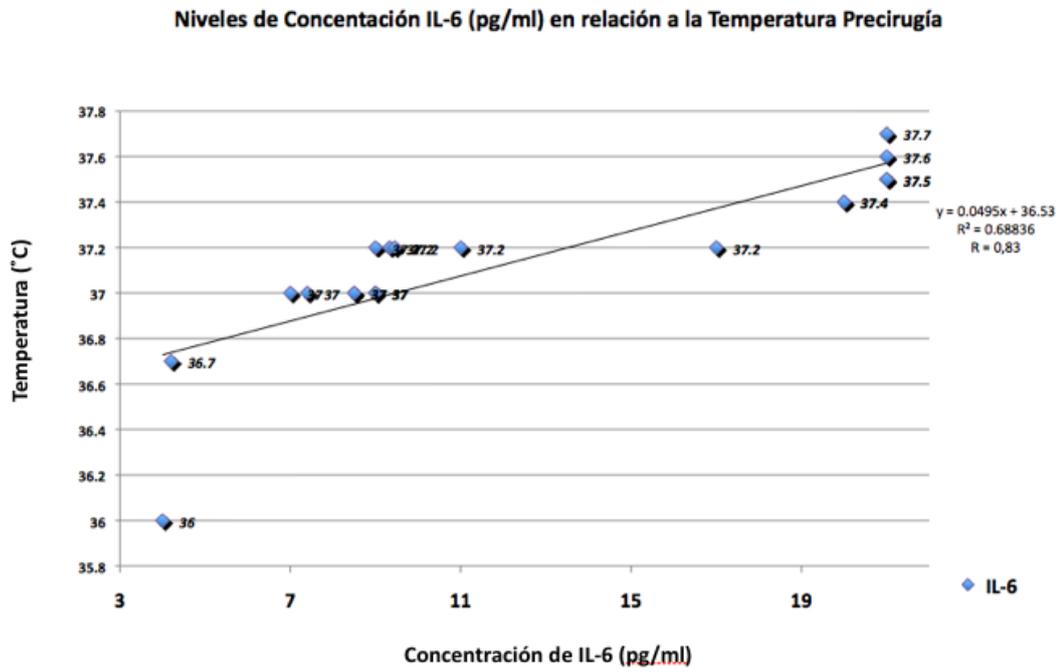
Fuente: Propia del investigador

## **9.- Niveles de concentración de IL-6 (pg/ml) en relación a los valores de temperatura corporal a las 0, 24, 48 horas y 7 días de postoperatorio**

Al observar los gráficos N° 9, 10, 11 y 12 podemos ver la correlación que existe entre los niveles de concentración de IL-6 con la temperatura corporal medida a los diferentes tiempos (0, 24, 48 horas y al 7mo día). Encontrando que hay una relación directamente proporcional entre éstas variables, es decir, a medida que aumentan los niveles de IL-6 se ven aumentados los niveles de temperatura. Esta correlación de variables fue estadísticamente significativa según el método de correlación de Spearman con un  $p < 0,05$  y cuyo coeficiente de determinación  $r$  fue igual a 0,90.

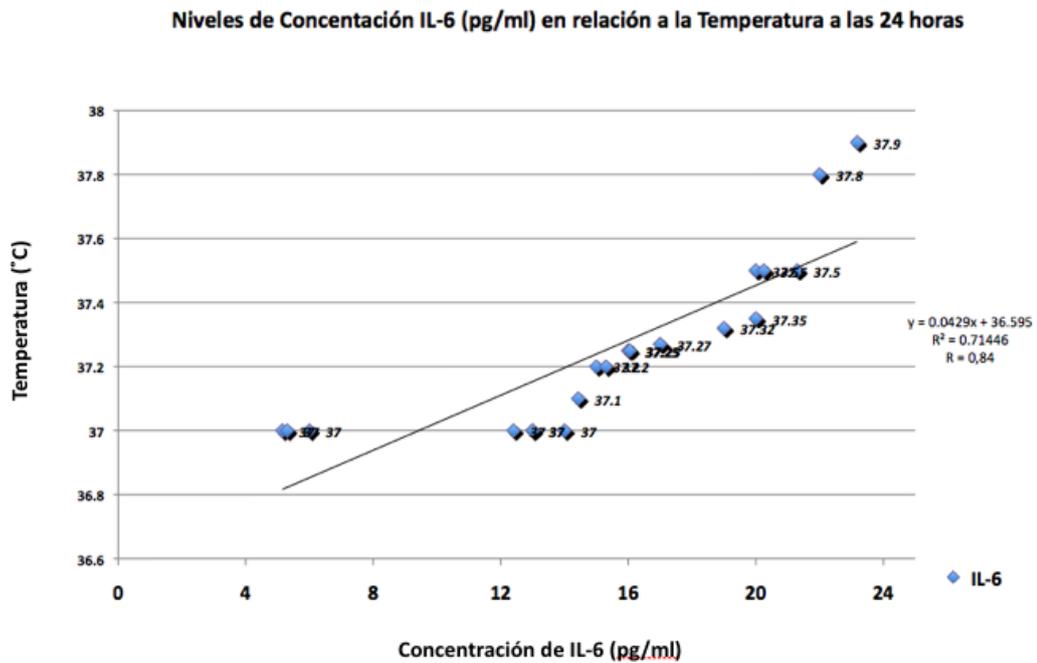
Cabe destacar que los coeficientes de correlación ( $r$ ) por día según los niveles de IL-6 y temperatura fueron respectivamente  $r=0,83$  a las 0 horas,  $r=0,84$  a las 24 horas,  $r=0,88$  a las 48 horas y de  $r=0,89$  al 7mo día.

Gráfico N° 9



Fuente: Propia del investigador

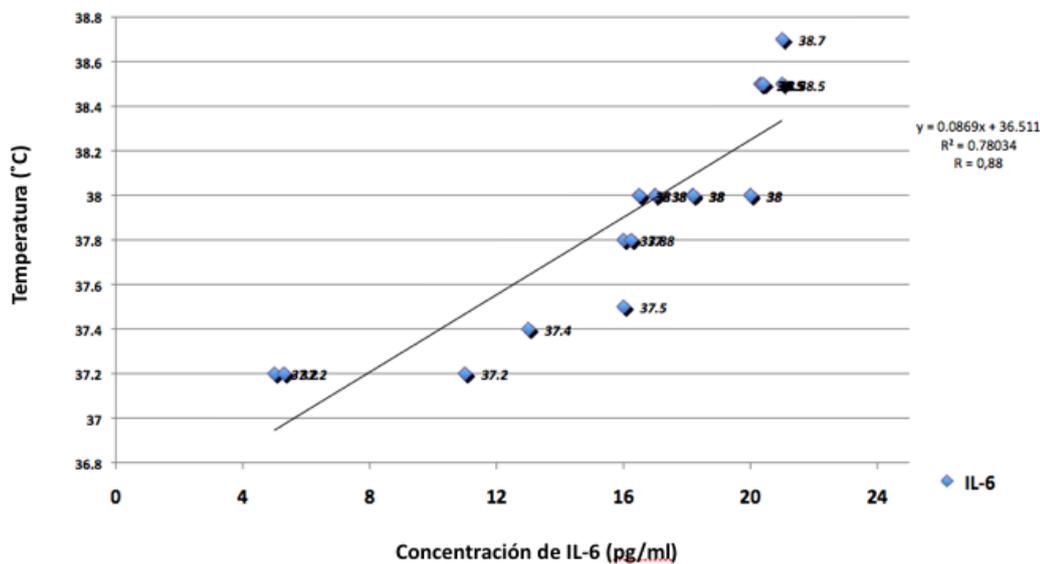
Gráfico N° 10



Fuente: Propia del investigador

Gráfico N° 11

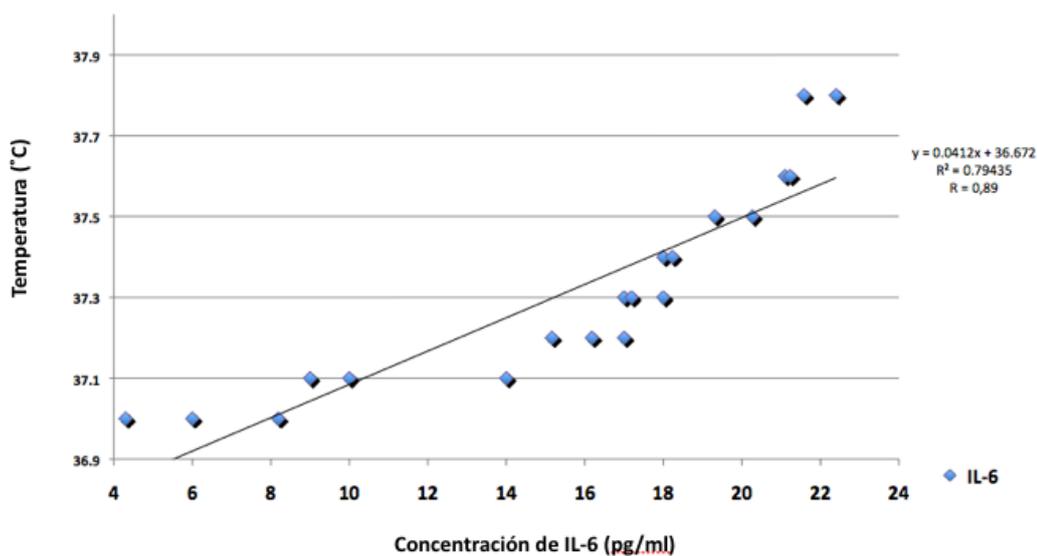
Niveles de Concentración IL-6 (pg/ml) en relación a la Temperatura a las 48 horas



Fuente: Propia del investigador

Gráfico N° 12

Niveles de Concentración IL-6 (pg/ml) en relación a la Temperatura al 7 Día



Fuente: Propia del investigador

**10.- Relación de los valores de PCR, niveles de IL-6 y valores de temperatura corporal el día 1 (Control 0) y a las 48 horas (Control día 2) de postoperatorio de la odontectomía de los terceros molares.**

Al observar la tabla N° 1 vemos las diferentes correlaciones que existen entre las variables IL-6, PCR y temperatura. Según una correlación múltiple de variables con un  $p < 0,05$ . Los resultados nos permiten decir que existen un grado de asociación de correlación entre estas tres variables de  $r = 0,91$ , lo que quiere decir que a medida que están aumentados los niveles de IL-6, también se incrementan los niveles de PCR sérico y al mismo tiempo se observan aumentos en la temperatura corporal del paciente.

**Tabla N° 1**

Variables	Nivel $p < 0,05$	Grado de Correlación (r)
IL-6 y Temperatura	$p < 0,05$	$r = 0,86$
IL-6 y PCR	$p < 0,05$	$r = 0,96$
IL-6, PCR y Temperatura	$p < 0,05$	$r = 0,91$

Fuente: Propia del investigador

## VII. DISCUSIÓN

En el presente trabajo hemos determinado las variaciones de la temperatura corporal, de la Interleuquina 6 (IL-6) y de la Proteína C Reactiva (PCR) luego de la odontectomía de los terceros molares, considerando este procedimiento como un trauma quirúrgico que produciría elevación de la IL-6, lo que a su vez favorecería el aumento de la temperatura corporal y aumento de la PCR sérica.

La IL-6 es una citocina con múltiples actividades biológicas en diversas células, es producida por varios tipos celulares los cuales incluyen linfocitos T y B activados, monocitos, células endoteliales, células epiteliales y fibroblastos en respuesta a un trauma.<sup>11</sup>

La IL-6, media la síntesis de proteínas de fase aguda.<sup>41</sup> Esto ha sido demostrado por Murata y cols. quienes estudiaron el comportamiento y la elevación de estas proteínas en pacientes sometidos a diversos tipos de cirugías.<sup>15</sup>

En este trabajo se evaluaron las muestras provenientes de 20 pacientes sometidos a odontectomía de los terceros molares, dichas muestras fueron tomadas al tiempo 0, 24 horas, 48 horas y a los 7 días de postoperatorio.

Los resultados obtenidos indican un aumento de la IL-6 en cada una de las evaluaciones en comparación con el tiempo 0. Estos resultados coinciden con los reportados por Miyawaki y cols.<sup>19</sup> quienes encontraron niveles elevados de IL-6 a las 6 horas después de finalizada la cirugía en pacientes sometidos a cirugía electiva en el área maxilofacial. Igualmente se demostraron elevaciones de IL-6 en los fluidos de drenaje de paciente sometidos a cirugía toracoabdominal publicado por Sakamoto y cols.<sup>17</sup>, encontrando niveles de hasta 2400 pg/ml. Si comparamos estos resultados con los obtenidos en este estudio, podemos decir que aunque la odontectomía de los terceros molares ocasiona un trauma quirúrgico que provoca un aumento de la IL-6, este aumento es menor al provocado por cirugías toracoabdominales como gastrectomía, esofagectomía entre otros.

La temperatura corporal central en el humano (representada por las temperaturas oral, rectal, esofágica, membrana del tímpano o hipotalámica) permanece relativamente constante en 37°C, teniendo una fluctuación regular de 0,5 a 0,7 °C en individuos sanos<sup>22</sup>. La fiebre es la elevación de la temperatura corporal como consecuencia de cambios en el centro termorregulador de la región anterior del hipotálamo<sup>23</sup>. En nuestra investigación, la elevación de los niveles de IL-6 fue correlacionada significativamente con el

aumento de la temperatura corporal. Cabe destacar que a los pacientes que conformaban nuestra muestra se les indicó un analgésico puro que no tiene propiedades antipiréticas y un antimicrobiano después del procedimiento quirúrgico. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Miyawaki y cols.<sup>38</sup> donde ellos encuentran que a medida que aumenta la IL-6 aumenta la temperatura corporal pero difiere con nuestros resultados en cuanto al valor máximo de temperatura corporal ya que nosotros no encontramos valores mayores a 37.6 °C en promedio que nos hagan concluir que existe un estado de fiebre. En la investigación realizada por Miyawaki y cols. encontraron valores superiores a 39°C, esto se debe a que en su estudio se evaluaron pacientes que fueron sometidos a operaciones radicales de cáncer oral lo que involucra mayor trauma quirúrgico.

En este estudio, luego de la odontectomia de los terceros molares hubo un incremento considerable de IL-6 y que aún permanecía elevado a los 7 días del postoperatorio a semejanza de la investigación realizada por López y cols.<sup>37</sup> quienes determinaron y compararon la cantidad de IL-6 en un grupo de pacientes que tomaron AINES y otro grupo que tomó glucocorticoides tras la cirugía del tercer molar.

La PCR es probablemente la proteína de fase aguda mejor conocida producida por las células del parénquima del hígado

en respuesta a cualquier injuria al tejido, o inflamación<sup>25</sup>. Los niveles séricos de PCR se encuentran dentro de los valores normales en un adulto sano si presenta  $< 1$  mg/dL.<sup>30</sup> En nuestra investigación, a las 48 horas de postoperatorio los pacientes presentaban un incremento en los valores de PCR, a pesar de que ninguno de ellos presentó signos o síntomas compatibles con infección. Todos los pacientes incluidos en la muestra luego del procedimiento quirúrgico tenían signos evidentes de inflamación más no de infección siendo este resultado semejante al realizado por Yan-Fang Ren y cols.<sup>37</sup> donde ellos estudiaron una muestra de 40 pacientes, todos con osteítis alveolar y realizaron pruebas séricas de PCR, encontrando valores elevados, atribuyendo estos resultados a la inflamación aguda del hueso desnudo y al trauma quirúrgico y no a estados infecciosos ya que ellos tampoco encontraron características clínicas ni microbiológicas compatibles con infección. Así mismo Tateyuki y cols.<sup>43</sup> estudiaron cambios en los niveles de PCR asociados con el tratamiento de cirugías para el tratamiento de fracturas mandibulares, encontrando niveles elevados con un pico al tercer día de posoperatorio relacionando este aumento con el trauma quirúrgico.

Varios autores han encontrado una correlación entre el aumento de IL-6 y las complicaciones postoperatorias como

las de tipo infeccioso.<sup>39,40</sup> El trauma quirúrgico por si solo es suficiente para la liberación de IL-6 mientras que la endotoxemia podría ser un estímulo adicional que aumente la concentración de IL-6. En nuestro estudio no hemos tenido ningún caso de sobreinfección postoperatoria, probablemente debido a la medicación con antimicrobianos.

Los leucocitos son los efectores celulares de la respuesta inmune, así como también representantes hemáticos de la serie blanca y se clasifican en neutrófilos, basófilos, eosinófilos, linfocitos y monocitos;<sup>44</sup> siendo estas dos últimas células las principales responsables de la producción de IL-6. En nuestra investigación encontramos aumentados el número de leucocitos, los cuales se correlacionaron con el aumento en la concentración de IL-6 a las 48 horas posteriores a la odontectomía de los terceros molares.

En la revisión bibliográfica realizada, solo la publicación de López y cols.<sup>37</sup> fue similar a nuestra investigación en cuanto al procedimiento quirúrgico ya que realizaron odontectomía de terceros molares.

Cabe destacar que no se encontró reportado en la literatura un trabajo donde se haya realizado un seguimiento sobre los valores de IL-6, temperatura corporal y niveles de PCR luego de la odontectomía de los terceros molares.

## VIII. CONCLUSIONES

- Luego de realizar la odontectomia de los cuatro terceros molares, se observó un aumento de la temperatura corporal, de IL-6 y PCR en cada una de las evaluaciones en comparación con el tiempo 0.
- El aumento de la temperatura corporal fue leve a pesar de no haber sido prescrito durante el postoperatorio fármacos con propiedades antipiréticas.
- Los niveles de PCR aumentados no se relacionaron con algún signo o síntoma de infección postoperatoria.
- Se observó relación entre el incremento de los niveles de leucocitos y los valores de IL-6.
- A los 7 días de postoperatorio permanecieron elevados los niveles de IL-6. Estos resultados sugieren que la IL-6 es liberada luego de un trauma quirúrgico y su elevación en plasma está asociado con la magnitud del daño quirúrgico en cirugía bucal.
- A las 48 horas postoperatorias se observaron los valores más elevados de temperatura corporal y de interleuquina 6 (IL-6).

- Se observó correlación entre IL-6 y temperatura corporal, lo que sugiere que IL-6 y el aumento de la temperatura son expresión de un proceso inflamatorio.
- Los resultados obtenidos en esta investigación permiten afirmar que el uso de antipiréticos para el control de la temperatura corporal luego del procedimiento de odontectomía de los terceros molares no es necesario.

## IX. REFERENCIAS

1. Gay Escoda, C y Berini L. Cirugía Bucal. Ediciones Ergon, S.A. Barcelona, España.1999. (266-268)
2. Cotran R, Kumar V, Collins. Patología Estructural y Funcional. Séptima Edición. Editorial Elsevier 2006. (47-90)
3. Bender A. Inflamación. Cátedra de Cirugía. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Córdoba. República Argentina. 2002. (serial online) (consultado 15/03/10) <http://www.eco.unc.edu/docentes/bender/inflamac.htm>.
4. Kumar V, Cotran R, Robbins S. Patología Humana. Sexta edición. Mc Graw-Hill-Interamericana. México D.F. 2000 (27-44).
5. Abbas, A.B, Lichtman A.H. «Ch.2 Innate Immunity», Basic Immunology. Functions and disorders of the immune system. Saunders (Elsevier). 2009
6. Guyton A, Hall J, Tratado de Fisiología Médica. Décima edición. Mc Graw-Hill- Interamericana, Madrid-España, 2001 (482-484).
7. Rosales C, Del viaje de los leucocitos durante el proceso inflamatorio. (serial online) (consultado 14/03/10). [http://www.Biomédicas.UNAM.mx/html7period/mar5.htm\\_](http://www.Biomédicas.UNAM.mx/html7period/mar5.htm_)
8. Mcphee S, Ganong W, Livigappa V y Lange J. Fisiopatología Médica. Segunda edición, Editorial Manual Moderno, México D.F 2000.

9. Marulanda S. La inflamación y el cirujano. Primera parte. Universidad de la Samaritana, Bogotá D.C. Colombia. 2002. (serial online) (consultado 14/03/10) <http://encolombia.com/medicina/cirugia/cirugia15400reinflamacion3.htm>

10. Rubin E. Patología –Fundamentos- Editorial Médica Panamericana S.A. México. 1992 (19-36)

11. Stites D, Terr A, y Parslow T. Inmunología Básica y Clínica. Novena edición. Editorial Manual Moderno s.a. México.1998 (214-218)

12. White, Marta. Mediators of inflammation and the inflammatory process Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 103, Issue 3, Supplement 1.1999

13. Bravo M. y López-Ortega A. Radicales libres e Inflamación. Año 4, N-2, pp 31-40. 1998. (serial online) <http://pegasus.ucla.edu/ve/ccc/revista/actualización7Revista%20N6%20a%C3%B1o4%20N2/REVSECC3.htm>

14. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC. Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF- 2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. FEBS Lett 1988; 232:347-50.

15. A. Murata, M. Ogawa, T. Yasuda, J. Nishijima, Y. Oka, Y. Ohmachi, N. Serum Interleukin 6, C-Reactive Protein and Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor (Psti) as Acute Phase Reactants After Major Thoraco-Abdominal Surgery. Immunological Investigation. Second Department of Surgery, Osaka University Medical School, Osaka, 553, Japan. 1990

16. Yoshio Oka, Atsuo Murata, Junichi Nishijima, Tadashi Yasuda, Nobuaki Hiraoka, Yoshitaka Ohmachi. Circulating interleukin 6 as a useful marker for predicting postoperative complications. Department of Surgery II, Osaka University Medical School, I-1-50 Fukushima, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan 1992

17. K. Sakamoto, S. Hisano, H. Kamohara, T. Ishiko, S. Mita, M. Ogawa. Changes of interleukin 6 and soluble IL-6 receptor levels after surgery. International Congress Series. University medical School, Kunamoto, Japan. 2003

18. Kenichi M, Masayasu I, Rikako S, Gen K, Hitoshi W, Daisuke It, and Masao Nagumo. Evaluation of circulating interleukin-6 and interleukin-10 levels after surgery-induced inflammation. Journal of surgical research 125. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Showa University School of Dentistry, Tokio, Japan Elsevier Inc. 2005

19. Takuya M, Shigeru M, Masahiko Sh. Elevation of plasma interleukin-6 level in patients undergoing oral and maxillofacial surgery. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, Volume 81, Issue 1, January 1996, Pag. 15-20.

20. Kluger MJ. Fever: role of pyrogens and cryogens. *Physiol Rev* 1991;71:93-127.

21. Maarten Helle, Leonie Boeije, Els de Groot, Alex de Vos, Lucien Aarden. Sensitive ELISA for interleukin-6: Detection of IL-6 in biological fluids: synovial fluids and sera. *Journal of Immunological Methods*, Volume 138, Issue 1, 8 April 1991.

22. Tresguerres J. Fisiología Humana. Ed. McGraw-Hill-Interamericana de España. Madrid. Pag: 1088-1100. 2000
23. Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J, Martin J, Fauci A, Kasper D. Harrison. Principios de medicina interna. Vol. 1. Editorial Interamericana McGraw-Hill. 13<sup>a</sup> edición. Madrid, España. 1994.
24. Blatteis Clark M. Fever: pathological or physiological, injurious or beneficial? Journal of Thermal Biology. Department of Physiology, College of Medicine, The University of Tennessee Health Science Center, Memphis, USA. 2003
25. Sharad D. Deodhar. C Reactive Protein: Clinical applications in Monitoring Disease Activity. Clinical Immunology. Department of Immunopathology, Elsevier Science Publishing Co., Inc. Vol. 11, No. 9, 1991
26. Claus Siegel J, Petras K, et al: Interactions of CRP with the first component of human complement. J Immunol 119:187-92, 1977.
27. Kushner I, Feldman G: Demonstration of CRP synthesis and secretion by hepatocytes during acute inflammation in the rabbit. J Exp Med 148:466-77, 1978
28. Kushner I, Ganapathi M, Schultz D: The acute phase response is mediated by heterogeneous mechanisms. Ann NY Acad Sci 557:19-30, 2007
29. Verboon-Maciolek MA, Thijsen SF, Hemels MA, Menses M, van Loon AM, Krediet TG, et al. Inflammatory mediators for the

diagnosis and treatment of sepsis in early infancy. *Pediatr Res.*;59:457-61.2006.

30. Morley J, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann NY Acad Sci* 389:406-28, 2007.

31. Yan-Fang Ren and Hans S. Malmstrom, Rapid quantitative determination of C-reactive protein at chair side in dental emergency patients Rochester, NY University of Rochester. *Oral Medicine* Vol. 104 No. 1 July 2007

32. Gómez Gerique José Antonio. La proteína C reactiva como marcador de cualquier tipo de inflamación. *Clin Invest Arterioscl.*;18(3):96-8.2006.

33. Spilva A, Guía Spilva de las Especialidades Farmacéuticas. Global Ediciones, S.A. Caracas. 2009

34. Hardman J y Limbird L. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México D.F. 2002.

35. Behrman, Kliegman, Harbin. Tratado de pediatría: Nelson. MacGraw-Hill. Ed. 2000. Paginas: 867, 989, 922, 1904.

36. Montoreano, Ricardo. La Proteína C Reactiva: de la infección a la predicción. Centro de Investigaciones Biomédicas (BIOMED-UC) *Salus* Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Diciembre 2002 • Vol. 6-Nº 3.

37. López C y col. Variaciones de la interleuquina 6 tras la cirugía del tercer molar inferior. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006.

38. Takuya M, Shigeru M, Yukiko K y col. Elevation of plasma interleukin-6 level is involved in postoperative fever following mayor and maxilofacial surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998.

39. Tom van der Poll y col. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. Infectious Disease of Clinics of North America. Volume 13. June 1999.

40. Baigrie RJ, Lamont PM, Whiting S. Portal endotoxin and cytokine responses during abdominal aortic surgery. Am J Surg 1993; 166:248-51.

41. Brekalo I, Kocjan W, Brumini J. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin 6 in Human Periapical Lesions. Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation. Volume 2007. November 2006.

42. Hartforda, M y col. CRP, interleukin-6, secretory phospholipase A2 group IIA, and intercellular adhesion molecule-1 during the early phase of acute coronary syndromes and long-term follow-up. International journal of cardiology. Sweden. 2005.

43. Tateyuki I and Lindqvist C. Changes in C-Reactive Protein associated with surgical treatment of mandibular fractures. American Association of oral and maxillofacial surgeons. Finland. 1991.

## **X. ANEXOS**

(Anexo 1)

### **Consentimiento Informado**

Yo, \_\_\_\_\_ C.I. \_\_\_\_\_,  
mayor de edad y domiciliado  
en \_\_\_\_\_, n° de  
teléfono \_\_\_\_\_, certifico que he autorizado  
voluntariamente y sin coacción alguna, mi participación en el  
estudio clínico:

#### **VARIACIONES DE LA TEMPERATURA CORPORAL Y DE LA INTERLEUQUINA 6 LUEGO DE LA ODONTECTOMIA DE LOS TERCEROS MOLARES**

He sido informado que el objetivo de esta investigación es medir la temperatura corporal y los valores de interleuquina 6 antes y después de realizar la extracción de los cuatro terceros molares, cirugía que se llevará a cabo en el Servicio de Postgrado de Cirugía Bucal ubicado en la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela.

Para ello, se me ha explicado que una vez que el examen odontológico (clínico y radiográfico) certifique la necesidad de la extracción de los terceros molares, se me realizará la cirugía de los mismos. Antes y después de realizar la cirugía

se me tomará la temperatura corporal con un termómetro digital así como también una muestra de fluido gingival para determinar Interleuquina 6, la toma de esta muestra consiste en insertar una pequeña tira de papel en la encía y el diente durante 30 segundos y no me ocasionará ninguna molestia, riesgo o reacción peligrosa. Certifico que tengo indicaciones para medir la temperatura corporal posterior a la cirugía durante tres (3) días consecutivos cada 4 horas, de igual forma debo asistir a control en este servicio donde se tomaran muestras de fluido gingival para su estudio. Al segundo día del postoperatorio se me entregaran órdenes de exámenes de laboratorio que incluirán: Hematología completa y PCR los cuales costearé.

Se me indicaran un antibiótico y Tramadol (50 mg) 1 cápsula cada 8 horas como analgésico y estos medicamentos se me suministraran de forma gratuita. Se me ha explicado la naturaleza y el objetivo de lo que se me propone, incluyendo riesgos significativos y alternativas disponibles y también que mi participación en este estudio será hasta el séptimo día luego de la cirugía. Estoy satisfecho con las explicaciones y las he comprendido y al mismo tiempo me comprometo a asistir a las consultas y cumplir con las indicaciones postoperatorias.

Aseguro, así mismo, que he sido informado que así como soy completamente libre de participar o no en este estudio de investigación, igualmente me puedo retirar del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicación alguna. De querer hacerlo, ello no me traerá ningún inconveniente ni perderé ningún derecho como paciente en el Servicio de Postgrado de Cirugía Bucal. Igualmente, sé que la Od. Yajaira Fuenmayor (nombre del investigador) es la persona responsable para que me asista en cualquier momento con respecto a la cirugía realizada y durante toda la investigación.

He sido informado que durante o después de la investigación otros investigadores podrán inspeccionar los resultados, incluyendo mis datos personales, pero que ello será realizado de manera estrictamente confidencial y que ningún dato o resultado que me identifique personalmente podrá ser divulgado por ningún medio oral, escrito o electrónico.

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre de testigo: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre de testigo: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre del profesional: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

C.I: 14.102.990

Telf.: 0426- 9810302

Caracas, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

(Anexo 2)

### **INDICACIONES POSTOPERATORIAS**

1. Mantener la gasa mordida durante treinta (30) minutos y luego desecharla.
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 enjugues las primeras veinticuatro (24) horas, posterior a la intervención.
5. Dieta balanceada y blanda las primeras cuarenta y ocho (48) horas, posterior a la intervención.
6. No tocar la herida con los dedos, lengua y/o pañuelos, ya que se puede contaminar 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 sangramiento no se detiene, llamar por teléfono a su odontólogo.

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 setenta y dos (72) horas después a la intervención y posteriormente comenzará a disminuir.

11. Analgésico: TRAMADOL 50 mg. TOMAR UNA CAPSULA CADA OCHO (8) HORAS DURANTE TRES (3) DÍAS.

12. Antibiótico: AMOXICILINA 500 mg TOMAR UNA (1) CAPSULA CADA OCHO (8) HORAS DURANTE SIETE (7) DÍAS.

13. Usted tiene control postoperatorio en este servicio a las veinticuatro (24) horas, a las cuarenta y ocho (48) horas y a los siete (7) días para el retiro de sutura.

14. A las cuarenta y ocho (48) horas de haberse realizado el procedimiento quirúrgico usted debe realizarse los exámenes de laboratorio que incluyen: Hematología Completa y PCR.

(Anexo 3)

## VARIACIONES DE LA TEMPERATURA CORPORAL Y DE LA INTERLEUQUINA 6 LUEGO DE LA ODONTECTOMÍA DE LOS TERCEROS MOLARES

### DIARIO DEL PACIENTE PARA REGISTRAR LA TEMPERATURA CORPORAL

- Debe tomarse los medicamentos según las indicaciones de su odontólogo.
- Debe tomar la temperatura corporal según se le indicó, cada 4 horas y durante 3 días consecutivos.
- Debe presentar este diario en cada una de sus citas.

Toma de temperatura Día 1

<b>08:00am</b>	<b>12:00 pm</b>	<b>04:00 pm</b>	<b>08:00pm</b>

Toma de temperatura Día 2

<b>08:00am</b>	<b>12:00 pm</b>	<b>04:00 pm</b>	<b>08:00pm</b>

Toma de temperatura Día 3

<b>08:00am</b>	<b>12:00 pm</b>	<b>04:00 pm</b>	<b>08:00pm</b>