

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

POST-GRADO DE CIRUGIA BUCAL

**COMPARACION DE TRES ESQUEMAS TERAPEUTICOS DE
V ALDECOXIB COMO ANALGESICO EN LA ODONTECTOMIA
DEL TERCER MOLAR.**

Trabajo especial presentado ante
la ilustre Universidad Central de
Venezuela por la Odontóloga
Icoa-urú González Barreto para
optar al Título de Especialista en
Cirugía Bucal.

Caracas, Noviembre de 2004

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

POST-GRADO DE CIRUGIA BUCAL

**COMPARACION DE TRES ESQUEMAS TERAPEUTICOS DE
V ALDECOXIB COMO ANALGESICO EN LA ODONTECTOMIA
DEL TERCER MOLAR.**

AUTORA: OD. ICOA-URÚ GONZÁLEZ BARRETO
TUTORA: OD. ALEJANDRA ORELLANA

Caracas, Noviembre de 2004

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

Od. Alejandra Orellana
(Coordinador) Nombre y Apellido
C.I. 4 172 083

Firma

Od. Elba Cardozo
Nombre y Apellido
C.I. 6 558 673

Firma

Od. Sol Cristina del Valle
Nombre y Apellido
C.I. 7 251 552

Firma

Observaciones: De acuerdo con lo establecido en el capítulo X
artículo 53 del reglamento de estudios de postgrado de la UCV,
aprobado el 17 de enero de 2001.

Caracas, 29 de Noviembre 2004.

Todo mi esfuerzo, toda mi alma, toda
mi mente, sólo a Ti, Creador mío.
Al que hizo los cielos y la Tierra,
Al que me sustenta día a día.
Al que me libra de todo mal y
con su Amor me redime cada día,
a Ti, sólo a Ti. Padre Eterno.

AGRADECIMIENTOS

A **DIOS**, por sobre todas las cosas, Él me fortaleció en todo momento y me rodeo de personas maravillosas que contribuyeron en el logro de mis objetivos.

A **Silder**, mi esposo el hombre que hace que todos los días de mi vida sean una canción y una poesía cada vez más posible y hermosa.

A mis Padres, **José Antonio y Elba**, por su apoyo y amor incondicional. Gracias a su profundo amor estoy hoy aquí, Dios me privilegio enormemente al permitirme crecer entre ellos, día a día me enseñaron con sus aciertos y errores, siempre dando lo mejor de sí, y lo más importante es que: “no teniendo nada, me lo dieron todo”.

A mi hermana, **Iruaní** siempre atenta y dispuesta a colaborar.
A ella todo mi amor.

A mi tía, **Miriam** por preocuparse siempre por mi bienestar y contribuir conmigo en la realización de mis sueños.

A toda mi familia, por estar siempre presente en cada paso importante de mi vida.

A **Hianlucas y María Irene**, los cuales me ayudaron al dejarse usar por DIOS para bendecirme en la realización de este trabajo.

A **Miralis** y todos mis hermanos espirituales, que con sus oraciones me fortalecieron en los momentos difíciles.

A quienes regalamos todos nuestros esfuerzos, porque nos impulsan, nos enseñan y enriquecen la vida. A la razón de ser de nuestra profesión, a ellos, los pacientes, fuentes inagotables de enseñanza.

A la Dra. **Alejandra Orellana** por el tiempo y el esfuerzo dedicado en la tutoría de la presente investigación.

A la Dra. **Elba Cardozo** por su asesoría en la culminación de este trabajo.

A la Dra. **Sol Cristina Del Valle** por su contribución al mejoramiento de mi especialidad. Siempre preocupada para que todo salga bien.

A la Dra. **Carolina Bonilla**, por enseñarme algo más que lo Académico.

Al Dr. **José Adolfo Cedeño**, por su inenarrable apoyo, ayuda, colaboración y respeto. Por ser ejemplo de entrega y amor a la Especialidad.

A mi padrino de promoción: **Juan Carlos Martínez**, por estar allí en los momentos en que más lo necesite, por su preocupación, su cariño y toda la colaboración que me presto a lo largo del Postgrado.

Al Dr. **Roberto Fermín**, por ser tan valiosa persona, por su objetividad, disciplina y misticismo en la profesión.

Al Dr. **Raúl García-Arocha**, por toda la AYUDA que me dio, desde el inicio del postgrado, hasta el final. Por su paciencia, ejemplo, entrega y dedicación para lograr la excelencia en cada uno de sus estudiantes. Por la calidad humana que

demostró en cada momento y situación que así lo requirió. Por ser un luchador de la justicia. A él muchas GRACIAS.

Al Dr. **Esteban Papp**, la Dra. **Mary Carmen González** y todo el personal que labora en el **servicio de Cirugía Bucomaxilofacial del Hospital Ortopédico Infantil**, por permitirme llevar a cabo allí esta investigación y por aportar valiosas herramientas tanto profesionales como personales.

A la Dra. **Jeannette Hoyer**, la Dra. **Ana María Salvia**, la Dra. **Asilohé Hernández**, la Dra. **Narcisa García**, el Dr. **Enrique Vélez** y todo el personal que labora en el **servicio de Cirugía Bucomaxilofacial del Hospital Dr. Domingo Luciani**, por permitirme llevar a cabo allí esta investigación y por contribuir en mi desarrollo personal y profesional.

Al Dr. **Cesar Guerrero**, por su valiosa contribución a mi formación profesional y personal.

Al Dr. **Alejandro Salazar**, por su apoyo, solidaridad, amistad y camaradería. A él muchas gracias.

Al Dr. **Pedro Tinoco** y a la Dra. **Nancy Salazar**, por su calidad humana, comprensión y excelente enseñanza. A ellos muchas gracias.

Al Dr. **David, Alexei, Alexis** y a toda la **cátedra de Cirugía Bucal** de esta Facultad de Odontología por su apoyo y contribución en mi formación.

A los profesores que me aportaron pocos y grandes conocimientos que permitieron enriquecer y orientar mis pensamientos.

A mis compañeros **Alexander, José Luís, Gregorio, Luís, Andreína y Evelin** por todo el apoyo y la colaboración durante el Post-grado. Ejemplos de compañerismo, solidaridad y generosidad.

A mis compañeros de primer año: **Ruth, Isidoro, Adriana, Marlyn, Castor, Luís, Mauricio, Patricia**. Por su colaboración, cariño y apoyo.

A **Fani, Tomasa, Melissa, Yajaira y Mercedes**. Por el cariño, apoyo y colaboración durante todo el postgrado.

Al departamento de **Tecnología Educativa** de esta Facultad de Odontología, ejemplo de dedicación y mística hacia el trabajo. Siempre dispuestos a ayudar y colaborar. **Zeida** y su **esposo**, amigos y apoyo incondicional, **Zurbaran** siempre atento, buscando la salida a las situaciones difíciles durante mi paso por esta facultad. La Lic. **Blanca** especial apoyo en todo, aún durante mis primeros pasos en el desarrollo de esta investigación. A todo el departamento muchas gracias.

A **Fabiola** y **Yasmín**, dispuestas siempre a colaborar.

Hoy, soy lo que soy gracias a todos los que están y los que faltan en esta corta lista, muchos de ellos han cubierto mi vida de experiencias que viajaran conmigo en mis recuerdos a donde quiera que vaya, gracias a ustedes estoy logrando alcanzar mis sueños.

A todos ustedes, GRACIAS.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. Resumen	
II. Introducción.....	1
III. Revisión de la literatura.....	6
1. Dolor.....	6
1.1 Definición de dolor.....	6
1.2 Aspectos psicológicos y sociales del dolor.....	8
1.3 Aspectos fisiológicos del dolor.....	13
1.4 Bases del dolor Bucofacial.....	29
1.4.1 Asta dorsal de la médula.....	30
1.4.2 Neuroquímica del asta dorsal medular.....	32
1.5 Consecuencias Fisiológicas del Dolor Agudo.....	39
1.5.1 Respuesta general de estrés/neuroendocrinas.....	39
1.5.2 Respiratorias.....	39
1.5.3 Efectos cardiovasculares.....	40
1.5.4 Efectos Gastrointestinales y Urinarios.....	40
1.5.5 Efectos musculoesqueléticos.....	41
1.5.6 Efectos sobre los sistemas de señales del dolor.....	41
1.5.7 Otros efectos.....	42
1.6. Ventajas del manejo eficaz del dolor.....	42

1.7. Comisión Mixta de Acreditación de Organizaciones del Cuidado de la Salud.....	43
1.8. Clasificación del dolor.....	45
1.8.1. Según la duración del dolor.....	45
1.8.1.1 Dolor agudo.....	45
1.8.1.2 Dolor agudo post-operatorio.....	46
1.8.1.3 Dolor crónico.....	46
1.8.2 De acuerdo a su intensidad.....	47
1.8.3 De acuerdo a su fisiopatología.....	47
1.8.3.1 Somático.....	47
1.8.3.2 Neuropático.....	48
1.8.3.3 Dolor Psicógeno.....	49
1.8.4 De acuerdo a las características	
Sensoriales.....	49
1.8.4.1 Epicrítico.....	49
1.8.4.2 Protopático.....	49
1.9. Evaluación del dolor.....	49
1.9.1 Escalas unidimensionales.....	52
1.9.1.1 Escala numérica (EN).....	52
1.9.1.2 Escala Verbal (EV).....	53
1.9.1.3 Escala Visual Análoga (EVA).....	54
1.9.1.4 Escalas de las caras pintadas.....	56
1.9.2 Escalas multidimensionales.....	56

1.9.2.1	Cuestionario de McGill.....	56
1.9.2.2	Cuestionario de dolor del Massachusetts Hospital General (MGH).....	57
1.9.3	Escalas comportamentales.....	57
1.10.	Tratamiento del dolor Post-operatorio.....	58
1.10.1	Técnicas analgésicas.....	62
1.10.2.	AINEs.....	63
1.10.2.1	Farmacocinética.....	64
1.10.2.2	Mecanismo de acción.....	64
1.10.2.3	Acido araquidónico.....	65
1.10.2.3.1	Vía de la ciclooxigenasa.....	66
1.10.2.3.2	Vía de la lipooxigenasa.....	73
1.10.2.4	Estructura química de AINEs.....	74
1.10.2.5	Clasificación.....	75
1.10.2.6	Acción de los AINEs.....	75
1.10.2.7	Efectos adversos.....	77
1.10.2.8	Controversia sobre efectos Adversos.....	85
1.10.2.9	Valdecoxib.....	89
1.10.2.9.1	Estructura química.....	89
1.10.2.9.2	Farmacocinética.....	91
1.10.2.9.3	Farmacodinamia.....	93
1.10.2.9.4	Efectos adversos.....	95

1.10.2.9.5	Contraindicaciones.....	99
1.10.2.9.6	Interacciones	
	Medicamentosas.....	100
1.10.2.10	Parecoxib sódico.....	103
1.10.2.10.1	Composición.....	103
1.10.2.10.2	Farmacocinética.....	104
1.10.2.10.3	Efectos adversos.....	105
1.10.2.10.4	Contraindicaciones.....	105
1.10.2.10.5	Interacciones	
	Medicamentosas.....	106
IV	Objetivos.....	107
	I Objetivo General.....	107
	II Objetivos Específicos.....	107
V	Antecedentes.....	109
VI	Materiales y Métodos.....	133
VII	Resultados.....	142
VIII	Discusión.....	155
IX	Conclusiones.....	158
X	Referencias Bibliográficas.....	160
XI	Anexos.....	169

FIGURAS

Fig 1.	Mecanismo de inhibición de la COX-1 por AINEs convencionales.....	68
Fig 2.	Mecanismos de inhibición de COX-2 por AINEs convencionales.....	69
Fig 3.	Estructura química Valdecoxib.....	90
Fig 4.	Mecanismo de acción Valdecoxib.....	94
Fig 5.	Estructura química del Parecoxib Sódico.....	104

LISTA DE CUADROS

CUADRO I.	Escala Numérica (EN).....	53
CUADRO II.	Escala Verbal (EV).....	54
CUADRO III.	Escala Visual Análoga (EVA).....	55
CUADRO IV.	Escala de las caritas pintadas.....	56
CUADRO V.	Escala clínica de dolor en menores de 5 años.....	58
CUADRO VI.	Esquema terapéutico por grupo de estudio.....	139

LISTA DE TABLAS

TABLA I. Caracterización de los grupos de estudio según el sexo.....	142
TABLA II. Caracterización de los grupos de estudio según la edad.....	142
TABLA III. Medidas de tendencia central de la edad según grupos de estudio.....	143
TABLA IV. Intensidad de dolor inmediato postcirugía.....	144
TABLA V. Frecuencia de episodios de dolor Postoperatorio.....	146
TABLA VI. Medidas de tendencia central de la intensidad de dolor post-operatorio.....	149
Tabla VII. Reacciones adversas en los pacientes.....	151

GRAFICOS

Grafico 1. Frecuencia del dolor en las	
primeras 5 horas postcirugía.....	147
 Grafico 2. Frecuencia del dolor a las 48 horas	
postcirugía.....	147
 Gráfico 3. Frecuencia total de dolor postoperatorio.....	148
 Gráfico 4. Pacientes con dolor postoperatorio.....	149
 Gráfico 5. Promedio de la intensidad de dolor	
Postoperatorio.....	150
 Gráfico 6. Intensidad de dolor postoperatorio.....	151

RESUMEN

El objetivo de esta investigación es comparar tres esquemas terapéuticos de Valdecoxib y así ofrecer una alternativa analgésica para el control del dolor postoperatorio en la odontectomía de los terceros molares. Se tomó una muestra de 45 pacientes que necesitaron la odontectomía de los cuatro terceros molares y cumplieron con los criterios de inclusión, se asignaron 15 pacientes a cada grupo. Al grupo A se les administró Parecoxib sódico 40 mg., IM una hora antes de la cirugía y Valdecoxib 40 mg., postoperatorio cada 12 horas (sólo si había dolor postquirúrgico), al grupo B se les administró Placebo IM una hora antes de la cirugía, y Valdecoxib 40 mg., postoperatorio cada 12 horas (sólo si había dolor). El grupo C, ingirió Valdecoxib 40 mg., una hora antes de la cirugía y postoperatoriamente sólo si había dolor. Los tres grupos recibieron como antibioticoterapia profiláctica Clindamicina 600 mg diarios distribuidos en dos tomas durante cinco días. Se evaluó la intensidad de dolor postoperatorio con la Escala Visual Análoga en cada reporte de dolor, hasta que el paciente refirió la desaparición completa del dolor y por lo tanto no tomó más Valdecoxib. Todos los pacientes asistieron a controles postoperatorios, a las 48 horas, 72

horas y a los 7 días. En cada control se evaluó el cumplimiento del tratamiento, la cantidad e intensidad de los episodios de dolor, la satisfacción del paciente en cuanto a su terapia analgésica y la presencia o no de infección. Arrojando que tanto Valdecoxib como Parecoxib sódico administrados antes de la cirugía son efectivos como analgésicos en la odontectomía de los terceros molares y que Valdecoxib administrado postoperatorio es efectivo para el control del dolor postquirúrgico en la odontectomía de terceros molares. Sin embargo, los esquemas en los que se administró analgésicos antes de la cirugía resultaron en un mayor beneficio para el paciente debido a que esos grupos experimentaron menor intensidad de dolor y menor número de episodios dolorosos.

INTRODUCCIÓN

La cirugía bucal en general implica la realización de una serie de procedimientos que resultan invasivos para el paciente, lo cual genera un mecanismo de reacción fisiológica aparentemente normal en un organismo que se expone a un agente agresor. El dolor es uno de los mecanismos, que la mayoría de las personas experimentan cuando su cuerpo sufre algún tipo de agresión. Se trata de uno de los síntomas más frecuentes y difíciles de tratar. Por lo cual el cirujano bucal debe conocer las alternativas actuales para controlarlo. Esta sensación es debida a las señales que emiten las terminales nerviosas para el dolor, denominadas nociceptores, y que viajan a través de los nervios periféricos que recorren el cuerpo hacia el sistema nervioso central, el cerebro y la médula espinal. Se reúnen en el cuerno posterior medular, una región que actúa clasificando los mensajes del dolor. Las señales se transmiten al tálamo y la corteza cerebral, donde la sensación se hace consciente. El procesamiento psico-físico puede variar según la personalidad, el estado de ánimo y la educación. El dolor provoca también reacciones vegetativas, como la taquicardia, el aumento de la presión arterial, la sudoración y el aumento de la frecuencia respiratoria. El dolor es considerado hoy como una parte del

sistema protector, advirtiéndolo oportunamente al organismo acerca de estímulos nocivos externos. ⁽¹⁻⁴⁾

El paciente que se somete a la odontectomía del tercer molar, generalmente refiere dolor agudo postoperatorio. Esta experiencia negativa la transmite el individuo afectado a otros, y así, va produciéndose una aversión colectiva a dicho procedimiento. Por tanto, el cirujano bucal tiene la responsabilidad de estudiar y actualizarse constantemente en nuevas alternativas analgésicas para minimizar el dolor durante todo el proceso quirúrgico (peroperatorio y postoperatorio) y brindar al paciente el confort necesario para que se pueda integrar a sus actividades cotidianas después de la intervención quirúrgica. En este trabajo se recogieron una serie de datos estadísticos, a través de los cuales se puede comparar tres esquemas terapéuticos de Valdecoxib, que se aplicaron a un grupo de pacientes que acudieron al Servicio de Cirugía Bucomaxilofacial del Hospital Dr. Domingo Luciani y al Servicio de Cirugía Bucomaxilofacial del Hospital Ortopédico Infantil para la odontectomía del tercer molar. Valdecoxib pertenece al grupo de los AINEs inhibidores específicos de la COX-2. En los tres esquemas terapéuticos se utilizaron diferentes vías de administración y distintas dosis, así como también momentos diferentes de aplicación de Valdecoxib.

Luego se compararon los esquemas para saber cual aportó mayores beneficios.

Es fundamental el control del dolor agudo en el paciente, para evitar las graves consecuencias fisiológicas que éste puede ocasionar, tales como afectar el sistema neuroendocrino, la función respiratoria, cardiovascular y gastrointestinal / urinaria. Si este dolor es prolongado puede modificar sistemas de señales de dolor, además de los efectos psicológicos que causan depresión y ansiedad en el paciente ⁽¹⁻³⁾. Los nuevos principios estándares del año 2000-2001 establecidos por la Comisión Mixta de Acreditación de Organizaciones del Cuidado de la Salud (*JCAHO: Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations*) registran al dolor como 5to signo vital. Es decir, que este debe ser evaluado cada vez que se midan el pulso, la presión arterial, la temperatura y la respiración. Se indica que reportes de dolor no aliviado deben ser considerados como una **luz roja** por los profesionales del cuidado de la salud, lo cual está establecido en los derechos del paciente e incluido en los estándares revisados por la JCAHO: ⁽²⁾

1.- Todo paciente tiene derecho a una evaluación y a un manejo adecuado del dolor.

- 2.- Se respeta y apoya el derecho del paciente al manejo del dolor.
- 3.- Los pacientes participan en todos los aspectos de su cuidado, incluyendo el manejo del dolor. ⁽²⁾

La JCAHO, establece que la frecuencia para la evaluación y documentación del dolor debe ser realizada en varias fases que incluyan, el preoperatorio, intervalos regulares después de la operación, con cada nuevo reporte de dolor y por último los intervalos adecuados después de cada administración analgésica. ⁽²⁾

Al observar y evaluar toda esta situación, surge la necesidad de preparar al paciente que va a ser sometido a la odontectomía del tercer molar, mediante administración preoperatoria de un medicamento de eficacia analgésica comprobada. De allí la importancia de la presente investigación donde se estudiará comparativamente el efecto de Valdecoxib por medio de tres esquemas de administración, en los cuales se variará tanto la dosis como la vía de administración, debido a que es un analgésico nuevo en el mercado y en Venezuela casi no se ha estudiado su utilidad en el campo de la cirugía bucal. No obstante conocida su alta efectividad en otras áreas, es importante conocer los beneficios que se pudieran obtener, tanto para el paciente

como para el cirujano bucal, cuando tal medicación sea administrada previa a la cirugía de terceros molares. Los resultados de este estudio ayudarán a establecer un protocolo alternativo de atención del dolor a pacientes que serán sometidos a dicho procedimiento y que por alguna razón no puede ser tratado con otros AINEs (siempre y cuando las características del paciente no contraindiquen su uso). Y aportará una valiosa herramienta que beneficiará no sólo al paciente sino también al especialista que al tener menos reportes de dolor, podrá aligerar la carga psicológica que esta situación le genera. Por ello el cirujano bucal debe estar al día con los nuevos avances farmacológicos que mejorarán la atención a sus pacientes. Valdecoxib representa uno de los medicamentos de más reciente aparición en Venezuela creado mediante el desarrollo de la "Tecnología COX 2", la cual, debe ser estudiada y probada científicamente por las principales casas de estudios del país, para así determinar la aparición y frecuencia de reacciones adversas así como su utilidad en nuestro campo.

III. REVISIÓN DE LA LITERATURA

1. DOLOR:

1.1 Definición

El dolor es un síntoma complejo que ha sido definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño real o potencial a los tejidos o descrita en términos de dicho daño." (4-6)

La concepción y el manejo del dolor ha tenido una evolución histórica desde las principales teorías fisiológicas que se generaron sobre el fenómeno doloroso, iniciando con Descartes, el cuál planteó y denominó la primera teoría del dolor, conocida como "la alarma de campana". Posteriormente Johannes Müller, autor de la Doctrina de la Energía Específica de los Nervios, planteó que el cerebro recibe información de los objetos externos sólo por la vía de los nervios sensitivos, y que la activación de éstos representa un código o datos simbólicos concernientes al estímulo. Después se generó la Teoría de la Especificidad, que comprende tres aspectos: fisiológico, anatómico y psicológico; el concepto de una especialización fisiológica en los receptores de la piel es el punto principal de la teoría de Von Frey. Goldschieder,

con base en la teoría de VonFrey, fue el primero en sugerir que la intensidad del estímulo y un proceso sumatorio a nivel central son los principales determinantes en la percepción del dolor, conociéndose ésta como Teoría de los Patrones. La Teoría de la Interacción Sensorial propone la existencia de un sistema de fibras de conducción rápida que inhibe la transmisión sináptica de las señales dolorosas por medio de otro sistema de conducción lenta, llamados por Head epicrítico y protopático, también denominados por Bishop como rápido y lento o filogenéticamente connotado como nuevo y viejo. Todas estas teorías prepararon el camino experimental e intelectual para dar paso a lo que posteriormente denominaríamos la era moderna del estudio del dolor. En la década de los años 60 ya se conocía el papel específico de los receptores sensoriales, las vías y buena parte de las relaciones citoarquitectónicas de la médula espinal. Fue entonces cuando Melzack y Wall publicaron, en 1965, un modelo para un circuito en el asta dorsal de la médula espinal responsable de la transmisión dolorosa. A este modelo lo llamaron "sistema de control por compuerta", en el cual la información específica de los órganos sensoriales genera patrones de actividad central, susceptible de ser modulada. La teoría ha estimulado a una gran cantidad de investigadores, pero su principal efecto lo ha tenido

en el pensamiento clínico, en el que ha servido para un mejor tratamiento y comprensión de dolor. ⁽⁷⁾

1.2. Aspectos psicológicos y sociales del dolor

El dolor como experiencia subjetiva no puede ser comprensible, ni palpable, ni objetivable, en tanto no sea mediatizada por la comunicación. La vinculación de la experiencia dolorosa con las emociones, conductas y cogniciones del individuo enmarcan el carácter subjetivo y complejo del dolor. Subjetivo, por cuanto no es medible, sino comunicable y observable. Comunicable por aquél que la experimenta, quien describe y compara su sensación dolorosa, y observable por el explorador, quien percibe el comportamiento y las respuestas del que padece la sensación: gestos, quejas de dolor y sufrimiento, y la adopción de posturas antálgicas para lograr alivio. Los avances en el estudio del dolor desde el punto de vista de sus bases anatomofisiológicas, le han proporcionado el carácter objetivo que permite cada vez más una visión más certera de los parámetros más cuantificables del dolor. ⁽⁸⁾

Dentro del contexto en que se desarrolla un individuo, es lógico pensar entonces, que junto con el sustrato fisiológico,

anatómico y bioquímico, el aprendizaje tenga una influencia considerable, al igual que el contexto social y psicológico en que se produce una experiencia de dolor. De ahí las diferencias individuales en la expresión. He aquí entonces la evidencia de que el dolor es una experiencia en la que no es posible escindir lo sensorial de lo emocional. En toda experiencia dolorosa se movilizan un sinnúmero de variables psicológicas tanto inherentes al individuo como externas o ambientales. Estos factores psicológicos inherentes al individuo se resumen en estados emocionales negativos (ansiedad, depresión) o positivos, factores cognitivos en los que están incluidos las creencias, expectativas, estilo personal de enfrentar el dolor, autovaloración de los propios recursos y habilidades, atención vs. distractibilidad al dolor y grado de ajuste al dolor. Los factores externos o contextuales del individuo se refieren al apoyo social que este tiene desde el punto de vista educativo, médico, económico y psicológico. También incluye factores del entorno individual tales como conflictos familiares, conflictos interpersonales y factores propios de la etiología del dolor. La dinámica de estos factores va a influenciar la forma como el individuo enfrenta la experiencia de dolor, en términos del ajuste hacia ésta, es decir, la manera como el individuo oriente sus esfuerzos y acciones a las demandas

internas, ambientales, familiares y enfrente los conflictos producto de las interacciones entre estas. ⁽⁸⁾

Existen frente al dolor indudablemente respuestas o sistemas de respuesta que llevan al sujeto a actuar en términos de reducir o eliminar la experiencia dolorosa y que se encuentran influenciados por una serie de factores:

.- Factores culturales frente al dolor, los cuales demarcan diferencias entre las distintas sociedades, en cuanto a reacciones comportamentales frente al dolor. Existen ciertas culturas que muestran tolerancia extrema ante experiencias dolorosas, como los que infringen los ritos de tatuaje, por ejemplo. Mientras que el individuo occidental aparece como menos tolerante frente a situaciones incluso poco extremas de dolor ⁽⁸⁾.

.- Experiencias previas frente a la experiencia dolorosa: las cuales determinan de alguna manera la percepción del mismo en situaciones posteriores a las que se vea expuesto el individuo.

.- El significado de la situación para el individuo. La percepción del dolor como un evento temporal o finito lo hace mejor tolerable para el sujeto.

.- La posibilidad de control del dolor: en tanto pueda ser más o menos tolerado por el individuo. Hay individuos que son capaces

de responder adecuadamente ante la presencia y persistencia del dolor, otros se vuelven disfuncionales, lo que puede tener una repercusión negativa y significativa para el trabajo, la familia, la comunidad y sociedad en la que se desenvuelva el sujeto.

- .- La ansiedad que acompaña a estas experiencias en cuanto a su sentido, duración, recrudescencia y posibilidad de calmar el dolor".

- .- La depresión que pudiera estar presente en estos individuos. Es necesario en estos casos abordar las creencias y temores del paciente en relación con la experiencia dolorosa. Es necesario evaluar igualmente si existen desórdenes psicológicos de base que puedan estar exacerbando la problemática, como la ansiedad y depresión.

- .- Las implicaciones económicas del dolor, en términos de presiones o dependencia, ello igualmente en función del beneficio o perjuicio que le pueda representar al paciente. ⁽⁸⁾

Estos factores pueden influir de manera que la experiencia de dolor pueda verse magnificada o minimizada, el mayor o menor autocontrol, el significado de la situación para el individuo, el manejo del estrés, la presencia o no de depresión y el consenso

cultural son factores que determinan el modo de percepción del estímulo nociceptivo. ⁽⁸⁾

Se ha descrito que el sexo es una variable que determina diferencias en cuanto a la respuesta al dolor, se dice que la mujer a pesar de sentir dolores intensos es capaz de adoptar conductas equilibradas que le permiten desenvolverse adecuadamente en una situación dada, por ello es interesante investigar la influencia del dolor en los distintos sexos. Numerosos estudios realizados al respecto indican que los dolores más comunes se presentan con mayor frecuencia en el sexo femenino. Ello parecería obedecer a factores genéticos y hormonales y tanto por esos motivos como por la circunstancia en que lo padecen y además porque ciertos analgésicos no actúan con la eficiencia con que lo hacen en el varón, merece la preocupación de la ciencia pues el hecho de que la mujer pareciera tener una mejor conducta reaccional (umbral de reacción), ello no indica ausencia de sufrimiento. ⁽⁹⁾

El profesional del área de la salud tiene una oportunidad cotidiana de enfrentarse a experiencias vitales asociadas no solo al sufrimiento físico, sino también afectivo. Lo cual nos permite mantenernos en contacto con una dimensión humanística y

espiritual que raramente se da en otras actividades profesionales. El conocer y tratar con detenimiento a cada paciente permite al profesional de la salud ampliar sus horizontes culturales, sociales y espirituales, logrando de esta manera un crecimiento real como persona. Recordemos que muchas veces el paciente necesita más que un profesional a un amigo con el cual sincerarse, contarle sus problemas e inquietudes, para de esta manera sentir que su tratamiento es completo, incondicional y único. ⁽¹⁰⁾

1.3. Aspectos fisiológicos del dolor

Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, existen dos aspectos fundamentales que lo caracterizan y que se conocen como las dimensiones del dolor y la reacción al dolor. Las dimensiones del dolor comprenden los aspectos subjetivos que describen al dolor, estos incluyen la dimensión sensitivo - discriminativa, cuya base anatómica son las vías del dolor que se encargan de percibir y diferenciar las aferencias que llevan información sobre lesión tisular (aferencias nociceptivas); la dimensión cognitivo - evaluadora, cuya base anatómica está representada por las áreas corticales somatosensitivas que procesan la información nociceptiva como dolor; y, finalmente la

dimensión emocional cuya base anatómica es el sistema límbico, el cual desencadena la respuesta conductual frente al dolor ⁽⁵⁾.

La reacción al dolor comprende las respuestas somáticas que se desencadenan producto del dolor y que son mediadas por la interacción del sistema reticular, del sistema autónomo y del sistema endocrino; la expresión de estas respuestas integradas incluye el aumento del estado de alerta y atención, del tono vegetativo, y de la modulación de la percepción del dolor ⁽⁵⁾.

Para que un paciente pueda manifestar dolor y todas las características descritas, es necesaria la presencia de un sistema que permita el procesamiento de los estímulos nociceptivos producto de una lesión tisular. Este sistema anatómico comienza clásicamente por lo que se conoce como las Vías del dolor. Las vías del dolor se originan en el nociceptor (terminaciones dístales libres de la primera neurona aferente), el cual en condiciones normales posee alto umbral para estímulos específicos de gran intensidad (temperatura mayor a 45° ó menor a 5°, presión extrema, sustancias químicas algogénicas), su respuesta es localizada y se limita en el tiempo. La primera neurona sensitiva (aferente) de la vía del dolor se ubica en el

ganglio espinal; sus prolongaciones periféricas integran los nervios periféricos y los nociceptores, mientras que sus prolongaciones centrales constituyen las raíces dorsales que penetran en el asta posterior de la médula espinal; el axón de estas neuronas puede ser del tipo mielínico A- δ el cual se correlaciona con el dolor punzante de aparición rápida, originado principalmente por el estímulo de los nociceptores de temperatura y presión o, del tipo amielínico C, el cual se correlaciona con dolor quemante de aparición lenta, originado principalmente por el estímulo de los nociceptores polimodales. En el asta posterior, los axones A- δ y C facilitan la transmisión del impulso nociceptivo a los centros supraespinales, por medio de sinapsis estimuladoras glutaminérgicas con las neuronas de segundo orden de la vía del dolor (ubicadas en las láminas I, II y V), y a través de sinapsis inhibitoras con las neuronas encefalinérgicas (ubicadas en la lámina II) que inhiben tónicamente a las neuronas de segundo orden de la vía del dolor; en contraste, los axones A- α y A- β cuya función fisiológica es la transmisión de la información del tacto y la propiocepción, bloquean la transmisión del impulso nociceptivo por medio de sinapsis cuyo efecto es exactamente el contrario al que producen los axones A- δ y C (estimulan a las neuronas encefalinérgicas que inhiben a las neuronas de segundo orden de

la vía del dolor). Este complejo circuito sináptico descrito por Melzack y Wall como la teoría de la compuerta, regula la transmisión de la información nociceptiva a los centros supraespinales, por medio de la integración temporal y espacial de los impulsos dolorosos (Axones A- δ y C) y no doloroso (axones A- α y A- β) que llegan al asta posterior, y representa la base anatómica del mecanismo de control del dolor a nivel de la médula espinal. ⁽¹¹⁻¹⁴⁾

Un aspecto fundamental en relación con percepción del dolor producto de la activación de los nociceptores, es que la misma depende directamente de la densidad, del tipo de inervación de los órganos, y de la representación de estos en la corteza somatosensitiva; por ejemplo los estímulos nociceptivos mejor localizados son aquellos que se originan en la piel, las mucosas y el sistema osteomuscular, órganos que poseen gran densidad de nociceptores, inervados abundantemente y en forma específica por los nervios espinales, y cuya representación cortical es extensa y bien definida (lo cual se correlaciona clínicamente con el dolor superficial); en contraste, los estímulos nociceptivos peor localizados son aquellos que se originan en las vísceras, las cuales poseen inervación mixta (Ej. Nervios espinales y nervio

vago) y cuya representación cortical es escasa y mal definida (lo cual se correlaciona clínicamente con el dolor profundo), adicionalmente la información nociceptiva visceral puede ser referida a estructuras somáticas, gracias a la convergencia de los axones viscerales y somáticos de los nervios espinales sobre las neuronas de amplio rango dinámico de la lámina V del mismo segmento medular (y en otros niveles del sistema nervioso central). La segunda neurona sensitiva de la vía del dolor integra diversos tractos que conducen la información nociceptiva hasta estructuras del encéfalo; en primer lugar, se encuentra el tracto espinotalámico lateral, el cual envía sus axones hasta el cordón lateral del lado opuesto para ascender directamente hasta el tálamo, este tracto se asocia principalmente con la capacidad para localizar y evaluar el dolor; por otro lado, existen tractos medulares (tracto espino reticular, tracto espinomesencefálico, tracto espinohipotalámico) que son multisinápticos, unilaterales o bilaterales, cruzados o no, ubicados en uno o varios cordones medulares, cuya función se asocia principalmente con la activación de reflejos autónomos, emocionales y endocrinos en relación con la presencia de los impulsos nociceptivos (con énfasis particular en aquellos de origen visceral). En síntesis, la información nociceptiva es transmitida a los centros superiores a

través de diversos tractos con función específica, los cuales permiten la presencia de la respuesta compleja al dolor aún antes que éste sea consciente. La tercera neurona sensitiva de la vía del dolor se encuentra ubicada en diversas estructuras del encéfalo; en la vía clásica del dolor, el núcleo ventral posteromedial y el núcleo ventral posterolateral del tálamo reciben información nociceptiva proveniente del tracto espinotalámico lateral, a su vez, las neuronas talámicas envían sus axones a través de la cápsula interna y de la sustancia blanca subcortical para alcanzar la corteza somatosensitiva (áreas 3, 1 Y 2) donde se lleva a cabo el procesamiento consciente de los impulsos nociceptivos y la percepción del dolor. A su vez esta área cortical, aporta información a otras áreas corticales del lóbulo parietal (áreas 5 y 7) donde se identifican características adicionales del dolor y se asocia con la memoria de hechos anteriores y, al sistema límbico, el cual modula la respuesta emocional y endocrina respecto al dolor. Hasta el momento, la descripción realizada, ilustra como los impulsos nociceptivos son procesados en diferentes partes del sistema nervioso central, para dar lugar tanto a las dimensiones del dolor (aspectos subjetivos: percepción del dolor, respuestas conductuales) como a la respuesta al dolor (aspectos objetivos: respuestas emocionales, endocrinas y autónomas); en particular,

características que se encuentran representadas por el sistema modular descendente del dolor. El sistema modulador descendente del dolor, se origina en las áreas SII y el área frontoorbital de la corteza cerebral, las cuales ejercen un efecto estimulador sobre la sustancia gris periacueductal; de esta región serotoninérgica emerge el tracto tectoespinal, el cual en su descenso establece sinapsis con varios núcleos de la formación reticular (en los núcleos noradrenérgicos, Locus cerúleos y núcleo reticular gigantocelular, y en el núcleo serotoninérgico del rafe magno) los cuales a su vez aportan axones que descienden a lo largo de la médula espinal como parte del tracto dorso lateral. Los impulsos de este tracto, estimulan a las interneuronas encefalinérgicas inhibitorias del asta posterior que inhiben la transmisión de los impulsos nociceptivos hasta los centros supraespinales. Así el sistema descendente del dolor conjuntamente con las vías ascendentes del dolor completa un circuito de retroalimentación negativo, el cual regula la transmisión de los impulsos nociceptivos en el interior del sistema nervioso central. Por otro lado se ha descrito un sistema modulador ascendente que se origina en la sustancia gris periacueductal y el núcleo del rafe magno, el cual inhibe directamente al complejo ventrobasal y a los núcleos intralaminares del tálamo que reciben la información

nociceptiva transmitida por las vías ascendentes del dolor; otro ejemplo de un punto de control del sistema nociceptivo. ⁽¹¹⁻¹⁹⁾

En síntesis, el sistema anatómico nociceptivo es una de las estructuras más complejas que se encuentran en el sistema nervioso, esta complejidad hace que el dolor se diferencie del resto de las modalidades sensitivas que sólo cumplen una función discriminativa específica (Ej. Tacto, presión, temperatura); debido a esto, la función del dolor debe ser interpretada según el contexto en el cual se presente, ya que su papel fisiológico puede ser modificado en relación con el origen, el tipo y la intensidad de los estímulos nociceptivos. En condiciones normales, el dolor sólo es desencadenado por estímulos específicos de gran intensidad (alto umbral), se localiza bien (principalmente en la piel, las mucosas y el sistema osteomuscular), y se limita en el tiempo; estas características hacen que se le denomine dolor fisiológico, el cual es un mecanismo protector que aleja al organismo de cualquier estímulo potencialmente dañino siendo su acción preventiva, ya que no existe daño evidente de los tejidos o de las estructuras neuronales. ^(18, 19)

En condiciones patológicas en las cuales existe una lesión tisular, se produce el proceso conocido como sensibilización, el

cual comprende cambios en el sistema nervioso, responsables de la disminución del umbral al dolor y de la modificación de las características del mismo. Como consecuencia, el dolor aparece en presencia de estímulos nocivos de menor intensidad con exageración de la respuesta al mismo (hiperalgesia), pierde su selectividad frente a los estímulos que lo desencadenan (alodinia), pierde su capacidad de localización y comienza a afectar regiones corporales no relacionadas directamente con la lesión tisular (hiperalgesia secundaria, dolor referido, dolor secundario), y se autoperpetúa en el tiempo (hiperalgesia). Esta característica hace que se le denomine dolor clínico, el cual carece del carácter protector y es el que produce los efectos adversos que influyen negativamente en la evolución postoperatoria del paciente. La sensibilización (hipersensibilidad post-lesión) comprende cambios que pueden ser de dos tipos: la sensibilización periférica y la sensibilización central. ⁽¹⁸⁻²¹⁾

La sensibilización periférica consiste en la modificación funcional y estructural del nociceptor y/o de la neurona aferente primaria, que se traduce clínicamente por el aumento de la excitabilidad y la disminución del umbral de descarga, cambios asociados principalmente con la exposición de los productos

inflamatorios liberados por la lesión tisular (bradiquinina, serotonina, prostaglandinas, histamina, potasio, interleucinas, factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento nervioso). Estos cambios a nivel de la piel, tegumentos, sistema osteomuscular y vísceras pueden manifestarse en la población de nociceptores que normalmente responde a los estímulos nocivos convencionales o en el caso particular de las vísceras, puede dar lugar a la activación de nociceptores "silentes" que son reclutados durante la estimulación continua (química, mecánica o térmica). La sensibilización central engloba el incremento de la excitabilidad de las neuronas del asta posterior de la médula espinal y del núcleo espinal del nervio trigémino, consecuencia del aumento de los impulsos nociceptivos aferentes a través de los axones C. La liberación prolongada de glutamato y de otras sustancias neuromoduladoras (sustancia P, péptido relacionado con el gen de calcitonina, prostaglandinas, NO, ATP), genera potenciales postsinápticos despolarizantes de larga duración que producen la pérdida del bloqueo fisiológico por el Mg de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), con su consiguiente activación (posiblemente también con la activación simultánea de los receptores para la sustancia P y neuroquinina A): como resultado se facilita la entrada de calcio a través de canales específicos y se

activan proteínas G, cambios que producen alteración en el nivel de los segundos mensajeros intraneuronales, alteración de la actividad de las proteinquinasas, fosforilación de diversas enzimas y canales iónicos, e inclusive modificación de las proteínas existentes por activación de la expresión de ciertos genes. En síntesis la sensibilización central implica cambios fisiológicos de base funcional y estructural (aumento de la sensibilidad de los receptores y cambios en la actividad enzimática) cuya intensidad es proporcional a la duración del estímulo doloroso. ^(16, 17-22)

La alteración del procesamiento del dolor en el sistema nervioso, producto de la sensibilización periférica y central, explica la presencia de las características que se relacionan con el dolor clínico (alodinia, hipersensibilidad secundaria, capacidad de autoperpetuación en el tiempo); en el contexto clínico, recientes estudios sugieren que este proceso de sensibilización puede producirse como consecuencia de la lesión quirúrgica y del proceso inflamatorio postoperatorio asociado, este hecho ha servido de base para definir y promulgar el uso "de la analgesia preventiva en la práctica quirúrgica diaria". ^(14, 23)

En resumen, aunque el dolor es un sistema de alarma que se requiere para proteger al cuerpo ante situaciones de amenaza real o potencial, y que este sistema de alarma suele trabajar muy bien la mayor parte del tiempo, en algunos casos se producen alteraciones en las diversas etapas de la señalización nociceptiva que pueden deformar la fisiología normal del proceso, cuestionando el papel original del sistema de alarma. Lo anterior obliga tanto a profesionales de la salud, como a científicos básicos implicados con el dolor, a estar preparados para enfrentar estas alteraciones. Por tal motivo, entender los mecanismos fisiopatológicos que constituyen la base de la sensación del dolor, independientemente de la causa que los accione, es algo de importancia capital.

Típicamente, la aplicación de estímulos nocivos provoca la activación de los receptores del dolor, mejor conocidos como nociceptores. En este nivel la energía del estímulo nocivo es convertida en un código de impulsos eléctricos (transducción y codificación sensorial). Ese código de impulsos constituye el "mensaje nociceptivo" que habrá de transmitirse desde la periferia hasta el sistema nervioso central (SNC), a través de los aferentes primarios del tipo A-delta y C. La primera estación de relevo es la

médula espinal. De allí las proyecciones alcanzan diferentes estaciones del tallo cerebral. Luego el mensaje proseguirá al tálamo y finalmente alcanzará la corteza somatosensorial. En ese punto, el mensaje nociceptivo se traducirá en la experiencia consciente del dolor. Esta clase de dolor se conoce como "dolor nociceptivo", debido a su acoplamiento directo con los estímulos nocivos y tiene una duración limitada. ⁽²⁴⁾

En las últimas décadas se han recopilado evidencias que indican que la intensidad del dolor puede ser modulada por redes neuronales endógenas del SNC. Entre las principales estructuras implicadas en esta función, están la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo, la región rostro-ventromedial del bulbo raquídeo, que abarca al núcleo rafe magno y a la formación reticular adyacente, y por supuesto el asta dorsal de la médula espinal, sede original de la compuerta del dolor. La evidencia actual sugiere que el sistema de modulación es de curso descendente, en contraposición al sistema de transmisión del dolor, el cual es de curso ascendente. Este sistema está en capacidad de modular el nivel de actividad neuronal evocada por la aplicación de estímulos nocivos. En el contexto modulador, la conexión entre la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo y la región rostro

ventromedial del bulbo raquídeo es crítica. La sustancia gris periacueductal del mesencéfalo prácticamente no proyecta en forma directa al asta dorsal de la médula espinal y por esa razón su acción moduladora del dolor requiere de un relevo obligado a través de la región rostro-ventromedial del bulbo raquídeo, la cual se constituye en la fuente principal de axones moduladores que partiendo del tallo cerebral logran controlar la compuerta espinal. Los terminales espinales de la región rostro ventromedial del bulbo raquídeo se concentran en las láminas I, II y V del asta dorsal, que son los blancos principales de los aferentes nociceptivos primarios. Un hecho notable sobre el sistema endógeno de modulación del dolor es que además de lograr inhibición, también puede facilitar la transmisión nociceptiva. La evidencia sugiere que los controles inhibitorios y facilitatorios estarían mediados por dos poblaciones neuronales residentes en la región rostro-ventromedial del bulbo raquídeo. Estas células se denominan células "on" y células "off", o de "encendido" y "apagado", respectivamente, debido a que su frecuencia de descarga se activa o se inhibe al aplicar estímulos nocivos. Se cree que las células de apagado (off) ejercen un efecto inhibitorio neto sobre el proceso nociceptivo a nivel espinal. Por el contrario,

las células de encendido (on) probablemente tienen un efecto permisivo, o facilitador, sobre, la nocicepción. ⁽²⁴⁾

Hasta el presente, todas las manipulaciones que mantienen activas a las células de apagado y que previenen la activación de las células de encendido invariablemente producen analgesia en animales experimentales. Esto incluye la administración sistémica, intratecal, o la microinyección directa en la región rostro-ventromedial del bulbo raquídeo o en la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo tanto de opioides, como de AINEs, o de antagonistas del ácido gama-amino-butírico (GABA). Por otra parte, tanto las células de encendido, como las de apagado, proyectan hacia el asta dorsal, precisamente a las láminas I, II y V. Más recientemente, se ha demostrado que las células de apagado y las de encendido están asociadas al desarrollo de tolerancia a la administración de la morfina y a la de algunos AINEs. ⁽²⁴⁾

En las diversas estaciones que sirven de relevo al mensaje nociceptivo es posible observar la presencia del proceso denominado sensibilización. La consecuencia del mismo es una disminución del umbral de excitación de las neuronas que relevan el mensaje y paralelamente un incremento en la ganancia del

sistema. Todo ello se traduce en un aumento de la respuesta ante la aplicación de estímulos nocivos (hiperalgesia), o incluso una respuesta nociceptiva exagerada ante la aplicación de estímulos inocuos (alodinia). Entre los principales agentes inductores de sensibilización figuran las prostaglandinas, producidas a partir de la actividad enzimática de las ciclooxigenasas. Recientemente se ha descrito la existencia de la ciclooxigenasa-dos (COX-2), lo cual representa una ventaja terapéutica frente a los tradicionales inhibidores de la COX-1. ⁽²⁴⁾

En situaciones patológicas, por ejemplo durante el curso de la inflamación, las prostaglandinas incrementan la probabilidad de cruzar el umbral de excitación necesario para lograr el disparo de potenciales de acción, favoreciendo así la transmisión del mensaje nociceptivo y un aumento peligroso de la ganancia del sistema. Esto último puede distorsionar el mensaje y generar hiperalgesia. La sensibilización periférica también modifica a las neuronas del SNC, provocando modificaciones profundas de su fisiología (sensibilización central). Estos cambios implican activación de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), producción de segundos mensajeros, o incluso cambios en el genoma. Todas estas modificaciones son inductoras de hiperalgesia. ⁽²⁴⁾

La presencia de todas estas modificaciones de la actividad neuronal termina por "cronificar" la situación de dolor, aumentando el sufrimiento del paciente. Cada cambio antes mencionado pone en marcha a diferentes cascadas de activación y enriquece la llamada "sopa nociceptiva". Evitar estos procesos de sensibilización es la base de la llamada analgesia preventiva. ⁽²⁴⁾

1.4. Bases del dolor Bucofacial

Las terminaciones nerviosas libres o Nociceptores, transmiten el dolor hasta la médula espinal a través de los pares craneales hacia los ganglios craneales. Las fibras aferentes primarias de la cabeza tienen los cuerpos celulares en los ganglios sensitivos de los nervios craneales: V, VII, IX y X. Los sistemas de fibras son:

- Un grupo compuesto por delgadas fibras mielinizadas, denominadas denominadas A- delta.
- Otro grupo compuesto por fibras C amielínicas, también denominadas Polimodales –C. ^(25 -26)

El primer grupo ó A-delta, posee un diámetro de 1 a 5 μm , tienen una velocidad de conducción de 5 a 25 m/seg., y son las encargadas de transmitir el dolor agudo. El segundo grupo o C,

posee un diámetro más pequeño de 0,2 a 1 μm , con una velocidad de conducción de 0,5 a 2 m/seg. (6). Sin embargo, constituyen las dos terceras partes de las fibras nerviosas, lo cual hace que puedan transmitir una gran cantidad de información, aunque a menor velocidad que las anteriores. Ellas son las encargadas de transmitir el dolor crónico. ⁽²⁷⁾

Los axones de ambos tipos de fibras se bifurcan enviando una prolongación a la médula espinal y otra hacia los tejidos periféricos. Los axones que llevan el impulso nervioso hacia la médula espinal hacen sinapsis con las neuronas del asta dorsal. ⁽²⁵⁾

1.4.1. Asta dorsal de la médula:

El asta dorsal es considerada como el punto desde el cual la información nociceptiva es conducida a los centros superiores. ⁽²⁵⁾

El asta dorsal de la médula fue dividida por Rexed en diez capas o láminas que enumeró de I a X en función al tipo de células, las conexiones aferentes y la histoquímica. De estas diez láminas las más implicadas en el proceso de Nocicepción son la I, II y V, por lo tanto serán las descritas a continuación:

La lámina I, denominada zona marginal, se considera una zona especializada en la recepción de fibras nerviosas primarias relacionadas con la transmisión de la información nociceptiva. Esta zona recibe predominantemente señales de las fibras A-delta, quienes excitan neuronas de segundo orden del haz neoespinotalámico. De ellas parten fibras largas que cruzan inmediatamente el lado opuesto de la médula pasando por las comisuras anteriores para luego ascender al encéfalo por las columnas anterolaterales. Las ramas colaterales de las fibras aferentes primarias constituyen el tracto superficial de Lissauer, que conduce la información nociceptiva a través de varios segmentos medulares. Además, esta zona recibe aferencias de tipo A- beta y C amielínicas. ⁽²⁸⁾

La lámina II, también llamada sustancia gelatinosa, se divide en dos regiones: II i (interna) y II o (externa); investigaciones recientes afirman que sólo la región II o, recibe aferencias nociceptivas, mientras que la región II i responde a estímulos mecánicos inocuos. La sustancia gelatinosa contiene una alta densidad de interneuronas que envían gran número de impulsos nerviosos que llegan a partir de las fibras aferentes primarias de tipo e amielínicas. ⁽²⁸⁾

La lámina V contiene grandes células que se dirigen transversalmente, y reciben aferencias de fibras de diferente tipo y diámetro, responden a estímulos mecánicos, térmicos y químicos de alto y bajo umbral, de origen visceral transmitidos a través de las fibras A-delta y C amielínicas. ⁽²⁸⁾

1.4.2. Neuroquímica del asta dorsal medular

Son muchos los neurotransmisores implicados en la transmisión y modulación de la información nociceptiva, de todos ellos se cree que el glutamato es el neurotransmisor secretado por las fibras A- delta en la médula espinal y la sustancia P el neurotransmisor secretado por las fibras C amielínicas. ⁽²⁹⁾

Al producirse una lesión, inicialmente las fibras C se despolarizan liberando sustancia P hacia la periferia, de esta forma se aumenta la inflamación. La sustancia P, además permite la liberación de histamina por parte de los mastocitos y de serotonina por parte de las plaquetas, quienes a su vez son responsables del edema, el rubor, el calor y el aumento de la sensibilidad periférica a la estimulación. ⁽³⁰⁾

En el sistema nervioso central existen además opioides endógenos denominados endorfinas, encefalinas y dinorfinas que están relacionadas con la transmisión de la información nociceptiva a este nivel. Se han identificado encefalinas y dinorfinas en las láminas I, II, III y V y además existen receptores opioides tipo μ (mu), δ (delta) y κ (kappa) en las láminas I y II que modulan los impulsos dolorosos. Se piensa que las encefalinas actúan produciendo inhibición pre y post sináptica de la transmisión aferente primaria. También se considera que los aminoácidos glicina, arginina, taurina, ácido aspártico y ácido glutámico, son sustancias que excitan las fibras aferentes. ⁽²⁹⁾

Los Nociceptores son los receptores encargados de captar la información de dolor, ellos pueden ser estimulados de forma mecánica, térmica o química, Cada nociceptor esta conectado a una neurona aferente de primer orden, tipo A - delta ó C, que van a transmitir la información hacia el Sistema Nervioso Central. En el caso de las estructuras bucofaciales, el principal nervio sensitivo es el Nervio Trigémino ó V par craneal, aunque también participan el Nervio Facial ó VII par craneal a través del Nervio Intermediario de Wrisberg, el Nervio Glossofaríngeo ó IX par

craneal, el Nervio Vago ó X par craneal y los tres primeros nervios cervicales. ⁽³¹⁾

El Nervio Trigémino con sus tres ramas (oftálmica, maxilar superior y mandibular), recoge desde la periferia, estímulos sensitivos de la parte anterior de la cara, luego va al ganglio de Gasser y desde allí va a la protuberancia donde se encuentran los tres núcleos sensitivos del Trigémino. Estos núcleos se extienden en la parte posterior de la médula espinal y son:

- El núcleo espinal
- El núcleo principal
- El núcleo mesencefálico. ⁽³²⁻³⁴⁾

Una vez en el ganglio de Gasser, las fibras aferentes toman uno de estos tres caminos:

- a) Se bifurcan y envían una rama ascendente al núcleo sensitivo principal y otra rama descendente hacia el tracto espinal del trigémino (lateral al núcleo espinal),
- b) Terminan directamente en el núcleo sensitivo principal ó
- c) Bajan y entran al tracto espinal. ⁽³⁴⁾

El núcleo mesencefálico recibe los impulsos de los músculos relacionados con la masticación, incluyendo los de labios, mejillas y lengua y además de los receptores de los dientes, periodonto y de todo el complejo aparato que comprende la articulación temporomandibular. Además recibe fibras aferentes de receptores musculares masticadores que controlan el estiramiento. ⁽³²⁾

El núcleo espinal trigeminal se divide en tres regiones: El subnúcleo oral (en la parte superior), el subnúcleo interpolar (intermedio) y el subnúcleo caudal (en la parte inferior). El subnúcleo caudal es de gran importancia en la transmisión de la información nociceptiva de la región de la cabeza. En este subnúcleo la neurona de primer orden trigeminal hace sinapsis con una neurona de segundo orden, la cual sigue el tracto espinotalámico que es formado por sus axones y es la principal vía en la transmisión del dolor y la temperatura. Estas neuronas de segundo orden llegan al tálamo por medio de dos vías:

- A través del tracto ventral del trigémino, de tal forma que las fibras terminan en el núcleo ventral posterior del tálamo.
- Indirectamente a través de conexiones en la formación reticular.

Se cree que el tracto ventral del Nervio Trigémino es el responsable del dolor agudo, mientras que las proyecciones trigeminales a través de la formación reticular son las responsables del dolor crónico. ⁽³⁴⁾

La vía espinotalámica puede subdividirse de acuerdo al origen, destino y función de sus fibras en:

- Tracto Neoespinotalámico, cuyas fibras proceden de las láminas I y V de Rexed, y algunos autores creen que desempeñan un papel fundamental en la transmisión del dolor agudo relacionado con el mediado por las fibras A-delta.
- Tracto Paleoespinotalámico, cuyas fibras proceden de la sustancia gris intermedia y láminas VI y VIII (reciben el nombre de fibras espinoreticulares) y algunos autores creen que desempeñan un papel importante en la transmisión del dolor lento relacionado con el mediado por las fibras C. ^(34, 35)

Es importante señalar que el núcleo espinal también recibe fibras del Nervio Facial, del Nervio Glosofaríngeo y del Nervio Vago. ⁽³⁵⁾

Una vez en el tálamo, la información nociceptiva es enviada al cortex sensorial para su interpretación y evaluación, de esta forma se emite una respuesta que suele ser motora y refleja. Además esta información llega simultáneamente a las estructuras límbicas (responsable de los instintos básicos y del comportamiento) y al hipotálamo (que regula el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y la secreción hormonal de la hipófisis) por lo cual pueden influir en la respuesta del individuo hacia el dolor. ⁽³¹⁾ Estudios publicados que identifican la fisiología de la respuesta emocional del dolor, indican a las vías espinales que van hacia las estructuras límbicas y el núcleo talámico como las responsables de la respuesta emocional. El dolor aparece de distintas formas, se genera por los tejidos nerviosos patológicos y se mantiene incluso después que desaparece el daño o la enfermedad. El equipo de Clifford J. y col., ⁽³⁶⁾ describen las sensaciones desagradables, intensas o estresantes del dolor. Ya que el dolor no es homogéneo y compromete varias categorías: fisiológica, inflamatoria y neuropatológica. Los autores de la investigación han desarrollado un esquema conceptual sobre la contribución de la plasticidad en el asta dorsal de las neuronas y sensoriales primarias de la patogénesis del dolor, identificando las distintas formas de plasticidad, que se han denominado activación,

modulación y modificación, que se incrementan con la sensibilidad al dolor. Donald D. Price, refiere también los mecanismos psicológicos y neurales del dolor. Estudios clínicos y experimentales muestran las interacciones seriadas entre la intensidad de la sensación del dolor, el dolor desagradable y el afecto secundario. Esas dimensiones del dolor y sus interacciones se relacionan con las estructuras de la red cerebral central que procesan la información nociceptiva tanto en paralelo como en serie. Las vías espinales que se dirigen hacia las estructuras límbicas y al núcleo talámico medial proporcionan puntos fundamentales a las áreas del cerebro que están implicadas en el afecto. Otra fuente va desde las vías espinales a las áreas corticales y talámicas somatosensoriales, que luego pasan a través de las vías córtico-límbicas. La parte que integra los puntos fundamentales nociceptivos con la información conceptual y la memoria proporciona una mediación cognitiva del dolor afectivo. Tanto la vía directa como la córtico-límbica convergen en la misma corteza cingular anterior y en las estructuras corticales cuya función puede ser establecida con una valencia emocional y responde a las prioridades.⁽³⁶⁾ Por ello no debemos desestimar la dimensión emocional del dolor en cada paciente particular.

1.5. Consecuencias Fisiológicas del Dolor Agudo:

El dolor agudo genera una serie de respuestas orgánicas que trae consecuencias en los distintos aparatos y sistemas.

1.5.1. Respuesta general de estrés/neuroendocrinas:

El dolor agudo puede generar un aumento de; hormona adrenocorticotrófica (ACTH), cortisol, catecolaminas, e interleucina-1 y una disminución de insulina, además de alterar el flujo de agua y el balance electrolítico del organismo ocasionando retención de sodio (Na^+) y agua. ⁽³⁾

1.5.2. Respiratorias:

A nivel respiratorio podemos destacar entre las consecuencias más relevantes la disminución de: el Volumen de ventilación pulmonar, la Capacidad Vital, la capacidad funcional residual (CFR), esto último a su vez genera atelectasia y disparidad de la relación ventilación: perfusión del pulmón (V/O). La ventilación alveolar también experimenta disminución al igual que la movilidad, lo cual puede generar neumonía hipostática. El dolor agudo potencialmente produce espasmo muscular, por consiguiente un deterioro de la ventilación, ferulización muscular,

supresión de la tos, lo cual conlleva a un colapso alveolar que genera hipoxemia, infección o neumonía. (37, 38)

1.5.3. Efectos cardiovasculares:

Isquemia, angina e infarto miocárdico pueden ser consecuencias de la excesiva actividad simpática que ocasiona el dolor agudo, ya que este aumento exagerado de la acción simpática a su vez genera vasoconstricción coronaria, aumento de: la frecuencia cardiaca, resistencia vascular periférica, presión arterial y el gasto cardiaco. Todo esto va a traer como consecuencia un aumento de la ansiedad y dolor, lo que convierte este efecto en un ciclo. A nivel de la circulación periférica hay disminución del flujo sanguíneo a las extremidades y del retorno venoso, lo cual aumenta las posibilidades de trombosis y embolia venosa. (38 - 41)

1.5.4. Efectos Gastrointestinales y Urinarios:

El dolor agudo genera una excesiva actividad simpática lo cual hace que aumenten las secreciones intestinales, el tono del esfínter y disminuya la motilidad intestinal, además hay un aumento de la actividad del esfínter urinario lo que ocasiona retención urinaria. (38 - 41)

1.5.5. Efectos musculoesqueléticos:

Al aumentar la sensibilidad de los nociceptores y darse una actividad simpática excesiva producto del dolor agudo se produce vasoconstricción refleja, aumento del espasmo muscular, lo que conlleva a una disminución de la movilidad, que trae como consecuencia deterioro del metabolismo muscular, atrofia y retraso de la función muscular normal. ⁽³⁸⁾

1.5.6. Efectos sobre los sistemas de señales del dolor:

La nocicepción periférica y la excitabilidad nerviosa experimentan un aumento que puede traer como consecuencia hiperalgesia, alodinia o un dolor que se prolongue modificando los sistemas espinales de las señales del dolor, lo cual resultaría en dolor crónico. ⁽³⁸⁾

Cuando es excesivamente prolongado en el tiempo, aún cuando cesa su causa el dolor puede persistir por el condicionamiento de su percepción a su presencia, o por daño real a sus receptores y vías. ^(43,44)

1.5.6. Otros efectos:

- La ansiedad que genera el dolor agudo puede conllevar a depresión y falta de sueño.
- Retarda la reparación de las heridas.
- Deterioro de la inmunocompetencia
- Estado de hipercoagulación. (38, 45, 46)

1.6. Ventajas del manejo eficaz del dolor:

- Se logra el bienestar y satisfacción del paciente
- El paciente logra movilizarse más rápidamente
- Hay una disminución del tiempo de hospitalización
- Disminuye costos. (47, 49, 50)

Como se ha venido tratando en esta sección se puede evidenciar que el mal manejo del dolor agudo repercute en la morbilidad postoperatoria, y complica el tratamiento a corto plazo aumentando la cantidad de fármacos y costos. Por otro lado, favorece además la cronificación del dolor, y a largo plazo trae consecuencias psicológicas, como ansiedad, miedo, alteraciones del sueño y del comportamiento. El control del dolor es parte fundamental de una buena práctica profesional y de una atención de alta calidad. La prevención y un buen manejo del dolor son

prioridades, para lo cual es necesario incorporar y considerar al dolor como el 5° signo vital; por lo tanto al evaluar los signos vitales, se debe considerar si el paciente tiene o no tiene dolor, su intensidad, si la terapia analgésica es adecuada, si hay efectos colaterales de los medicamentos y si requiere terapia de rescate. Al integrar el concepto de dolor como parte de la rutina de tratamiento, ya se tiene gran parte avanzada. Así tenemos que cualquier dolor debe tratarse y los puntos clave a considerar son: una evaluación regular (determinando la presencia o no de dolor, intensidad y causa), detección de efectos adversos y su adecuado tratamiento. ⁽⁵¹⁾

1.7. Comisión Mixta de Acreditación de Organizaciones del Cuidado de la Salud (JCAHO).

En el año 1999 la Comisión Mixta de Acreditación de Organizaciones del Cuidado de la Salud (*JCAHO: Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations*), estableció nuevos estándares para ser aplicados a partir del año 2000 en cuanto al manejo del dolor. Dentro de los cuales tenemos:

- El dolor se registra como el quinto (5°) signo vital: Debe evaluarse el dolor en los pacientes cada vez que se midan el pulso, la presión arterial, la temperatura central y la respiración.

- Derecho del paciente al manejo del dolor: Los pacientes tienen derecho a una evaluación y un manejo adecuados del dolor. Además se respeta y apoya el derecho del paciente al manejo del dolor. Y los pacientes participan en todos los aspectos de su cuidado, incluyendo el manejo del dolor.
- Los reportes de dolor no aliviado deben ser considerados como una "luz roja" por los profesionales del cuidado de la salud.
- Se debe hacer un manejo interdisciplinario con evaluación de necesidades.
- Monitoreo de las respuestas a la intervención para el manejo del dolor. Esto se debe hacer mediante la evaluación y documentación del dolor con cierta frecuencia: Antes de la operación, rutinariamente en intervalos regulares después de la operación, con cada nuevo reporte de dolor, en intervalos adecuados después de cada intervención analgésica.
- Proporcionar educación sobre el manejo del dolor. ⁽⁵²⁻⁵⁴⁾

Las primeras experiencias dolorosas deben manejarse correctamente ya que servirán como experiencia positiva o negativa frente a eventos dolorosos relacionados posteriormente. El tratamiento debe ser sistemático (horario), anticipado al evento doloroso (analgesia preventiva) y multimodal, es decir atacando las diversas vías del dolor en distintos puntos y en forma

simultánea, por ello es necesario que el profesional de la salud este al día en el adecuado manejo del dolor y de sus consecuencias. ⁽⁵¹⁾

1.8. Clasificación del dolor:

Por la complejidad del dolor se han realizado muchas clasificaciones que corresponden a las distintas características de este. ⁽⁵⁵⁾

1.8.1. Según la duración del dolor:

- Dolor agudo:

Es aquel dolor que a pesar de presentarse ante un proceso patológico, remite luego que desaparece la causa que lo produjo (se autolimita) y es de menor duración. Tiene como característica que es repentino, penetrante, intenso, localizado, generalmente es autolimitado, puede estar asociado con cambios fisiológicos, como por ejemplo: transpiración, aumento de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial. Este dolor comprende:

- .- Dolor agudo post-operatorio
- .- Dolor agudo de emergencias médicas
- .- Dolor agudo de cuidados intensivos. ⁽⁵⁵⁾

El dolor agudo posee un propósito biológico bien sea como mecanismo protector o como señal de alarma. Generalmente, este tipo de dolor mejora con tratamientos adecuados. ⁽⁵⁶⁾

.- Dolor agudo post-operatorio: Es una variante del dolor agudo, en el cual se causa una lesión tisular como resultado de un traumatismo quirúrgico y que va a persistir hasta que se produce la curación. Al lesionarse diferentes tejidos, las vías aferentes estarán activadas y los músculos se harán dolorosos mientras persiste el espasmo reflejo. ⁽²⁶⁾

- Dolor crónico:

Es aquel dolor prolongado, que se perpetúa más allá del tiempo de curación de una patología determinada, es decir, que persiste incluso después de haber desaparecido la enfermedad que lo desencadenó. Este tipo de dolor carece de propósito biológico. ⁽⁵⁶⁾ Es penetrante, continuo, difuso, no puede definirse cuando inicia y cuando termina. Su intensidad varía; puede remitir brevemente, se asocia con dificultades psicológicas y sociales. El dolor agudo puede ser superpuesto (1). Se suele asociar con enfermedades en las cuales hay daño tisular y que son difícilmente curables, con una evolución clínica impredecible e

involucra cambios de larga duración en el Sistema Nervioso Autónomo como alteraciones del sueño, disminución del apetito y libido, estreñimiento, etc. ^(43- 44, 57- 58)

Realmente no es la duración del dolor lo que diferencia el dolor agudo del crónico, lo más importante es la incapacidad del organismo de restablecer sus funciones fisiológicas. ⁽⁵⁹⁾

1.8.2. De acuerdo a su intensidad:

- Leve
- Moderado
- Severo. ⁽⁶⁰⁾

1.8.3 De acuerdo a su fisiopatología:

- Somático:

Se debe a estímulos nocivos ocasionados en estructuras normales que inervan el área afectada, de esta forma, la deformación mecánica por presión, el calor o frío excesivo y los irritantes químicos pueden estimular los Nociceptores que luego van a transmitir ese impulso nervioso. ⁽⁵⁶⁾ El dolor somático se clasifica a su vez en:

.- Dolor superficial: También llamado cutáneo, es una experiencia cotidiana, que puede ser provocada por estímulos térmicos, eléctricos, químicos o mecánicos. Es de localización precisa y puede ser de diferentes intensidades.

.- Dolor profundo: Es más difuso y no se localiza con exactitud, se presenta por lo general en órganos de localización más profunda. El dolor visceral es el mejor ejemplo de este tipo, ya que no está bien definido, suele irradiarse y acompañarse de reflejos autónomos como sudoración, alteraciones en la tensión arterial, frecuencia cardíaca, náuseas, vómitos, etc. ⁽⁵⁶⁾

- Neuropático:

Dolor producido por una lesión primaria o una disfunción del Sistema Nervioso. Puede originarse como consecuencia de una lesión o irritación neural y persiste mucho tiempo después que desaparece el agente causal. Se caracteriza por paroxismos de dolor agudo, dolor espontáneo, puede haber ardor, hormigueo, entumecimiento, además de alodinia o hiperalgesia. Estos dolores suelen ser intensos y refractarios a los tratamientos habituales.

(8,61, 62)

- **Dolor Psicógeno:**

Son dolores de naturaleza psicosomática, que generalmente se presentan en pacientes muy estresados, ansiosos o muy emotivos. A pesar de que puede haber una pequeña causa orgánica del malestar el paciente exagera la reacción. Este dolor está mal localizado, es vago y su intensidad varía de acuerdo al estado emotivo del paciente, es decir no tiene correspondencia anatómica o no puede establecerse base fisiológica. ^(26, 55)

1.8.4 De acuerdo a las características sensoriales:

- **Epicrítico:**

Se refiere a aquellos dolores que están bien localizados, es decir, que el paciente lo puede identificar fácilmente.

- **Protopático:**

Es aquel dolor sordo, vago o mal localizado por la persona. ⁽⁶⁰⁾

1.9. Evaluación del dolor:

Como ya se ha mencionado el dolor es subjetivo y los siguientes factores pueden influir en el dolor: edad, sexo, cultura, habilidades de comunicación / lenguaje y la experiencia previa que tenga el individuo. ^(63, 64)

La evaluación del dolor es una etapa fundamental para el adecuado manejo del mismo, debido a que permite estimar de una forma más objetiva el dolor (Chapman 1990, Melzack 1994, Serrie 1994, Gracely 1981). Aunque la medición del dolor es una tarea ardua, puesto que deben considerarse tanto la parte sensitiva como la parte emocional del individuo, que en conjunto representan la calidad e intensidad de este síntoma. ⁽⁸⁾

Es imposible medir el estímulo nociceptivo desde un parámetro netamente clínico, ya que no existen marcadores bioquímicos como la sustancia P o las endorfinas en la sangre que permitan valorar el grado de daño tisular o incluso la propia actividad nociceptiva. A pesar de que el dolor produce ciertas consecuencias fisiológicas y psicológicas, que en algunos casos son difíciles de medir, no son específicos de este síntoma. Estas consecuencias son comunes en el dolor agudo post-operatorio y se pueden manifestar como hipertensión, taquicardia, etc. ⁽⁵⁵⁾

Al evaluar un paciente con dolor post-operatorio siempre deben tomarse en cuenta la ansiedad, las expectativas y el nivel cultural, lo cual podría alterar las mediciones. ⁽⁶⁵⁾

Hoy en día la mejor forma de medir el dolor es la descripción subjetiva por parte del paciente, indicándole que exprese la intensidad de su padecimiento. De este modo existen tres tipos de abordajes que se pueden utilizar a la hora de evaluar el dolor:

- Observación de la conducta que refleje intranquilidad, nerviosismo, gestos, quejas, llantos, gritos y la adopción de posturas antálgicas.
- Utilización de instrumentos que permitan evaluar las respuestas autonómicas de dolor como: Tensión arterial, pulso, respiración, etc.
- Utilización de escalas o cuestionarios que permitan cuantificar la intensidad del dolor. ⁽⁸⁾

Actualmente, existen tres tipos de escalas para el estudio del dolor:

-  Escalas unidimensionales
-  Escalas multidimensionales
-  Escalas comportamentales

Estas escalas, a su vez se pueden clasificar en escalas de autoevaluación y escalas de heteroevaluación. Comprendiendo ambas clasificaciones, los mismos métodos y escalas. ⁽⁸⁾

✚ Escalas unidimensionales:

Son las escalas que permiten una estimación global, midiendo una sola dimensión del dolor, que generalmente es su intensidad. Comprende las escalas numéricas, verbales, porcentuales y la escala visual análoga (EVA). ⁽⁸⁾

- Escala numérica (EN):

Permite cuantificar el dolor a partir de escalas que varían de 0 a 4, de 0 a 10 ó de 0 a 20. Cada punto tiene un valor y el paciente escoge en que nivel se encuentra su síntoma, cero (0) es ausencia de dolor y 20 es un dolor insoportable. Por lo tanto esta es una escala de autoevaluación y también puede representarse con números porcentuales. ⁽⁸⁾

Cuadro I

Escala numérica

☐	5
☐	4
☐	3
☐	2
☐	1
☐	0

0= Ausencia de dolor

Escoger un número en función a la intensidad de dolor.

Fuente: Dolor y cuidados paliativos en oncología de Grísell Vargas (1999).

▪ Escala Verbal (EV):

En este tipo de escalas se proponen una serie variable de calificativos, organizados en orden jerárquico y el paciente escoge el que corresponde con su estado. Por lo general los calificativos son: ausencia, leve, moderado, severo. Son escalas muy simples, rápidas y fáciles de comprender. ^(8, 65)

Cuadro II

Escala verbal

☐	Ausencia de dolor
☐	Dolor muy leve
☐	Dolor leve
☐	Dolor moderado
☐	Dolor fuerte
☐	Dolor muy fuerte
☐	Dolor insoportable

Fuente: Dolor y cuidados paliativos en oncología de Grisell Vargas (1999).

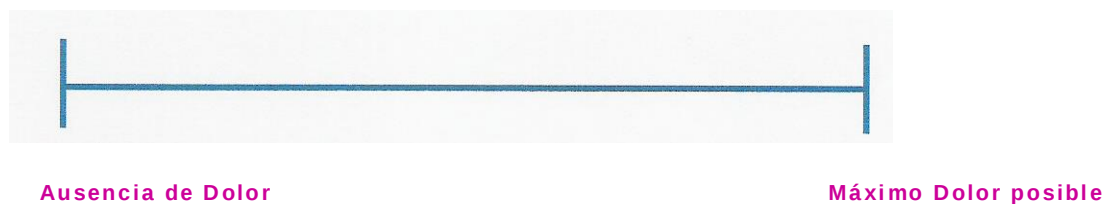
▪ Escala Visual Análoga (EVA):

Es el método de autoevaluación más utilizado por su confiabilidad y sensibilidad, en dolor agudo, post-operatorio, crónico y dolor con cáncer. Está representada por una línea recta de 10 cm., de longitud, en su extremo izquierdo posee una inscripción "ausencia de dolor" y en el otro extremo "dolor insoportable" o "dolor máximo" o también podría ser "dolor máximo imaginado". Sobre la línea el paciente debe marcar la posición que le parezca más similar a la intensidad de su dolor. Esta marca

correspondiente a la intensidad del dolor, es medida por el operador, tomando como punto cero (O) el extremo calificado como "ausencia de dolor". El otro extremo corresponde a la marca realizada por el paciente y la distancia medida en milímetros o centímetros, arroja un resultado numérico de la intensidad del dolor sentido por el paciente. Esta escala permite evaluar al paciente antes de administrarle el tratamiento analgésico y después de cumplido el mismo, con el objeto de cuantificar el efecto terapéutico del tratamiento prescrito. Existen diversos tipos de EVAs: graduadas, con calificativos a intervalos regulares, horizontales, verticales, etc. ^(8, 55)

Cuadro III

ESCALA VISUAL ANÁLOGA



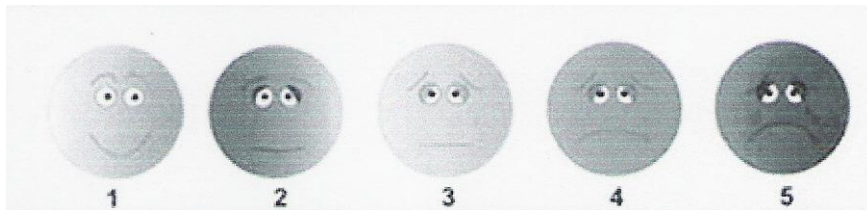
Fuente: Carr DS, et al. AHCPR Pub. No. 92-0032. 1992.

- Escalas de las caras pintadas:

Es una escala que se utiliza en niños o en pacientes con facultades mentales disminuidas, representa dibujos de rasgos faciales, donde cada uno posee un valor numérico. ⁽⁶⁶⁾

Cuadro IV

Escala de las caritas pintadas



Fuente: Eberhard F, M. Y Mora d, X. Manejo del dolor en el paciente pediátrico (51).

- ✚ Escalas multidimensionales:

Son las más complejas ya que cuantifican el dolor en todas sus categorías. Entre ellas se encuentran:

- El cuestionario de dolor de McGill
- El cuestionario de dolor del Massachusetts Hospital general (MGH). ⁽⁸⁾

El modelo que las representa es el **cuestionario de McGill**, que fue ideado por Melzack en 1975, y evalúa el dolor desde el

punto de vista cuantitativo y cualitativo. Este cuestionario es muy amplio, constituido por 82 calificativos distribuidos en veinte grupos que están clasificados en cuatro parámetros: Sensitivo - discriminativa, Afectivo - emocional, Cognitivo - evaluativa y Misceláneos. Cada calificativo posee un valor. Además, este cuestionario incluye un gráfico del cuerpo humano, en sentido anterior y posterior, en donde el paciente puede señalar el origen de su dolor. ⁽⁶⁶⁾

El cuestionario de dolor del Massachusetts Hospital general (MGH) posee su propia escala de medición del dolor y combina mucho de los instrumentos de valoración anteriormente mencionados. Contiene un diagrama corporal lo cual permite la localización del dolor, además mide la cualidad del dolor, las terapias intentadas y medicamentos administrados anteriormente y en el presente. ⁽⁶⁵⁾



Escalas comportamentales:

Permiten evaluar las repercusiones del dolor en el campo comunicacional y social. Existen escalas para evaluar el dolor pediátrico (DEGR), el dolor oncológico, dolor de los ancianos (DOLOPLUS), etc. Se reservan para aquellos pacientes que tienen

limitada sus funciones cognitiva o portadores de enfermedades sistémicas graves que les impida realizar una autoevaluación. (8, 65)

Este es ejemplo de una escala que se aplica para evaluar el dolor en niños menores de 5 años:

Cuadro V

Escala clínica de dolor en menores de 5 años

Puntaje	Características clínicas
1	Niño feliz, juguetón, risueño.
2	Calmado, dormido
3	Dolor moderado, llora, hace muecas, puede distraerse con juguetes, los padres y la comida.
4	Dolor moderado, llora, se distrae con dificultad, puede adoptar posición antálgica, se lleva las manos al sitio del dolor.
5	Dolor severo llanto inconsolable, niño que no se consuela con nada.

Fuente: Eberhard F, M. Y MORA D, X. Manejo del dolor en el paciente pediátrico (86).

1.10. Tratamiento del dolor Post-operatorio:

Para el tratamiento del dolor agudo post-operatorio se han planteado dos enfoques, el enfoque tradicional, el cual aplica las técnicas analgésicas posterior a la cirugía y a la aparición del

dolor, y el enfoque de la analgesia preventiva, el cual aplica las técnicas analgésicas antes que se inicie la cirugía y/o antes que aparezca el dolor. La principal diferencia entre estos dos enfoques no se basa simplemente en el momento en el cual se aplican las técnicas analgésicas, sino en la acción sobre el proceso de sensibilización al dolor producto de la lesión tisular. ^(67, 68)

El concepto fue planteado por primera vez en 1913 por Crile, quien propuso que la evolución postoperatoria del paciente puede ser mejorada al bloquear la llegada del estímulo nocivo al sistema nervioso central; posteriormente dicha idea fue retornada en la década de los ochenta (1988) por Wall Patrick y col., y Woolf y col. ^(6, 17) Ellos nuevamente sugirieron que era preferible prevenir el dolor las consecuencias neurofisiológicas y bioquímicas de los impulsos noxios al sistema nervioso central (SNC), que tratar el dolor cuando estas consecuencias están ya establecidas. Desde ese momento, un interés clínico especial se ha despertado sobre los potenciales efectos beneficiosos de la analgesia preventiva (67-68). Un analgésico administrado antes de la cirugía podría prevenir o reducir el desarrollo de la hiperexcitabilidad de las neuronas del asta dorsal de la médula y por lo tanto, cualquier memoria de estímulos dolorosos en médula espinal. Una

intervención similar hecha después de la cirugía no tiene la capacidad de modificar las alteraciones neuronales inducidas por la noxa. De manera, que impulsos subsecuentes desde la herida son amplificados, resultando en una eficacia analgésica inferior, comparada con la analgesia preventiva, siendo propuesto que un simple cambio en el tiempo de tratamiento, pudiera tener efectos profundos sobre el dolor postoperatorio. ^(67,68) Estas hipótesis teóricas se plantean en la práctica clínica con una serie de interrogantes, ⁽⁶⁹⁾ ya que varios estudios han comparado la administración preoperatoria de diferentes analgésicos versus placebo, y algunas investigaciones han demostrado un alivio prolongado del dolor postoperatorio en pacientes que recibieron tratamiento activo, siendo argumentado que los regímenes de analgesia preventiva en estudio, tienen efectos analgésicos que sobrepasan las expectativas de la duración de acción de estos agentes, señalando que estos efectos podrían ser atribuidos al bloqueo de los impulsos nociceptivos durante la cirugía, resultando en una disminución de la sensibilización central. Sin embargo hay otros estudios donde la administración preoperatoria de analgésicos no proporcionó analgesia postoperatoria prolongada. ⁽⁷⁰⁾

Estudios clínicos y de laboratorio, han demostrado que la sensibilización se desarrolla en función directa con la naturaleza bifásica del estímulo nociceptivo producto de la lesión quirúrgica con una etapa inicial asociada a lesión tisular (Ej. Incisión quirúrgica) y una etapa final producto del proceso inflamatorio de reparación de la lesión tisular (Ej. cicatrización). Según este contexto, se plantea que la aplicación de técnicas analgésicas en el período post-operatorio (enfoque tradicional) es poco eficaz ya que no previene la sensibilización producto de las dos fases del estímulo nociceptivo; por otro lado, la aplicación de las técnicas analgésicas únicamente en el período preoperatorio aunque puede bloquear la sensibilización originada directamente por la cirugía, sería insuficiente para evitar la sensibilización producto del proceso inflamatorio de reparación tisular: finalmente la forma más eficaz sería la aplicación de las técnicas analgésicas en el período transoperatorio (analgesia pre, intra y postoperatoria) ya que así se puede bloquear la sensibilización originada por las dos fases del estímulo nociceptivo. En conclusión, la analgesia preventiva pretende mejorar el manejo del dolor agudo postoperatorio al aplicar las técnicas analgésicas durante todo el periodo transoperatorio, evitando el proceso de sensibilización mientras

persista la influencia de la lesión tisular producida por la cirugía.

(6,17)

1.10.1 Técnicas analgésicas

Las técnicas se pueden clasificar en dos grupos, según el sitio del sistema anatómico nociceptivo en el cual ejercen su acción principal. En un grupo se encuentran las técnicas analgésicas que actúan principalmente en el sistema nervioso central, las cuales previenen el proceso de sensibilización central por acción sobre los centros espinales y supraespinales que procesan el dolor, sin afectar necesariamente el flujo de impulsos nociceptivos provenientes del sistema nervioso periférico. Estas técnicas contemplan básicamente la administración sistémica de fármacos analgésicos, siendo los opioides, la Ketamina, la clonidina y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos AINEs, los más utilizados, aunque la acción principal de los AINEs es a nivel periférico. En el otro grupo se incluyen las técnicas analgésicas que actúan principalmente en el sistema nervioso periférico, las cuales previenen el proceso de sensibilización central por disminución del flujo de impulsos nociceptivos, ya sea consecuencia de un bloqueo de conducción por anestésicos locales y/o al prevenir la sensibilización periférica (fármacos

antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, anestésicos locales). ^(6,17)

Esta investigación está encaminada a comparar esquemas diferentes de un medicamento que está clasificado dentro del grupo de los AINEs, por lo que se describirán en general antes de ver las características específicas del medicamento que protagoniza este estudio.

1.10.2. Analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):

Los AINEs producen analgesia al inhibir la producción de prostaglandinas en el sitio de lesión tisular, lo que previene la sensibilización periférica. Los AINEs son un grupo muy heterogéneo de fármacos con diferentes características farmacocinéticas, sin embargo, en la práctica los más útiles son aquellos que alcanzan el tejido lesionado en cantidad suficiente mediante el uso de determinada vía de administración. ^(6, 17)

Farmacocinética:

- La mayoría de los AINEs son bien absorbidos cuando se administran por vía oral, sin producir cambios significativos en su biodisponibilidad en presencia de alimentos.
- Se unen en un porcentaje mayor o igual al 98% a las proteínas plasmáticas (principalmente la albúmina).
- Son sometidos a metabolismo hepático.
- Atraviesan las barreras hematoencefálica y placentaria.
- Todos se encuentran en los líquidos sinoviales después de dosis repetidas.⁽⁷¹⁾

Mecanismo de acción:

La acción más importante de los AINEs es la inhibición de las ciclooxigenasas, con lo que se bloquea la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Todas estas sustancias junto con la bradiquinina, la histamina, la serotonina, el factor activador de las plaquetas y la interleukina-1, forman los mediadores más destacados en el proceso inflamatorio. Estos metabolitos se sintetizan de manera endógena y causan sensibilidad de las terminaciones nerviosas periféricas; además participan en el mecanismo de la fiebre a nivel hipotalámico.⁽⁷¹⁾

Las ciclooxigenasas son enzimas que median el metabolismo del ácido araquidónico y están encargadas de metabolizar los productos resultantes que tienen una repercusión fundamental en los mecanismos de la inflamación y del dolor. Por ejemplo la aspirina inhibe de manera irreversible a la COX por acetilación de la serina 530 debajo de la tirosina 385, previniendo el contacto del ácido araquidónico con la tirosina 385. ⁽⁷¹⁾

El **ácido araquidónico** es un ácido graso poliinsaturado de veinte átomos de carbono (ácido 5, 8, 11, 14, eicosatetraenoico) que procede de la dieta o de la conversión del ácido graso esencial linoleico. ⁽⁷²⁾ Este ácido se encuentra esterificado en los fosfolípidos de la membrana plasmática (no se consigue de forma libre), sino que es liberado por la acción de las fosfolipasas celulares (especialmente, la A2 y la C), o por un aumento en las concentraciones de calcio citosólico que también activan las enzimas anteriormente mencionadas. Esto se lleva a cabo a través de los estímulos mecánicos, químicos, térmicos, inmunológicos, por la acción de ciertas hormonas, fenómenos como la hipoxia, etc. ^(73, 74)

Los estímulos físicos hacen que penetre el ión calcio a la célula, lo cual altera la membrana celular y activa la fosfolipasa A2, que es quien hidroliza los fosfolípidos de la membrana (fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina), con lo cual queda liberado el ácido araquidónico. ⁽⁷⁵⁾

Por otro lado la fosfolipasa C desdobla el enlace fosfodiéster, con lo cual se forma el 1,2 diglicérido, y de esta forma la lipasa de glicérido libera el ácido araquidónico a partir del diglicérido 3. ⁽⁷²⁾

Una vez liberado, el ácido araquidónico es rápidamente metabolizado hasta obtener productos oxigenados, por la acción de diferentes sistemas enzimáticos como la ciclooxigenasas, las lipooxigenasas y/o varias familias de citocromo P-450. ^(73, 77-78)

.- Vía de la ciclooxigenasa:

Este proceso está mediado por dos isoformas diferentes de esta enzima, denominadas COX-1 y COX-2. ⁽⁷⁵⁾ Estas isoformas derivan de genes diferentes, los que en el ser humano se localizan en el cromosoma 9 y 1, respectivamente. Ambas enzimas tienen en común entre el 60 y 80 % de su secuencia de aminoácidos, dependiendo de la especie que se trate, pero los sitios residuales

activos se encuentran altamente conservados y difieren en sólo dos localizaciones. El sitio de unión activo para el ácido araquidónico se localiza en la mitad superior de un canal largo, estrecho e hidrófobo que se extiende desde la superficie externa de la membrana, lo cual permite que el ácido araquidónico tenga acceso a los sitios catalíticos directamente desde la membrana. El ácido araquidónico liberado desde las membranas dañadas, es halado hacia dentro del canal, se le insertan dos átomos de oxígeno y se le extraen radicales libres, lo que da por resultado un anillo de 5 átomos de carbono, característico de las prostaglandinas. ⁽⁸²⁻⁸³⁾

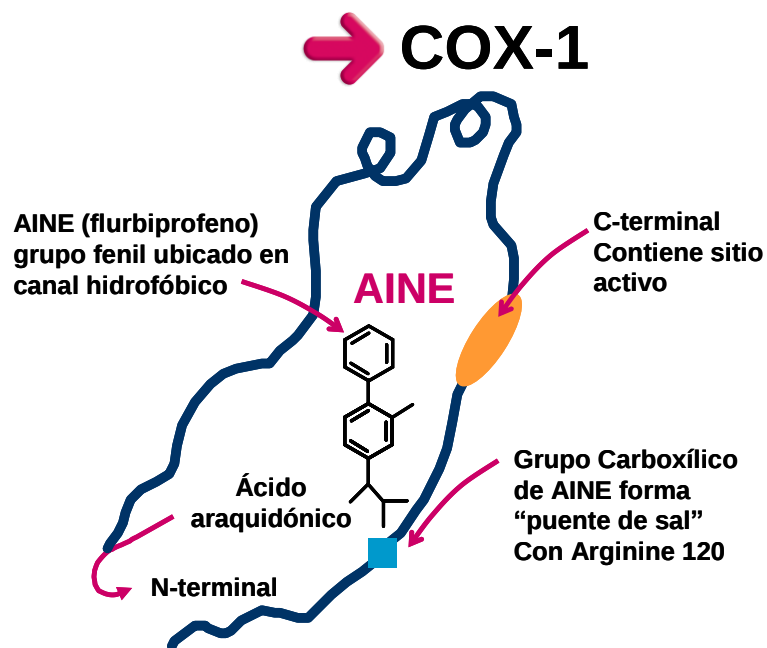


Fig. 1. Mecanismo de inhibición de la COX-1 por AINEs convencionales

Fuente: Grupo de Estudio Internacional de la COX-2. (79)

Los AINEs COX-1 bloquean éste canal a la mitad de su recorrido. Este bloqueo ocurre por el hidrógeno ligado a la arginina polar en posición 120 (Fig. 1 Y 2) Sin embargo, es el mismo aminoácido vecino, en posición 523, el que resulta crítico para la selectividad. En la COX-1 es el aminoácido isoleucina el que está en posición 523, mientras que en la COX-2 es la valina (más pequeña por poseer simplemente un grupo metilo). La pequeña molécula de valina en la COX-2, deja en la pared del

canal una brecha, dando acceso a un bolsillo lateral (fig.2) que se piensa que es el sitio de unión para los fármacos selectivos COX-2.

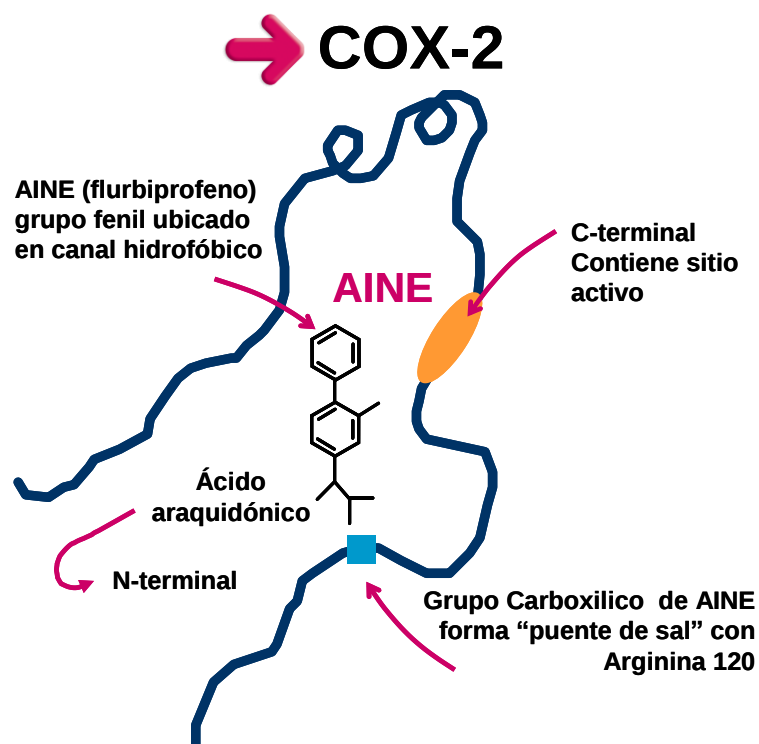


Fig.2 Mecanismos de inhibición de COX-2 por AINEs convencionales

Fuente: Hawkey C, et al. COX-2 inhibitors. Lancet 1999; 353 (80).

La abultada isoleucina, en posición 523 en la COX-1 es lo suficientemente grande para bloquear el acceso a este bolsillo lateral. Simplemente la sustitución del aminoácido isoleucina por la valina permite que la enzima COX-2 sea inhibida por los agentes selectivos COX-2. Es decir, el sitio activo de la ciclooxigenasa de ambas isoenzimas COX (COX-1 y COX-2) se

localiza en un canal hidrófobo al cual se fija el ácido araquidónico. Las estructuras proteínicas y las funciones enzimáticas de la COX-1 y la COX-2 tienen un parecido notable 60%. ⁽⁸¹⁾ La principal diferencia entre las dos isoenzimas es la substitución del aminoácido valina en la COX-2 por isoleucina en la COX-1 en la posición 523. ⁽⁸²⁻⁸³⁾ La presencia de valina en la COX-2, con su cadena lateral más pequeña, permite el acceso a una bolsa lateral, que puede acomodar compuestos que poseen una cadena lateral voluminosa, como los iCOX-2. ⁽⁸²⁻⁸³⁾ En ausencia de un inhibidor, el ácido araquidónico se une al aminoácido arginina en la posición 120 (numerada en la secuencia de la COX-1) y a la serina 530 en el sitio activo de la ciclooxigenasa. La transferencia de electrones de la tirosina 585 a un hem oxidado, que también se une a la enzima, inicia la reacción de la ciclooxigenasa. El grupo de ácido carboxílico (-CHOO) contribuye a la fijación de los AINEs convencionales en la cadena hidrófoba larga tanto de la COX-1 como de la COX-2 y evita que el ácido araquidónico alcance el sitio activo. En consecuencia, los AINEs convencionales inhiben ambas isoenzimas, lo cual explica sus efectos terapéuticos (a través de la inhibición de la COX-2) y el desarrollo de efectos adversos (relacionados con la inhibición de la COX-1). ⁽⁸²⁻⁸³⁾

El canal hidrófobo que contiene el sitio activo de la ciclooxigenasa de la COX-2 parece ser un poco más grande y más “flexible” que el de la COX-1, lo que permite la aceptación de una mayor variedad de sustratos. Aunque los AINEs convencionales también bloquean el sitio activo de la COX-2, la bolsa lateral de la COX-2 acomoda el grupo lateral voluminoso de los inhibidores específicos de la COX-2, permitiendo, en consecuencia, una unión estrecha y la inhibición enzimática. ⁽⁸²⁻⁸³⁾

Mientras ambas isoformas de la COX usan el mismo sustrato, el ácido araquidónico, y forman los mismos productos por igual reacción catalítica, difieren de manera marcada en sus funciones fisiológicas. Mientras que la actividad de la COX-1 está restringida al ácido araquidónico, la COX-2 es capaz de metabolizar un rango amplio de sustratos, incluyendo varios ácidos grasos. ^(71, 84)

La COX-1 se expresa continuamente en casi todos los tejidos, mientras que la COX-2 es una enzima inducible que es casi indetectable en la mayoría de los tejidos en condiciones fisiológicas. Sin embargo se expresa constitutivamente en pequeñas cantidades en la mucosa gástrica, en las neuronas y en los riñones. La COX-2 se localiza en la vasculatura renal, en la

mácula densa cortical, y en las células intersticiales medulares, y aparecen ligadas a la producción de renina. Por el contrario, la COX-1 se encuentra en la vasculatura, en los túbulos colectores y en el asa final de Henle. En muchos tejidos humanos ambas isoformas se expresan en una extensión similar. Mientras que la expresión COX-1 puede aumentar 2 y 3 veces por encima de su valor basal durante la estimulación, la de la COX-2 puede aumentar de 20 a 80 veces cuando es inducida por productos bacterianos como las endotoxinas, las citoquinas (ejemplo: IL-1 y FNT- α). Y el factor de crecimiento, importante en el proceso de curación. **La inducción de COX-2** se caracteriza por la producción súbita de una gran cantidad de prostaglandinas en un período relativamente corto de tiempo. La inducción de COX-2 tarda en iniciarse 1 hora, alcanza su pico a las 3 horas y amaina a las 6 horas. Esta inducción es suprimida por los antiinflamatorios esteroideos y por aquellas citoquinas que inhiben la inflamación.

(71, 84)

Como ya se expresó las ciclooxygenasas actúan sobre el ácido araquidónico, provocando dos acciones diferentes: Una que oxigena y produce una estructura en anillo para formar el

endoperóxido cíclico PG G₂ y otra acción de endoperoxidasa que transforma el PG G₂ en PG y H. ⁽⁷³⁾

Los endoperóxidos G y H son químicamente inestables, sin embargo, por acción enzimática se transforma en diversos productos que incluyen la prostaglandinas (PGE₂, PGD₂ y PGF₂), prostaciclina (PG 1,2) y tromboxano A₂. ^(73, 74)

.- Vía de la lipooxigenasa:

Las lipasas catalizan la oxigenasa de ácidos poliédricos hasta oxigenar los hidroxiperóxidos lípidos. El ácido araquidónico es su sustrato, el cual es metabolizado para dar diferentes productos. ^(73, 74, 78)

La acción inicial de la lipooxigenasa es la oxidación del carbono 5, formando de esta manera a ácido 5 – hidroxiperoxi-6, 8, 11, 14 eicosatetraenoico (5HPETE). La lipooxigenasa se activa e incrementa la síntesis de 5 HPETE y con esta la formación de leucotrienos (L TA₄, L T₈₄, L TC₄, D₄ y E₄). Liberados en la respuesta inmune y en los procesos inflamatorios. También actúan sobre el ácido araquidónico el citocromo P450, originando epoxigenasas, sin embargo, hoy en día todavía se desconoce su

importancia fisiológica. Todos los productos del metabolismo del ácido araquidónico se denominan eicosanoides. ^(73, 74)

.- Estructura química:

Todos los inhibidores de la COX-2 que se disponen en la actualidad carecen del grupo ácido carboxílico que se encuentra presente en los inhibidores de la COX-1, pero poseen una extensión específica de sulfuro que contiene una cadena lateral, ya sea un grupo sulfonamida, sulfonilo o sulfona. Esta extensión lateral rígida puede acceder a la cadena lateral de la COX-2. ⁽⁸⁴⁾

La estructura característica de 3 anillos de los inhibidores específicos de la COX-2, cuya naturaleza voluminosa requiere el espacio adicional que proporciona la bolsa lateral que no tiene el canal hidrófobo de la COX-1. Las concentraciones terapéuticas bloquean el sitio activo de la COX-2 (pero no el de la COX-1), reduciendo, en consecuencia, la producción de prostaglandinas y tromboxano. ⁽⁸²⁻⁸³⁾

Se ha propuesto que los AINEs inhiben las enzimas ciclooxigenasas basándose en tres categorías:

- Drogas que causan inhibición reversible en la enzima mediante una forma competitiva.

- Drogas que causan una inhibición irreversible, dependiente de su tiempo de acción.
- Drogas que causan inhibición reversible de la enzima de forma no competitiva y dependiente del bloqueo de los radicales libres. ⁽⁸⁵⁾

.- Clasificación:

Basándose en el grado de selectividad por las isoenzimas COX recientemente se han clasificado los AINEs según su grado de selectividad en no selectivos de COX-2, medianamente selectivos de COX-2 y altamente selectivos o específicos de COX-2. ⁽⁸⁵⁾

.- Acción de los AINEs:

- Analgésica:

Son particularmente efectivos cuando la inflamación sensibiliza los receptores de dolor a estímulos mecánicos o químicos que normalmente son indoloros. Además hay estudios que indican que los AINEs poseen un mecanismo de acción en el sistema nervioso central, aunque aún no se conoce con exactitud de que forma actúan a ese nivel. ⁽⁷⁵⁾

- Antipirética:

El hipotálamo es el encargado de regular la temperatura corporal. Durante la fiebre este termostato se eleva y los AINEs lo hacen retornar a la normalidad. La fiebre puede ser el resultado de un proceso infeccioso, daño tisular, inflamación, rechazo de un injerto, malignidad u otros estados patológicos. ⁽⁷⁶⁾

La fiebre es producida por diversas citoquinas tales como interleucina -1 (IL-1), interleucina - 6 (IL-6), interferones alfa y beta y factor de necrosis tumoral (FNT), quienes en conjunto aumentan la síntesis de PGE2 (Prostaglandina) en los órganos paraventriculares y cerca del área preóptica del hipotálamo. ⁽⁷³⁾

La PGE2 a través del incremento del AMPc dispara el termostato hipotalámico promoviendo el aumento del calor. ⁽²⁸⁾

Los AINEs suprimen la fiebre causada por agentes que aumentan la síntesis de IL-1 y otras citoquinas que estimulan la producción de mayor cantidad de PGE2. ⁽⁷³⁾

- Antiinflamatoria:

Ejercen su acción por inhibición de la síntesis de prostaglandinas, bloqueando, de esta manera la adhesión y atracción de los neutrófilos promovidos por mediadores químicos, en un fenómeno que se denomina quimiotaxis. Como consecuencia de esta acción antiinflamatoria, los AINEs tienen **acción antirreumática**.⁽⁷⁶⁾

Efectos adversos:

Algunos autores explican estos efectos por la interferencia de los AINEs con las ciclooxigenasas, siendo la hipótesis más aceptada hasta el momento.⁽⁷⁷⁾ Ya que los efectos terapéuticos de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son consecuencia de su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas (PGs) a través del bloqueo de la ciclooxigenasa (COX), enzima que transforma el ácido araquidónico en productos intermediarios inestables: PGG₂ y PGH₂. Pero, las PGs cumplen, además, importantes funciones homeostáticas, como el mantenimiento de la integridad de la mucosa gástrica, la función plaquetaria y el flujo plasmático renal (FPR), entre otras. Su producción está regulada por 2 isoformas de COX, llamadas COX-1 y COX-2. La primera es una isoforma constitutiva que aparece

en casi todos los tejidos, pero es particularmente importante en los vasos sanguíneos, plaquetas, estómago, intestino, páncreas y riñón. En este último órgano, se produce en respuesta a hormonas circulantes como la angiotensina II, las catecolaminas, la ADH y el factor natriurético auricular. La segunda, es una enzima inducible, estimulada por citotoxinas, endotoxina, factores de crecimiento y mitógenos. Es esta isoforma la que se encuentra aumentada en la inflamación. Pero la COX-2 es también constitutiva de algunos órganos, como cerebro y riñón, por lo que el uso de fármacos inhibidores de COX-2 (ICOX-2) puede alterar la función de estos órganos. (73, 75, 76)

- Trastornos renales

En condiciones normales, las prostaglandinas no tienen mayor efecto sobre la función renal, sin embargo, en patologías como insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática y síndrome nefrótico, la PGE₂ y la prostaciclina desempeñan un papel muy importante en el mantenimiento del flujo renal debido a que producen un efecto vasodilatador compensatorio. La administración de AINEs disminuye la tasa de filtración glomerular, puede causar isquemia y llevar al fallo renal agudo. Existen estudios que reportan que el estrés causado durante un bloqueo

analgésico y un procedimiento quirúrgico en si, pueden llevar a un paciente sano a una isquemia renal transitoria. Además, la PGE2 es natriurética, por lo cual en algunos casos puede observarse retención de líquidos. Se han descrito otros efectos indeseables asociados a daño renal inmunológico y toxicidad directa a nivel tubular. (73, 75, 76)

El trastorno renal va a depender de la expresión de la COX-1 y la COX-2 en los distintos segmentos del nefrón. Así, en las arterias, arteríolas y capilares se expresa la COX-1, lo que produce vasodilatación, por lo que la inhibición de ésta por los AINEs produce una disminución del FPR y una caída de la velocidad de filtración glomerular (VFG) provocando una insuficiencia renal aguda (IRA). En los podocitos, la rama ascendente del asa de Henle y en la mácula densa, en cambio, se expresa la COX-2, que modula el coeficiente de ultrafiltración, la reabsorción de sodio y la secreción de renina, respectivamente. Por lo tanto, los ICOS-2 pueden disminuir la VFG, inducir retención de sodio, disminuir el FPR y reducir la actividad del sistema renina - angiotensina - aldosterona (RAA), provocando azotemia, edema, hipertensión arterial e hiperkalemia. En el túbulo colector y en las células intersticiales de la médula se expresa la

COX-1, que a este nivel modula la acción de la ADH, la reabsorción de sodio y contribuye a mantener la vasodilatación. Por ende, aquí la inhibición de la COX-1 determinará, también, disminución del FPR, retención de sodio y disminución de la respuesta tubular a la ADH, por lo que a los síndromes clínicos antes mencionados hay que agregar la hiponatremia. En el aparato yuxtaglomerular se expresan tanto la COX-1 como la COX-2, aumentando la síntesis de renina y favoreciendo la autorregulación. De allí que una inhibición de ambas isoenzimas a este nivel determinará una disminución de la actividad del sistema RAA y una caída de la VFG, originando IRA y/o hiperkalemia. Finalmente, en la papila renal se expresa la COX-2, que permite mantener el flujo sanguíneo a ese nivel y modular la actividad de la ADH. Aquí, una inhibición de la COX-2 producirá isquemia y un incremento en la actividad de la ADH, que puede traducirse en necrosis de la papila renal (NPR) e hiponatremia. ⁽⁸⁶⁾ Dado que en condiciones normales el rol de las PGs en la hemodinamia renal es limitado, los cambios inducidos por los AINEs se producen, preferentemente, en situaciones clínicas que comprometen el volumen intravascular, el volumen extracelular o están asociadas aun daño renal previo, situaciones donde el FPR y la homeostasis se hacen particularmente dependientes de PGs. En consecuencia, las

alteraciones fisiopatológicas inducidas por los ICox-2 pueden producir 4 síndromes clínicos: 1) Insuficiencia renal aguda, cuya expresión clínica es una azotemia no oligúrica reversible; 2) Hipertensión arterial y edema, secundarios a la retención de sodio y agua, hecho que ocurre precozmente luego de la administración de AINEs, en forma similar para los inhibidores selectivos y no selectivos de COX; 3) Hiperkalemia, que será más evidente en situaciones de déficit de VEC -donde hay una ávida retención de sodio y un aumento de la expresión de la COX-2 en la mácula densa- con el uso concomitante de inhibidores de enzima convertidora (IECA) o suplementos de potasio y en sujetos con disminución de la función renal, con disminución de la actividad de la renina plasmática y/o hipoaldosteronismo; y 4) Hiponatremia, que se presenta fundamentalmente, en pacientes ancianos, que reciben diuréticos o que ingieren grandes cantidades de agua. En resumen, 1° Los ICox-2 pueden producir alteraciones importantes en la función renal; 2° Sus efectos adversos agudos son: a) Producidos indirectamente (a través de la inhibición de la síntesis de PGs), b) Reversibles y c) Se presentan, preferentemente, en situaciones clínicas asociadas a déficit de volumen extracelular y/o volumen efectivo - como la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis hepática, el

síndrome nefrótico, las sepsis- en pacientes ancianos, hipoalbuminémicos, con daño renal previo y/o que reciben diuréticos y/o IECA. ⁽⁸⁷⁾

- Trastornos gastrointestinales:

Pueden causar dispepsias, náuseas, vómitos, diarreas, estreñimiento, esofagitis, úlceras esofágicas, erosión de la mucosa gástrica y duodenal, sangramiento y perforación, entre otras. Las lesiones del tracto gastrointestinal no son predecibles y se cree que los AINEs están involucrados con diferentes grados de extensión. Recientemente se ha descrito un grupo de alteraciones pilóricas y antrales que se han denominado "gastropatía por AINEs" y consisten en un eritema, hemorragia de la mucosa y erosiones asociadas a úlceras. Estas alteraciones se deben a la supresión de síntesis de prostaglandinas que poseen un efecto protector de la mucosa gástrica. La hemorragia gastrointestinal luego de la administración de estas drogas a corto plazo, es rara. Los AINEs alteran la permeabilidad de la membrana con pérdida de sodio y potasio. El daño a la mucosa gástrica es el efecto adverso más importante de los AINEs. Los selectivos de la COX-2 producen menor daño gastrointestinal. Es importante, antes de prescribir estos medicamentos, conocer la historia de úlceras

pépticas y determinar una dosis y un tiempo adecuados para disminuir los riesgos de este tipo de efectos adversos. ⁽⁷⁵⁻⁷⁶⁾

- Trastornos hematológicos:

Poseen un efecto antiagregante plaquetario, el cual se debe a la inhibición de la síntesis de tromboxano A₂ por parte de las plaquetas. Cabe destacar que todos los AINEs, a excepción de los salicilatos, afectan la función plaquetaria de forma reversible y una vez que los niveles séricos del medicamento desaparecen, la función plaquetaria vuelve a la normalidad. Sin embargo el riesgo de sangramiento de un paciente quirúrgico con breve exposición a AINEs es incierto. El tratamiento muy prolongado con AINEs puede conducir a una anemia por deficiencia de hierro, que probablemente se deba al sangrado gastrointestinal que producen estos medicamentos. También se han reportado trastornos más graves como anemia hemolítica, trombocitopenia, agranulocitosis, y anemia aplástica, pero son poco frecuentes. ^(73, 75, 78)

- Reacciones de hipersensibilidad:

Se ha presentado rash, rinitis vasomotora, edema, angioneurótico, urticaria, edema laríngeo, disminución de la tensión arterial, shock, broncoconstricción, asma bronquial, fotosensibilidad, alopecia, acné, cefalea, confusión, alergias atópicas, etc. El mecanismo por el cual se producen estas

reacciones se desconoce pero se cree que esté mediado por factores inmunológicos específicos. ⁽⁷⁷⁾

Estos medicamentos pueden precipitar un broncoespasmo agudo en pacientes con antecedentes de asma, lo cual se ha reportado en un 5 a 10 % de personas adultas. ⁽⁸⁸⁾

Siempre antes de prescribir cualquier AINEs se debe indagar si ese paciente tiene una base alérgica, puesto que estos medicamentos al inhibir la ciclooxigenasa, desplazan el metabolismo del ácido araquidónico a la vía de la lipooxigenasa con lo cual se aumenta la formación de leucotrienos y de otros productos que son hipersensibilizantes. ⁽⁷³⁾

- Efectos neurológicos:

Sedación, confusión, cefaleas, depresión, psicosis, tinnitus, coma, etc. ⁽⁷³⁾

- Efectos hepáticos:

Si se administra de forma muy prolongada y a altas dosis pueden ocasionar disfunción hepática, lo cual, generalmente, es moderado y reversible. Actualmente no se conoce el mecanismo mediante el cual los AINEs producen el efecto tóxico sobre el

hígado, sin embargo, se cree que estos medicamentos tienen propiedades intrínsecas sobre el hepatocito. ⁽⁷⁶⁾

- Prolongación del tiempo de gestación:

Las PGE2 Y PGF2 son uterotrópicas y su síntesis se incrementa horas antes del parto. Por esto no se recomienda indicar AINEs durante el último trimestre del embarazo ya que retrasan el trabajo de parto por inhibición de la contracción uterina, además aumenta el sangrado en el postoperatorio inmediato y ocasiona el cierre prematuro del conducto arterioso con compromiso de la circulación fetal. ⁽⁷⁶⁾

Los AINEs a pesar de compartir los efectos adversos, poseen diferentes grados de toxicidad, esto se debe a la afinidad de cada uno de los medicamentos por uno de los dos tipos de ciclooxigenasa. ⁽⁷³⁾

Controversia sobre efectos adversos

Con base en que la COX-1 es una enzima citoprotectora y que la COX-2 se relaciona con los mecanismos del dolor, fiebre e inflamación, se desarrollaron los agentes inhibidores específicos de la COX-2 (ICOX-2), genéricamente coxibs, buscando mantener

los efectos beneficiosos de la COX-1, entre dichos compuestos se cuentan: Celecoxib (Celebrex ®), Valdecoxib (Bextra ®) y Meloxicam (Mobic ®). Estos inhibidores cumplen sus efectos antiinflamatorios y analgésicos con gran efectividad y con mejor perfil de seguridad gastrointestinal que los AINEs tradicionales, además de no interferir con la agregación plaquetaria, pero el hecho es que en la actualidad se han reportado nuevas funciones de la ciclooxigenasa 2, lo que lleva a pensar que el uso de inhibidores específicos de esta enzima se traduzca en la aparición de otros efectos adversos. Esta situación constituye el origen de muchas controversias que se debaten actualmente y que intentan definir si el empleo de estos agentes representa un beneficio real para el paciente o si por el contrario, pondrá en riesgo alguno de sus procesos fisiológicos. Un aspecto relevante relacionado con el uso de inhibidores específicos de la COX-2 es el posible incremento del riesgo de trombosis en pacientes con predisposición a enfermedad protrombótica. Esto podría ocurrir por el efecto conjunto entre la inhibición de las prostaciclinas y su acción vasodilatadora y el efecto vasoconstrictor y agregador plaquetario característico de los tromboxanos y de los leucotrienos cuya actividad no es inhibida por los citados fármacos. Debido a esta situación particular, el efecto tromboembólico resulta

predominante, al dejar sin oposición el efecto trombógeno del tromboxano. El estudio VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) realizado en el año 2000, evaluó la seguridad, en un ensayo clínico aleatorio, en un grupo de individuos con artritis reumatoidea, uno de los grupos recibió Rofecoxib (ICOX-2) y al otro grupo se le indicó Naproxeno. Los resultados evidenciaron una clara reducción del número de trastornos gastrointestinales en los sujetos que recibieron Rofecoxib, pero el grupo que recibió Naproxeno mostró un menor número de infartos del miocardio. Estos hallazgos dieron pie a la controversia de que los ICOX-2 pudieran aumentar el riesgo cardiovascular. En dicho estudio, se pudo mostrar cómo la diferencia ocurrió solamente en aquellos pacientes que tenían alto riesgo cardiovascular y por lo tanto clara indicación para aspirina. Al evaluar lo pacientes sin indicación para aspirina no hubo ninguna diferencia en las tasas de infarto miocárdico entre quienes recibieron Naproxeno y quienes recibieron Rofecoxib. ⁽⁸⁹⁾

Recientemente (2004) el estudio APPROVE que tenía como objetivo evaluar el Rofecoxib (Vioxx ®) como medicamento para prevenir los pólipos adenomatosos, con la base de 2600 pacientes observaron el aumento en la incidencia de eventos

cardiovasculares tales como infartos y Accidentes Cerebro Vasculares a los 18 meses de estar tomando 25 mg diarios de Rofecoxib (Vioxx ®). Lo cual fue definitorio para el retiro de Rofecoxib (Vioxx ®) del mercado mundial. ⁽⁸⁹⁾

El estudio CLASS (Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study), realizado a gran escala en el año 2000, no mostró incremento en el número de eventos tromboembólicos al compararse Celecoxib (otro inhibidor específico de COX-2) con AINEs convencionales (Ibuprofeno o Diclofenac), y además reveló superioridad del Celecoxib en seguridad gastrointestinal. El estudio SUCCESS-1, realizado en el año 2001, con 13.274 pacientes evaluó el comportamiento del Celecoxib frente a Naproxeno y Diclofenac y se demostró que el Celecoxib posee un perfil de seguridad cardiovascular similar a los AINEs comparados. ⁽⁸⁹⁾

El objetivo de conseguir un medicamento antiinflamatorio y analgésico efectivo y que disminuya los efectos adversos a nivel del tracto gastrointestinal parece haberse logrado con la aparición de los inhibidores específicos de la COX-2. En relación a su seguridad cardiovascular, hasta el presente, no hay datos

suficientes que apoyen un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares para el Celecoxib u otros ICox-2, exceptuando el Rofecoxib, que ya no está en el mercado. ⁽⁸⁹⁾

A continuación se desarrollarán las características específicas del medicamento que se utilizó en esta investigación, para hacer la comparación entre los tres grupos:

Valdecoxib:

Valdecoxib es una droga antiinflamatoria no esteroidea, que pertenece al grupo de los inhibidores altamente selectivos de la COX-2.

Estructura química:

Químicamente se señala como benzenesulfonamida 4-(5-metil-3-fenilo-4-isoxazolil) y es un isoxazole sustituido diaryl.

⁽⁹⁰⁾

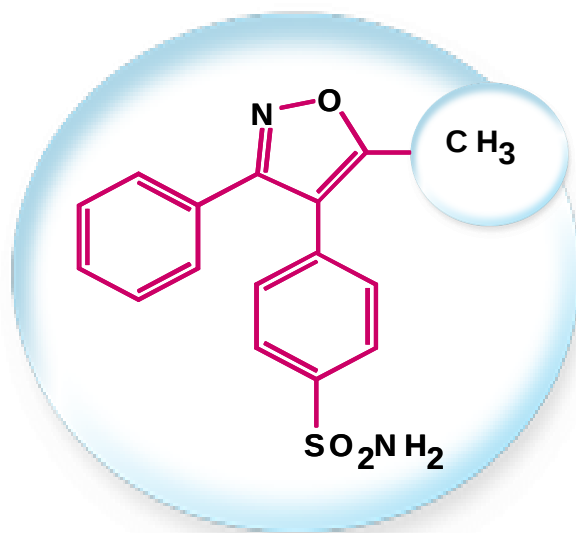


Fig.3 Estructura química Valdecoxib

Fuente: Drugs 2001 (71,72).

La fórmula para el Valdecoxib es $C_{16}H_{14}N_2O_3S$, y el peso molecular es 314,36. Valdecoxib es un polvo cristalino blanco que es relativamente insoluble en el agua ($10 \mu\text{g/mL}$) en **25 °C** y pH 7,0, soluble en metanol y etanol, y libremente soluble en solventes orgánicos y (pH= 12) las soluciones acuosas alcalinas.

(90)

Los ingredientes inactivos incluyen el monohidrato de la lactosa, la celulosa microcristalina, el almidón pregelatinizado, el sodio del croscarmellose, el estearato del magnesio, el

methycellulose hydroxypropyl, el glicol de polietileno, el polysorbate 80, y el dióxidotitanium. ⁽⁹⁰⁾

Farmacocinética:

- Absorción: Valdecoxib logra concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente 3 horas. La biodisponibilidad absoluta de Valdecoxib es de 83% luego de una administración oral. La proporcionalidad de la dosis fue demostrada después de la administración de dosis únicas (1-400 mg) de Valdecoxib. En los parámetros farmacocinéticos no se han observado diferencias de género o edad clínicamente significativas que pudiesen requerir ajuste de la dosificación. ⁽⁹¹⁾

Efectos de los alimentos: Puede tomarse con o sin alimentos. Los alimentos no tuvieron ningún efecto significativo sobre ya sea la concentración plasmática máxima (C_{max}) o extensión de la absorción (AUC) de Valdecoxib cuando se administró con una comida rica en grasas. ⁽⁹¹⁾

- Distribución: Valdecoxib se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 98% a través del rango de concentración (21-2384 ng/mL). El volumen de distribución aparente a estado estable (V_{ss}/F) de Valdecoxib, es de aproximadamente 86 L después de la

administración oral. Valdecoxib y su metabolito activo se dividen selectivamente en los eritrocitos con una tasa de concentración en sangre: plasma de aproximadamente 2.5: 1. Esta tasa permanece relativamente constante en el tiempo y a concentraciones sanguíneas terapéuticas. ⁽⁹¹⁾

• Metabolismo: En seres humanos, Valdecoxib sufre extenso metabolismo hepático, comprometiendo tanto las vías mediadas por las isoenzimas P450 (3A4 y 2C9) y las vías no dependientes de P450 (por ejemplo, glucuronidación). La administración concomitante de Valdecoxib con conocidos inhibidores de CYP 3A4 Y 2C9 (por ejemplo, fluconazol y ketoconazol) puede resultar en una mayor exposición plasmática de Valdecoxib. ⁽⁹¹⁾

En plasma humano se ha identificado un metabolito activo de Valdecoxib a aproximadamente 10% de la concentración de Valdecoxib. Este metabolito, que es un inhibidor específico de la COX-2 menos potente que el compuesto madre, también sufre de extenso metabolismo y compromete menos del 2% de la dosis de Valdecoxib excretada en la orina y las deposiciones. ⁽⁹¹⁾

Debido a su baja concentración en la circulación sistémica, es poco probable que contribuya significativamente al perfil de eficacia de Valdecoxib. ⁽⁹¹⁾

- Excreción: Valdecoxib se elimina principalmente mediante metabolismo hepático con menos del 5% de la dosis excretada inalterada en la orina y deposiciones. Cerca del 70% de la dosis se excreta en la orina como metabolitos y cerca del 20% como N-glucuronido de Valdecoxib. El clearance aparente (CL/F) de Valdecoxib es de aproximadamente 6 L/hora. La vida media de eliminación (T_{1/2}) es de aproximadamente 8-11 horas, la cual incrementa con la edad. ⁽⁹¹⁾

Farmacodinamia:

El mecanismo de acción se debe a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, principalmente a través de la inhibición de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). A concentraciones plasmáticas terapéuticas en seres humanos, Valdecoxib no inhibe la ciclooxigenasa 1 (COX-1) **(Fig.4)**. De este mecanismo de acción se derivan las siguientes ventajas:

.-Efectos hematológicos: Valdecoxib no afecta generalmente el recuento plaquetario, el tiempo de protrombina, o el tiempo parcial de tromboplastina activada, y no parece inhibir la agregación plaquetaria a dosis terapéuticas. ⁽⁹¹⁾

.- Comparado con los AINES tradicionales como Ibuprofeno, naproxeno y diclofenac, Valdecoxib mejora los resultados de protección gastrointestinal, con una menor incidencia de ulceración gastroduodenal, siendo una evidente mejora para su recomendación en tratamientos de más largo plazo como sería la artritis reumatoide. Esto lo hace una buena alternativa para pacientes con riesgo de úlceras. ⁽⁷⁶⁾

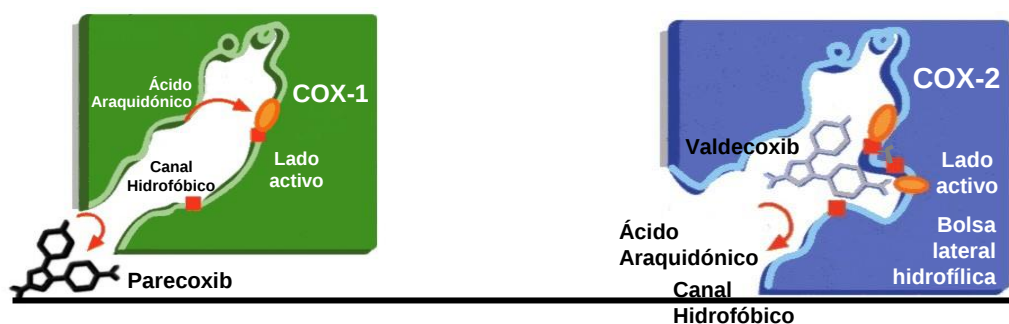


Fig. 4 Mecanismo de acción Valdecoxib.
Fuente: Grupo de Estudio Internacional de la COX-2 (91)

Efectos adversos:

El desarrollo de la farmacología significa medicamentos cada vez más específicos y dirigidos, con conocimiento más profundo de sus mecanismos de acción y con indicaciones cada vez más específicas. La selectividad en efectos permite acciones más precisas, efectos más predecibles, menos efectos adversos y más eficiencia. Ocasionalmente, en la búsqueda de un medicamento más específico, se interfiere con mecanismos normales, con la consecuente producción de efectos adversos que ponen en tela de juicio la relación riesgo-beneficio. El 15 de Octubre de 2004 es publicado en la pagina Web www.medscape.com un alerta de Pfizer por las reacciones adversas que ha producido Valdecoxib cuando se usa por dos semanas consecutivas o más, por ello hay que estar alertas, sin embargo en cirugía bucal generalmente no se usan analgésicos por tiempo prolongado, por lo cual disminuye el riesgo, sin embargo debemos mantenernos vigilantes y al día con toda la información. A pesar de la relación que se ha querido establecer entre la alta incidencia de eventos cardiovasculares, infarto y ACV producidos por el Rofecoxib (Vioxx ®) y todos los inhibidores de la COX-2. Pfizer asegura que no existe este riesgo para Valdecoxib, debido a que los estudios realizados de 6 a 52 semanas en pacientes con artritis reumatoidea y osteoartritis no

reportan tales riesgos. Sin embargo en los pacientes de alto riesgo coronario con cirugía para bypass, se ha reportado un incremento de eventos cardiacos cuando el paciente toma Valdecoxib solo o en combinación con otras drogas. El artículo indica que Valdecoxib no ha sido aprobado en los Estados Unidos para ser usado en cirugía. Nos corresponde a los profesionales de la salud seguir investigando y mantenernos al día en la farmacología para el control del dolor. ⁽⁸⁹⁾

- Efectos Gastrointestinales (GI):

Riesgo de úlcera gastroduodenal, sangramiento y perforación. Toxicidad gastrointestinal grave tales como sangramiento, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso puede presentarse en cualquier momento, con o sin síntomas de advertencia, en pacientes tratados con drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs). Son comunes los problemas gastrointestinales menores tales como dispepsia y también puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia con AINEs. Por lo tanto, los profesionales de la salud y pacientes deberán mantenerse alertas a la presencia de ulceración y sangramiento incluso en ausencia de síntomas previos del tracto gastrointestinal. Se deberá informar a los pacientes acerca de los

signos y síntomas de toxicidad gastrointestinal grave y las medidas a tomar si éstas ocurren. No se ha demostrado o evaluado adecuadamente la utilidad del monitoreo periódico de laboratorio. Solo uno de cada cinco pacientes que desarrollan un evento adverso del tracto gastrointestinal superior con la terapia con AINEs es sintomático. Los estudios han demostrado que los pacientes con una historia previa de úlcera péptica y/o sangramiento gastrointestinal y que usan AINEs, presentan un riesgo más de 10 veces mayor de desarrollar un sangramiento gastrointestinal que los pacientes que no presentan alguno de estos factores de riesgo. En adición a una historia pasada de enfermedad ulcerosa, los estudios fármaco epidemiológico han identificado otras numerosas co-terapias o condiciones co-mórbidas que pueden incrementar el riesgo de sangramiento gastrointestinal tales como: tratamiento con corticosteroides orales, tratamiento con anticoagulantes, duración más prolongada de la terapia con AINEs, tabaquismo, alcoholismo, edad avanzada, y un pobre estado de salud general. ⁽⁹¹⁾

- Reacciones Anafilactoides:

No se han reportado reacciones anafilactoides en pacientes que han recibido Valdecoxib en trabajos clínicos. Sin embargo, tal

como los AINEs en general, las reacciones anafilactoides pueden presentarse en pacientes sin una exposición previa conocida a Valdecoxib.

Es importante destacar que por estar estructuralmente relacionado con las sulfonamidas, está estrictamente contraindicado en caso de hipersensibilidad a este grupo ya que en estudios de post-marketing se han presentado varios casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica, reacciones anafilácticas y angioedema.⁽⁹¹⁾

- Enfermedad Renal avanzada:

Ya explicada anteriormente en los efectos adversos de los AINEs, específicamente cuando se habla de los Inhibidores selectivos de la COX-2 (ICOX-2).

- Embarazo: Puede ocasionar el cierre prematuro del ducto arterioso.

- Retención de fluidos y edema: Por lo cual debe ser administrado con precaución en pacientes con historia de falla cardíaca, disfunción ventricular izquierda, o hipertensión y en pacientes con edema generalizado preexistente (94 -96).

- Náuseas, vómitos.
- Constipación.
- Dolor de cabeza.
- Mareos, somnolencia.
- Dolor abdominal
- Dispepsia,
- Diarrea.
- Edema periférico.
- Flatulencia.
- Infección respiratoria alta.
- Rash cutáneo.

Contraindicaciones:

- Los comprimidos recubiertos están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad conocida a sulfonamidas.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo.
- No deberá administrarse a pacientes que han experimentado asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de la administración de ácido acetilsalicílico o AINEs u otros inhibidores específicos de la COX-2.
- Valdecoxib está contraindicado en el embarazo o lactancia.

- En pacientes con úlcera péptica activa o sangrado gastrointestinal.
- En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.
- En insuficiencia cardíaca congestiva severa u otra enfermedad cardiovascular.
- En disfunción hepática severa.
- Enfermedad renal.
- Debe ser usado con precaución cuando se inicia el tratamiento con Valdecoxib en pacientes con deshidratación considerable. En este caso es aconsejable rehidratar los pacientes antes de iniciar la terapia con Valdecoxib. ^(94 – 96)

Interacciones medicamentosas:

En general, el metabolismo de Valdecoxib es mediado principalmente vía el CYP 3A4 y 2C9 siendo la glucuronidación una ruta metabólica adicional (20%). Los estudios in vitro indican que Valdecoxib es un inhibidor moderado del CYP 2C19 (C150 = 6mcg/ml), y un inhibidor débil tanto del 3A4 (C150 = 44mcg/ml) y del 2C9 (C150 = 13mcg/ml). En vista de las limitaciones de los estudios in vitro y de los elevados valores C150 de Valdecoxib, el potencial de tales efectos inhibitorios

metabólicos in vivo a las dosis terapéuticas de Valdecoxib es bajo.

(94-96)

- Aspirina: La administración concomitante de aspirina con Valdecoxib puede resultar en un mayor riesgo de ulceración y complicaciones gastrointestinales en comparación a Valdecoxib solo. Debido a su ausencia de efecto antiplaquetario, Valdecoxib no es un sustituto de la aspirina para profilaxis cardiovascular.
- Inhibidores de la ECA: Los reportes sugieren que los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensor de los inhibidores de ECA. A considerar en pacientes que reciben Valdecoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA.
- Furosemida: Muchos trabajos clínicos han demostrado que los AINEs pueden reducir el efecto natriurético de Furosemida y los diuréticos del Asa en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas renales.
- Anticonvulsivantes: al igual que con otras drogas, se deberá realizar monitoreo de rutina cuando ya sea se inicie o discontinúe

la terapia con Valdecoxib en pacientes bajo terapia con Anticonvulsivantes.

- Litio: Aumento de la concentración plasmática de litio, por lo tanto, deberá ser cercanamente monitoreadas al iniciar o modificar la terapia con Valdecoxib. ⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾

- Warfarina: Aumenta el riesgo de hemorragia, por lo tanto, se deberá monitorear la terapia con el anticoagulante, especialmente, durante las primeras semanas.

- Fluconazol y ketoconazol: ketoconazol y fluconazol son inhibidores predominantemente del Cyp 3A4 y 2C9, respectivamente. La administración concomitante de dosis únicas de Valdecoxib en 20 mg con dosis múltiples de ketoconazol y fluconazol produjo un significativo incremento en la exposición de Valdecoxib. La exposición plasmática (AUC) a Valdecoxib se incrementó en un 62% al ser co-administrado con fluconazol y en un 38% al ser co-administrado con ketoconazol. ⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾

Parecoxib sódico:

Es la prodroga inyectable de Valdecoxib. Es un inhibidor específico de la COX-2.

Composición:

Cada ampolla de polvo liofilizado contiene: Parecoxib (como sal sódica) de 40 mg. Solvente: cada ampolla de 2 ml contiene: Cloruro de Sodio para Inyección (0.9-%). Debe ser reconstituida empleando una técnica aséptica. Alternativamente el Parecoxib sódico puede ser reconstituido en solución inyectable de dextrosa al 0.5% o cloruro de sodio al 0.45% en dextrosa 50 g por l (5%). NO puede ser reconstituido con Ringer ó agua estéril para inyecciones. No debe ser combinado con ningún otro medicamento en la misma jeringa. Cada vial debe ser utilizado inmediatamente después de su reconstitución. ⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾

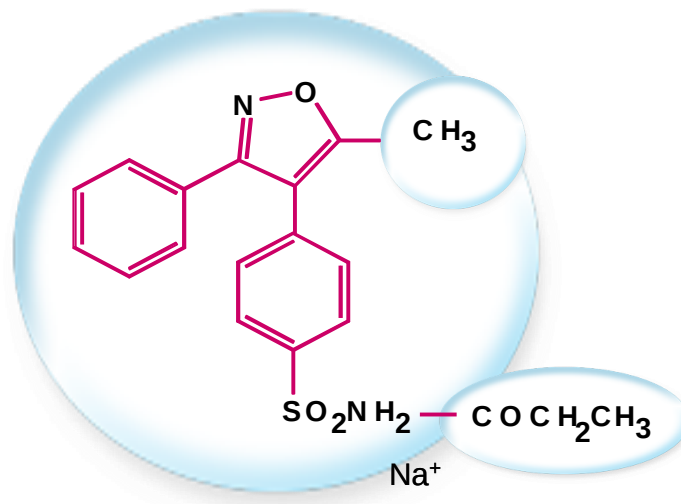


Fig. 5 Estructura química del Parecoxib Sódico
Fuente: Drugs 2001 (92, 93),

Farmacocinética:

Parecoxib es rápidamente hidrolizado en el hígado a Valdecoxib, después de su administración. Concentración máxima IV a los 30 min., e IM a los 53 min. El volumen de distribución es de 55 lts, su unión a Proteínas Plasmáticas es 98%. Posee una adecuada penetración en el sistema nervioso central (SNC).

Vida media biológica 24 horas.

Excreción: Por vía Renal: 76% y excreción enterohepática: 20%

Farmacodinamia:

Ver Valdecoxib.

Efectos adversos:

- Hipertensión e hipotensión
- Náuseas y vómitos
- Dispepsia
- Flatulencia
- Agitación
- Insomnio
- Prurito
- Ver Valdecoxib.

Contraindicaciones:

- Pacientes alérgicos a los AINEs o a los otros inhibidores específicos de la COX-2.
- Pacientes con insuficiencia hepática severa
- Mujeres embarazadas ó lactando
- Pacientes alérgicos a las sulfonamidas
- Debe ser administrado con precaución en pacientes con deshidratación, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática moderada, trastornos gastrointestinales y ancianos. ⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾

- Ver Valdecoxib

Interacciones medicamentosas:

- Litio: Debido a que aumenta la reabsorción tubular de litio se va incrementar el nivel de este, por lo cual se recomienda monitorear litemia.
- Warfarina: Al competir por su unión a las proteínas plasmáticas y por el metabolismo hepático, aumentan los niveles de Warfarina, por lo que se debe monitorear el Tiempo de Protrombina del paciente. Parecoxib no tuvo efectos sobre la inhibición de la agregación plaquetaria o los tiempos de hemorragia mediados por el ácido acetilsalicílico. La administración conjunta de Parecoxib y heparina no afectó la farmacodinamia de la heparina. Parecoxib puede ser administrado simultáneamente con analgésicos opiáceos. Disminuye la cantidad de morfina entre un 28 y 36%.
- Imidazoles: Al ser un inhibidor CYP3A4 / CYP2C9, incrementa la concentración de Parecoxib, por lo que se debe ajustar la dosis. ⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾

I OBJETIVO GENERAL

Comparar tres esquemas terapéuticos de Valdecoxib como analgésico en la odontectomía del tercer molar.

II Objetivos Específicos

1.- Determinar efectividad analgésica de Valdecoxib administrado post-odontectomía del tercer molar.

2.- Determinar efectividad analgésica de Valdecoxib administrado pre y post-odontectomía del tercer molar.

3.- Determinar efectividad analgésica de Parecoxib Sódico preoperatorio + Valdecoxib post-operatorio en la odontectomía del tercer molar.

4.- Identificar las desventajas de administración postoperatoria de Valdecoxib en la odontectomía del tercer molar.

5.- Identificar las ventajas de administración pre y postoperatoria de Valdecoxib en la odontectomía del tercer molar.

6.- Identificar las ventajas de administración preoperatoria de Parecoxib Sódico +Valdecoxib post-operatorio en la odontectomía del tercer molar.

7.- Evaluar frecuencia de aparición de reacciones adversas al Valdecoxib.

8.- Evaluar frecuencia de aparición de reacciones adversas al Parecoxib Sódico.

.- Antecedentes:

Los opioides, las drogas antiinflamatorias convencionales (AINEs) y, recientemente los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2, son utilizados comúnmente en el manejo del dolor quirúrgico agudo. Los opioides son muy efectivos, pero se asocian a numerosos efectos adversos, como depresión respiratoria, efectos sedantes que contribuyen a la hipoventilación alveolar, trastornos del sueño, náusea y vómito, íleo y/o retención urinaria. En consecuencia, en el manejo del dolor post-quirúrgico agudo se ha recomendado la administración simultánea de agentes analgésicos con diferentes mecanismos de acción, con el fin de reducir el consumo de opioides mediante la coadministración de analgésicos no opioides como los AINEs. ⁽⁹⁷⁾

El nuevo inhibidor específico de la COX-2, Valdecoxib ha sido descrito por varios autores en distintas especialidades de la salud.

En el 2001 Karim y col., realiza un estudio con la finalidad de caracterizar la farmacocinética y determinar la seguridad y dosis máxima tolerada simple (MTD) intramuscular de Parecoxib sódico en adultos masculinos sanos. Para definir la dosis máxima

tolerada simple (MTD) se tomaron las siguientes premisas: La más alta dosis tolerada por lo menos tres de cuatro de los sujetos evaluados, la máxima dosis evaluada en el estudio, si al menos dos de los sujetos evaluados presentaban eventos adversos la dosis máxima sería la inmediata inferior. Para lo cual se realizó un estudio prospectivo, unicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo con una muestra de 56 adultos masculinos sanos, edades: 18 a 45 años. Dosis de 1, 2, 5, 10, 20 y 40 mg de Parecoxib cada una. Se tomaron muestras de sangre, para la evaluación farmacocinética (15 min., antes de la administración de la droga y 1,2,3,4,6,8,10,12,16,24,28,32,48,72 y 96 horas post-dosis), además se tomó una muestra de orina: 12 horas antes y 12 a 24 horas post-dosis. Se administró una dosis única vía intramuscular de Parecoxib sódico y se observó: La concentración plasmática pico de Parecoxib se alcanzó dentro de los primeros 15 min., independientemente de la dosis utilizada, Parecoxib es rápidamente metabolizado a Valdecoxib, la vida media de eliminación es de 5 a 10 horas. Se evidenció buena tolerabilidad en cualquiera de las dosis estudiadas. ⁽⁹⁸⁾

También en el año 2001 Stephen E. y col realizaron un estudio doble ciego, al Azar, comparando la administración de

Parecoxib Sódico Intramuscular e Intravenoso vs Ketorolac y Placebo, en el Post- Operatorio de un modelo de Dolor Oral. Con el objetivo de caracterizar la eficacia analgésica y tolerabilidad de una dosis simple de parecoxib 20 ó 40 mg, (mientras se compara la eficacia y tolerabilidad de las vías de administración IV e IM para estas dosis), en un modelo estándar de dolor agudo de postcirugía oral, comparado con ketorolac 60 mg IM. El estudio prospectivo, unicéntrico, unidosis, doble ciego, randomizado, placebo controlado se realizó con una muestra de 305, hombres y mujeres de edades comprendidas entre los 18 y 35 años. Que requirieron la extracción ≥ 2 terceros molares retenidos. Y reportaron dolor postoperatorio ≥ 5 mm en la Escala Visual Análoga en las primeras 6 horas. Se excluyeron del estudio a los pacientes que se les administró: AINES, Opioides, sedantes, hipnóticos, antihistamínicos o esteroides 6 horas antes de la cirugía. Conformándose seis grupos asignados al azar: Parecoxib 20 mg IM, Parecoxib 20mg IV, Parecoxib 40 mg IM, Parecoxib 40 mg IV, Ketorolac 60 mg IM, Placebo. Se inició el estudio con la presencia de dolor de moderado a severo con monitorización por 24 horas, para realizar medición de intensidad de dolor, tiempo específico de diferencia de intensidad de dolor y alivio de dolor, tiempo de analgesia y tiempo de medicación de rescate. Y se

observo que: Todos los grupos de tratamiento tuvieron mayor reducción de dolor comparado con placebo. La vía de administración no tuvo efecto sobre diferencias de intensidad de dolor y no se reportó diferencias estadísticamente significativas entre Parecoxib 20 mg IM e IV, pero si entre Parecoxib 20 mg y 40 mg. Los grupos de Parecoxib reportaron mayor reducción del dolor que Ketorolac en las horas 9 a 24 horas. Todos los grupos de tratamiento activo tuvieron mayor alivio del dolor que el grupo placebo ($p>0.005$). Mayor analgesia (no estadísticamente significativa) para el grupo de Parecoxib 40 mg IV vs IM. Parecoxib 20 mg IV mejor que Ketorolac 60 mg IM en horas 1.5 – 9 ($p>0.005$). El tiempo promedio de solicitud de medicación de rescate fue: Parecoxib 20 mg IM 09:20 (nueve horas veinte minutos), Parecoxib 20 mg IV 07:03 (siete horas tres minutos), Parecoxib 40 mg IM 21:43 (veintiún horas con 43 minutos). Parecoxib 40 mg IV 15:39 (Quince horas treinta y nueve minutos), Ketorolac 60 mg IM 11:01 (once horas un minuto), Placebo 01:03 (una hora tres minutos). La conclusión de este trabajo fue la siguiente: Dosis única de parecoxib 40 mg IV proveyó eficacia analgésica muy superior al placebo y mayor a ketorolac 60mg IM. Dosis únicas de parecoxib 40 mg IV proveyeron eficacia analgésica significativamente superior a la obtenida por parecoxib

20 mg IV. No hubo diferencias estadísticas en inicio de la actividad analgésica entre parecoxib 40 mg IV y ketorolac 60 mg IV. Dosis única de parecoxib 20 mg IV tiene eficacia analgésica muy superior al placebo. Parecoxib 20 mg y 40 mg IV son seguros y bien tolerados. Los efectos adversos más reportados: náusea, mareo, cefalea. ⁽⁹⁹⁾

P. Desjardins y col (2001) realizó un estudio para evaluar la eficacia analgésica y la seguridad de Parecoxib sódico (20, 40 y 80 mg) IV, cuando es administrado en el preoperatorio del modelo de dolor dental. Su estudio prospectivo, unidosis, doble ciego, randomizado, placebo controlado de grupos paralelos, tomo una muestra de 224, hombres y mujeres, en edades comprendidas entre 18-45 años. Que requerían la extracción ≥ 2 terceros molares retenidos. Y reportaron dolor postoperatorio ≥ 5 mm en la Escala Visual Análoga en las primeras 6 horas. Se distribuyeron en cuatro grupos: (Con dosis administradas 30 a 45 min. Pre-incisionales) Parecoxib 20 mg. IV, Parecoxib 40 mg. IV, Parecoxib 80 mg. IV, Placebo. Y se administró anestesia local o sedación en los casos que lo ameritaron. La evaluación de la eficacia se hizo por 24 horas y la medicación de rescate permitida fue: Acetaminofen o hidrocodona + Acetaminofen. Se excluyeron del

estudio los pacientes con antecedentes de enfermedad Gastrointestinales (GIS), uso crónico de analgésicos ó tranquilizantes ó uso de Acetaminofen 12 horas antes de la cirugía. Los sujetos fueron evaluados mediante la Escala visual análoga a los 30 min., a las 2 horas y 24 horas. Se registró el tiempo medio de solicitud de medicamento de rescate, la proporción de pacientes que requirieron medicación de rescate, la intensidad de dolor y se realizó la valoración global del paciente. El tiempo medio de solicitud de medicación de rescate fue: Placebo: 2 horas 51 min. Parecoxib: 20 mg., 6 horas 17 min., a más de 24 horas. En el grupo de Parecoxib 40 mg el tiempo de rescate fue más de 24 horas. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre Parecoxib 40 y Parecoxib 80. Este estudio concluye que: La administración de Parecoxib IV es efectiva para la reducción del dolor post-cirugía odontológica. No hubo diferencia en eficacia entre los grupos Parecoxib 40 y Parecoxib 80. La administración parenteral preoperatoria de Parecoxib en la cirugía oral es eficaz, segura y bien tolerada. ⁽¹⁰⁰⁾

R. Noveck y col. (2001) realizaron un estudio para demostrar que Parecoxib Sódico no interviene en la función plaquetaria en pacientes adultos mayores sanos. Para lo cual compararon los

efectos de parecoxib sódico, prodroga de un inhibidor específico de la COX-2 y ketorolac, sobre la función plaquetaria y el tiempo de sangrado en adultos mayores y adultos jóvenes sanos. El estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, con comparador activo y placebo controlado, de grupos paralelos tomo una muestra de 110 pacientes masculinos y femeninos, en edades comprendidas entre 65 y 95 años (62 pacientes) y 18 a 55 años (48 pacientes). Se administró Parecoxib 40 mg BID por 8 días (ambos grupos etáreos), Ketorolac 15 mg tid (adultos mayores) ó 30 mg. tid (adultos jóvenes). Se hizo la evaluación de agregación plaquetaria ex vivo ante ácido araquidónico, evaluación de tiempo de sangrado, evaluación de Tx B2 en suero. Y se concluyó que: Parecoxib tiene poco ó ningún efecto sobre la agregación plaquetaria, Ketorolac disminuye la agregación plaquetaria, Parecoxib no afecta las concentraciones de Tx B2 en suero en los adultos jóvenes pero Ketorolac si afecta las concentraciones de Tx B2 en suero en los pacientes adultos mayores. Parecoxib tiene menos efectos asociados a sangrado excesivo durante la intervención y es más seguro para cualquier grupo etáreo que vaya a ser sometido a intervención quirúrgica.

(101)

S. Harris y col. (2001) realiza el estudio: “Evaluación de la Seguridad Gastrointestinal de Parecoxib Sódico, un nuevo Inhibidor Específico Parenteral de la Ciclooxygenasa-2 con Ketorolac, Naproxeno y Placebo” con el objetivo de comparar el perfil de seguridad y tolerabilidad de parecoxib sódico con ketorolac, naproxeno y placebo en un estudio endoscópico a 7 días en adultos mayores sanos. En este estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, placebo controlado, de grupos paralelos, la muestra fue de 160 pacientes adultos mayores sanos con edades comprendidas entre 66 a 75 años y se les realizó una endoscopia basal a los siete días. Los grupos de estudio fueron: grupo parecoxib 10 mg bid x 7 días, grupo naproxeno 500 mg bid x 7 días. Grupo placebo x 2 días más ketorolac 15 mg qid x 5 días, grupo placebo. Se tomó como criterio de inclusión que los pacientes fueran adultos mayores sanos, con mucosa digestiva sana confirmada por endoscopia. Y como criterio de exclusión: Antecedentes de enfermedad úlcera péptica, sangrado, petequias, erosiones, ulceraciones ó sangramiento activo, gastrointestinal. Y el uso de AINE´s ó anti H2. Los resultados de este estudio en cuanto a Ulceras GI se refiere, tenemos que: Ketorolac: 4/4; Naproxeno: 2/4; Placebo: 2/5; Parecoxib: 0/4. Estos hallazgos sugieren que los pacientes adultos mayores tienen riesgo de

presentar úlceras GI inclusive con el uso por corto tiempo de los AINE's tradicionales ketorolac y naproxeno. No se reportaron lesiones ulcerosas en los pacientes que recibieron Parecoxib. ⁽¹⁰²⁾

James Fricke y col. (2002) realizaron un estudio para comparar al Valdecoxib con Rofecoxib (el primer inhibidor específico de COX-2 aprobado en el tratamiento del dolor agudo), en 203 pacientes con dolor postquirúrgico moderado a severo después de la cirugía bucal. Los pacientes recibieron 40 mg de Valdecoxib, 50 mg de Rofecoxib o placebo si experimentaron dolor moderado a severo en la escala categórica de intensidad del dolor y si el trazado fue de 50 mm o más en una escala visual análoga (EVA) de intensidad de dolor de 0 a 100mm (0= ausente a 100= muy intenso) durante las 4 horas siguientes a la cirugía. Los pacientes tratados con Valdecoxib contaron con la opción de recibir una segunda dosis de la droga, mientras que los tratados con Rofecoxib sólo pudieron recibir una, por ser ésta la dosis máxima diaria, por lo que, de requerir una segunda dosis recibieron placebo. Se evaluó el tiempo hasta la percepción del alivio del dolor, tiempo hasta el alivio significativo del dolor y tiempo hasta el comienzo de la analgesia. La intensidad de dolor se midió con la siguiente escala de 4 puntos: 0=ausente, 1= leve,

2= moderado, 3= severo. La diferencia de intensidad de dolor (PID) en cada punto de tiempo se midió restando la puntuación de la intensidad del dolor en cada punto de tiempo y la puntuación basal. El alivio del dolor se midió con la siguiente escala: 1 = ninguno, 2 = un poco, 3 = bastante, 4 = completo. La magnitud de la analgesia se evaluó con la suma ponderada del alivio del dolor (TOTPAIR), así como la suma de las diferencias de intensidad de dolor, ponderada en el tiempo, (SPID) a las 6, 8, 10, 12, 16 y 24 horas siguientes a la administración de las drogas. El fracaso del tratamiento se evaluó a través del porcentaje de pacientes que requirieron medicación de rescate. Finalmente, los pacientes evaluaron la droga en una escala de 4 puntos: 1 = mala, 2=regular, 3 = buena y 4 = excelente. Ambos tratamientos activos se asociaron a un periodo significativamente más corto hasta el alivio perceptible del dolor en comparación con placebo. Además, el tiempo transcurrido hasta el alivio del dolor fue significativamente más corto con Valdecoxib en comparación con Rofecoxib. El tiempo transcurrido hasta la percepción del dolor del alivio del dolor fue de 34 minutos con valdecoxib, de 45 minutos con rofecoxib y mayor de 24 horas con placebo. Una porción mayor de pacientes tratados con Valdecoxib experimentaron el comienzo de la analgesia un poco antes en comparación con Rofecoxib, aunque

la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los pacientes que recibieron una sola dosis de Valdecoxib, experimentaron reducciones significativamente mayores en la intensidad del dolor (puntuaciones de diferencia de intensidad de dolor) y una mejoría significativa en el alivio del dolor, en comparación con los que recibieron una dosis de Rofecoxib o placebo. Los valores promedio de la diferencia entre Valdecoxib y placebo fueron significativos a partir de 30 minutos siguientes a la administración de la droga hasta el final del periodo de evaluación de 24 horas. Estas diferencias en los valores promedio de PID y en las puntuaciones de alivio del dolor, aportan evidencias adicionales de que los pacientes tratados con Valdecoxib recibieron un comienzo más rápido de la analgesia que los tratados con Rofecoxib. Los pacientes tratados con Valdecoxib experimentaron mejorías en las puntuaciones de PID y de alivio de los síntomas en comparación con el grupo control, a los 30 minutos siguientes a la administración de la droga, mientras que las puntuaciones en el grupo tratado con Rofecoxib fueron significativamente diferentes del placebo, no fue así con respecto a Valdecoxib, sin embargo comienzan a ser significativamente diferentes a partir de 45 minutos siguientes a la administración de la droga. La magnitud global del alivio del dolor también fue significativamente mayor en

el grupo tratado con Valdecoxib. Los pacientes que recibieron esta droga experimentaron valores de TOTPAR y SPID más elevados en comparación a los tratados con Rofecoxib o Placebo en todos los puntos de tiempo medidos. El número de pacientes que recibieron medicamentos de rescate fue significativamente menor en el grupo tratado con Valdecoxib (40%) en comparación con los que recibieron Rofecoxib (58,5%). Adicionalmente, 40% de los pacientes tratados con Valdecoxib experimentaron el fracaso del tratamiento, a diferencia de 80,5 % de los que recibieron Rofecoxib. El tiempo medio transcurrido hasta la administración del medicamento de rescate o la remedicación después de la dosis inicial del estudio, fue de 7 horas 6 minutos con valdecoxib, 3 horas 44 minutos con Rofecoxib y 1 hora 18 minutos con placebo. La diferencia entre Valdecoxib y Rofecoxib o placebo fue significativa. Finalmente, 68 % de los pacientes tratados con Valdecoxib evaluaron a la droga recibida como buena o excelente en comparación con 46 % entre los que recibieron Rofecoxib. Igualmente, los pacientes que recibieron múltiples dosis de la medicación del estudio reportaron una satisfacción significativamente mayor con Valdecoxib. No hubo diferencias en la incidencia de eventos adversos en los grupos de tratamiento con Valdecoxib o Rofecoxib. Los más comunes fueron náusea,

osteítis alveolar, cefalea, vómito, mareo y faringitis. En conclusión, consistentemente con estas observaciones, Valdecoxib, un inhibidor potente y específico de COX-2, ofrece una analgesia significativa después de la cirugía oral, superior a la observada con Rofecoxib, tanto en comienzo, como en magnitud y duración del alivio del dolor, gracias a la cual los pacientes expresaron niveles más elevados de satisfacción. ⁽⁹⁷⁾

Stephen E. y col. (2002) también realizaron un estudio para evaluar la eficacia analgésica de Valdecoxib frente a oxicodona / acetaminofen luego de cirugía oral. En este estudio se comparó la eficacia analgésica y seguridad de dosis orales únicas de 20 mg y 40 mg de Valdecoxib con una dosis oral única de 10 mg de oxicodona / 1000 mg de acetaminofen y con placebo en pacientes sometidos a cirugía bucal. El modelo postoperatorio en cirugía oral ha sido validado en estudios previos para la evaluación de terapias analgésicas. ^(103 - 104) La población para los Estudios A y B incluyó a individuos masculinos y femeninos de 18 años de edad o mayores que se encontraban en buen estado de salud según lo determinado por la historia clínica y el examen físico. Los pacientes fueron reclutados del Central Texas Oral and Maxillofacial Surgery en San Marcos, Texas y del Central Texas

Oral Surgery Associates en Austin, Texas. Todos los sujetos elegibles habían sido sometidos a extracción quirúrgica de dos o más terceros molares incluidos que necesitaron osteotomía y estaban experimentando dolor postquirúrgico de moderado a severo, en una escala categórica, dentro de las seis horas siguientes a la cirugía. Su intensidad de dolor (PI) fue > 50 milímetros en una Escala Visual Análoga (EVA) de 100 mm en la cual 0= sin dolor y 100= el dolor más severo. Los dos estudios fueron conducidos de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. ⁽¹⁰⁵⁾ Antes que se practicara cualquier procedimiento del estudio, todos los sujetos proporcionaron su consentimiento informado por escrito durante el período de selección previo al tratamiento. Se excluyó del estudio a cualquier paciente que en ese momento estuviera experimentando un trastorno Gastrointestinal (GI) significativo o tuviera historia de úlcera GI superior dentro de los seis meses previos; tuviera pólipos nasales; broncoespasmo o angioedema inducido por AINEs, o tuviera hipersensibilidad conocida a analgésicos o inhibidores de ciclooxigenasas. También excluyeron a pacientes que hubieran utilizado antidepresivos tricíclicos, sedantes, analgésicos (incluyendo AINEs convencionales), antihistamínicos o corticosteroides dentro de las 24 horas previas, o que hubieran

recibido acetaminofen dentro de las 12 horas anteriores a recibir la medicación de estudio. Cada estudio fue un ensayo unicéntrico, doble-ciego, con doble simulación, controlado con placebo. Los estudios A y B se realizaron en los Centros de Investigación Clínica de Scirex en San Marcos, Texas y Austin, Texas respectivamente. Se calculó el tamaño de la muestra utilizando la variable de eficacia, diferencia en intensidad del dolor (PID) y comparando cada dosis de Valdecoxib contra placebo. Para permitirnos detectar una diferencia de 0,43 en la puntuación PID a los 45 minutos, con por lo menos 80 por ciento de potencia y un error tipo I de 0,025 se requería un tamaño de muestra de 50 pacientes por grupo de tratamiento. La estimación de variabilidad (desviación estándar) en las puntuaciones PID a los 45 minutos que utilizaron para los cálculos de tamaño de la muestra fue 0,66. Cada sujeto recibió un anestésico local (xilocaína al 2% con adrenalina 1: 100 000) 15 minutos antes de ser sometido a cirugía. También se disponía de sedación consciente con óxido nitroso-oxígeno si era requerida. Después de sometidos a cirugía oral, los pacientes seleccionados recibieron la medicación de estudio de acuerdo con un programa previamente preparado, la asignación al azar estratificado por la severidad del dolor (moderada frente a severa). Los sujetos, con la asistencia de enfermeras

investigadoras, evaluaron sus niveles de analgesia durante un período de tratamiento de 24 horas empleando medidas estándar de eficacia analgésica. En cualquier momento el sujeto podía requerir medicación de rescate –incluyendo 1 000 mg de acetaminofen, 5 mg de hidrocodona / 500 mg de acetaminofen, y 7,5 mg de hidrocodona / 500 mg acetaminofen – la cual sería administrada de acuerdo con las prácticas estándar en cada centro de investigación clínica. Ambos sitios siguieron la misma práctica con respecto a medicación de rescate: proporcionarla a solicitud de medicación adicional por el paciente. No utilizaron otros criterios. Dado que todas las evaluaciones de dolor se habían completado antes de administrar analgesia de rescate, la elección de la medicación de rescate no influyó sobre la interpretación de los datos de dolor. En el momento de administrar la medicación de estudio se utilizó una técnica de doble cronometraje para medir el tiempo hasta aparición de la analgesia. Eso implicaba que el personal del estudio pusiera en marcha dos cronómetros para cada paciente. Los sujetos fueron instruidos para detener el primer cronómetro cuando experimentaran por primera vez alivio del dolor (PR) perceptible (es decir; cuando comenzaran a sentir algún efecto de alivio del dolor). El segundo cronómetro era detenido cuando experimentaran por primera vez PR significativo (es decir,

cuando empezaran a sentir que su PR era significativo). El tiempo hasta aparición de la analgesia fue definido como el tiempo hasta PR perceptible si el paciente continuaba experimentando PR significativo dentro de las 24 horas de haber recibido la medicación de estudio. Los sujetos midieron PID y PR en la línea de base y al cuarto de hora, media hora, tres cuartos de hora, una hora y media, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, 10, 12, 16 y 24 horas después de la administración del medicamento de estudio, y justo antes de administrar medicación de rescate si ésta era requerida. Los pacientes evaluaron PID en una escala categórica de cuatro puntos: ninguna = 0; leve = 1; moderada = 2; severa = 3. Los sujetos también registraron su PID en una EVA colocando una marca vertical en una línea de 100 mm para indicar la magnitud de su dolor. Los individuos indicaron su nivel de PR de acuerdo con una escala categórica de cinco puntos: ninguno = 0; un poco = 1; algo = 2; mucho = 3; completo = 4. Si el investigador/clínico administraba medicación de rescate, la enfermera de investigación registraba el tiempo hasta el rescate (tiempo transcurrido desde la administración del fármaco de estudio hasta la medicación de rescate). Al final del período de tratamiento de 24 horas, o justo antes de tomar la medicación de rescate, todos los sujetos completaron evaluaciones globales de la

medicación de estudio en una escala categórica de cuatro puntos: deficiente = 1; regular = 2; buena = 3; excelente = 4. Se evaluó la seguridad clínica general por el número y la frecuencia de eventos adversos durante el período de tratamiento de 24 horas y hasta la visita post-tratamiento, de cinco a nueve días después del final del tratamiento. Además evaluamos cambios en los signos vitales, hallazgos en el examen físico o valores de laboratorio clínico desde la línea de base hasta la visita post-tratamiento (que tuvo lugar de cinco a nueve días después de la dosis). Se compararon las características en la línea de base a través de los grupos de tratamiento empleando análisis de varianza (ANOVA) con el tratamiento como factor; la prueba exacta de Fisher (para raza) o la prueba de χ^2 de Pearson (para sexo, evaluación de trauma quirúrgico, puntuación categórica de PID). Hicieron todos los análisis de eficacia en una cohorte por intención de tratamiento modificada, que abarcó a todos los sujetos asignados al azar que recibieron la medicación de estudio y antes de la evaluación de dolor una hora más tarde no habían recibido analgesia de rescate ni se habían retirado del estudio, no presentaron violaciones del protocolo ni omitieron dos evaluaciones consecutivas de dolor durante las primeras dos horas. Todos los sujetos asignados al azar que recibieron por lo menos una dosis de medicación de

estudio fueron incluidos en el análisis de seguridad. En los análisis de eficacia se utilizó el abordaje de la última observación transportada hacia delante para dar cuenta de los datos faltantes porque los sujetos hubieran tomado medicación de rescate o se hubieran retirado del estudio. Se calculó la media del tiempo hasta aparición de analgesia y hasta el uso de medicación de rescate empleando el método descrito por Millar (106) y estimaron los intervalos de confianza de 95 % asociados de acuerdo con el método de Simon y Lee. (107). Realizaron comparaciones globales y entre grupos de tratamiento utilizando la prueba “log – rank “ y la prueba “log – rank” pareada (método de mínima diferencia significativa de Fisher), respectivamente. Para cada evaluación se calculó PID específica de tiempo (escala categórica) restando la puntuación PI categórica de la puntuación PI en la línea base. La suma de PID ponderada por intervalo de tiempo (SPID) se determinó combinando las puntuaciones PID ponderadas por tiempo hasta las evaluaciones a las seis, ocho, 10, 12, 16 y 24 horas. Se calculó el pico de PID (PPID), definido como la máxima puntuación PID a lo largo del período de evaluación de 24 horas. Se analizó PID específica de tiempo, SPID y PPID, así como la evaluación global del paciente, mediante análisis de covarianza (ANCOVA), con el tipo de tratamiento como factor y PI en la línea

de base como covariable. Empleando ANOVA se analizó PR específico de tiempo con el tipo de tratamiento como factor: Usando ANCOVA se calculó y analizó el pico de alivio del dolor o pico PR, definido como la máxima puntuación PR a lo largo del período de evaluación de 24 horas, con el tipo de tratamiento como factor y PI en la línea de base como covariable. Se derivó el alivio total de dolor específico de tiempo, o TOTPAR, sumando las puntuaciones PR a través de las primeras seis, ocho, 10, 12 y 24 horas. Luego analizaron TOTPAR utilizando ANOVA con el tipo de tratamiento como factor: se agruparon los datos de seguridad de los dos estudios para analizar las diferencias en la incidencia de eventos adversos entre tratamientos empleando la prueba exacta de Fisher: Los resultados del estudio A se basan en un total de 205 pacientes que fue asignado al azar a recibir tratamiento. Globalmente, los grupos de tratamiento tuvieron demografía similar, sin diferencias significativas en promedio de edad, peso, raza o proporción hombres/mujeres. Además en cada grupo de tratamiento proporciones similares de sujetos experimentaron dolor o trauma quirúrgico moderado o severo. De los 205 sujetos asignados al azar a recibir el tratamiento de estudio, 52 recibieron tratamiento con placebo mientras que 51, 52 y 50 recibieron oxicodona/ acetaminofen, 20 ó 40 mg de Valdecodib,

respectivamente. De estos pacientes, 97 completaron el estudio sin necesidad de analgesia de rescate, mientras que 108 (44 que recibieron placebo, 28 que recibieron oxicodona/acetaminofen, 24 que recibieron 20 mg de Valdecoxib y 12 que recibieron 40 mg de Valdecoxib) recibieron analgesia de rescate. Dado que ninguno requirió medicación de rescate durante la primera hora, la cohorte para todos los análisis de eficacia incluyó a 205 sujetos. En el estudio B un total de 201 sujetos seleccionados fueron asignados al azar a recibir la medicación del estudio. No hubo diferencias significativas en la línea de base de características tales como edad, peso o sexo, y cada grupo de tratamiento tuvo proporciones similares de sujetos que experimentaron dolor o trauma quirúrgico de moderado a severo. El tiempo transcurrido entre el final de la cirugía y la primera administración de la medicación de estudio, así como el promedio del número de dientes extraídos por grupo de tratamiento, fueron similares. Sin embargo, la proporción de individuos que tenían inclusión ósea completa resultó significativamente diferente ($P=0,049$). Se observó inclusión ósea completa en 38 a 47 % de los pacientes en los grupos con tratamiento activo, en comparación con 65 % de los que recibieron placebo. Los grupos de tratamiento incluyeron 51 pacientes asignados al azar a recibir placebo y 51, 49 y 50 sujetos

asignados al azar a recibir oxicodona /acetaminofen ó 20 ó 40 mg de Valdecoxib, respectivamente. Un total de 136 sujetos (46 que recibieron placebo, 40 con oxicodona / acetaminofen, 28 que recibieron 20 mg de Valdecoxib y 22 con 40 mg de Valdecoxib) recibieron medicación de rescate. La cohorte utilizada en todos los análisis de eficacia incluyó a todos los 201 sujetos asignados al azar a recibir el tratamiento de estudio. En ambos estudios, los sujetos tratados con 20 ó 40 mg de Valdecoxib o con oxicodona/acetaminofen experimentaron rápida aparición de la analgesia (media: 28 – 34 minutos), en un lapso significativamente más corto que los sujetos tratados con placebo ($P < 0,05$). En el estudio A, la prueba “log-rank” mostró que los sujetos tratados con oxicodona/acetaminofen exhibieron un tiempo hasta aparición de la analgesia más corto, con significación estadística, comparados con los que recibieron 20 mg de Valdecoxib, pero el promedio de la diferencia, de sólo tres minutos, no resultó clínicamente significativo. Dicha diferencia no se observó en el estudio B. En los dos estudios, mayor proporción de sujetos de los grupos con tratamiento activo tuvieron analgesia significativa que los sujetos del grupo placebo. No hubo diferencias consistentes en las proporciones de pacientes que experimentaron analgesia significativa entre los grupos de tratamiento. Los individuos que recibieron 20 mg ó 40 mg de

Valdecoxib u oxicodona / acetaminofen experimentaron una reducción en PI (es decir, promedios más altos en puntuaciones PID) con respecto a la línea de base significativamente mayor que los que recibieron placebo, desde el punto de los 30 minutos (Estudio B) o los de 45 minutos (Estudio A) hasta el final del período de evaluación de 24 horas ($P < 0,001$). En ambos estudios los sujetos tratados con Valdecoxib experimentaron un pico de reducción de PI con respecto a la línea base (máximo promedio de puntuación PID) entre tres y seis horas después de la dosis. Esta reducción de PI se mantuvo a lo largo del período de evaluación de 24 horas. En contraste, el pico de reducción de PI con respecto a la línea de base en los pacientes que recibieron oxicodona/acetaminofen se produjo más temprano (dos horas después de la dosis) que con el tratamiento con Valdecoxib en ambos estudios, pero no se mantuvo; los promedios de las puntuaciones PID disminuyeron desde las tres hasta las 10 horas siguientes a la dosis. En el estudio A, los sujetos que recibieron 20 mg de valdecoxib experimentaron una reducción de PI desde las seis a las 24 horas después de la dosis, con respecto a la línea de base, comparable a la de los individuos tratados con oxicodona/acetaminofen. En contraste, en el estudio B los sujetos que recibieron 20 mg de Valdecoxib, en la mayoría de los puntos

temporales desde las seis a las 24 horas después de la dosis experimentaron una reducción significativamente mayor de PI, comparados con los sujetos que recibieron oxicodona/acetaminofen. En los dos estudios, los sujetos que recibieron 40 mg de valdecoxib experimentaron reducciones significativamente mayores de PI con respecto a la línea de base que los que recibieron oxicodona / acetaminofen, desde las seis horas hasta el fin del período de evaluación de 24 horas ($P < 0,001$; Estudio A: todos los puntos temporales; Estudio B: la mayoría de los puntos temporales). Conclusión: Estos dos estudios sugieren que una sola dosis de Valdecoxib es de acción tan rápida y efectiva como oxicodona/acetaminofen para tratar el dolor consecutivo a cirugía oral. Valdecoxib también tiene una acción analgésica de duración más prolongada que oxicodona/acetaminofen y, por lo tanto, ofrece un intervalo de dosificación más conveniente. La eficacia analgésica de la dosis de 40 mg de Valdecoxib es superior a la dosis de 20 mg. Más aún, en cada estudio ambas dosis de Valdecoxib tuvieron similar perfil de tolerabilidad, superior al de oxicodona/acetaminofen. Estos datos demuestran la utilidad clínica de Valdecoxib en el tratamiento del dolor agudo postquirúrgico. ⁽¹⁰⁸⁾

MATERIALES y MÉTODOS

1.- Lugar de la Investigación:

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

Servicio de Cirugía Buco-Maxilofacial del Hospital Dr. Domingo Luciani.

Servicio de Cirugía Buco-Maxilofacial de la Unidad Odontológica Integral de la Fundación Hospital Ortopédico Infantil.

2.- Población:

Se seleccionó una muestra de 45 pacientes en total que acudieron a la consulta del Servicio de Cirugía Buco-maxilofacial del Hospital Dr. Domingo Luciani y del Servicio de Cirugía Buco-maxilofacial de la Fundación Hospital ortopédico infantil, que cumplieron con los criterios de inclusión.

Este estudio se llevó a cabo en el período comprendido entre Junio de 2004 y Septiembre de 2004.

3.- Criterios de Inclusión:

- Pacientes femeninos o masculinos entre 13 y 32 años

- Tener indicada la extracción de los cuatro terceros molares. Los molares inferiores dentro de la clasificación II B de Pell y Gregory. Los superiores deben estar semirretenidos y/o entre el cuello del segundo molar y el ápice del mismo.
- Firmar el consentimiento informado. (ANEXO 1)

4.- Criterios de Exclusión:

- Alergia a los AINEs
- Úlceras gástricas o duodenales activas
- Hemorragias digestivas
- Pacientes con alteraciones en la función hepática o renal (reportado como antecedente en la Historia Clínica).
- Pacientes bajo tratamiento con otros analgésicos o ansiolíticos.
- Dependencia a drogas o medicamentos
- Pacientes con enfermedades terminales, neoplasias o patologías severas.
- Enfermedades Infecciosas de Origen Odontogénico.
- Pacientes con caries avanzadas
- Embarazo o lactancia.
- Pacientes hipertensos, asmáticos o con enfermedades cardiovasculares.

- Alteraciones en los exámenes de laboratorio.

Para la evaluación preoperatoria de los terceros molares no erupcionados se utilizó una radiografía panorámica.

Los exámenes de laboratorio incluidos en el perfil preoperatorio fueron los siguientes:

- Hematología Completa
- Plaquetas
- Tiempo de Protrombina (PT)
- Tiempo Parcial de Tromboplastina (PTT)
- Glicemia
- Urea
- Creatinina
- VDRL
- VIH

5.- Diseño de la muestra:

Antes de decidir la incorporación de los pacientes se les informó sobre el objetivo y los procedimientos de este estudio, acerca de sus beneficios y posibles riesgos (normales en cualquier procedimiento quirúrgico) y de su derecho de dejar de

participar en la investigación en cualquier momento sin que esto repercuta en su tratamiento.

El tamaño de la muestra fue de cuarenta y cinco pacientes, se escogió este número de pacientes por razones económicas, ya que el laboratorio solo podía suministrar los medicamentos para esta cantidad de personas.

Los pacientes seleccionados se les realizó la historia clínica del Servicio al cual acudieron (Servicio de Cirugía Bucomaxilofacial de la Fundación Hospital Ortopédico Infantil / Servicio de Cirugía Bucomaxilofacial del Hospital Dr. Domingo Luciani) durante la primera consulta. En la segunda consulta se les realizó la odontectomía de los terceros molares.

Tratamiento Farmacológico:

.- Placebo: Fabricado por el Departamento de Formulas magistrales de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela.

.- Parecoxib sódico (Dynastat ®): Fabricado por Searle L TD, Puerto Rico. Distribuido por Pharmacia Corporation de Venezuela,

C.A., Valencia - Edo Carabobo (Ahora perteneciente a Pfizer) bajo la forma farmacéutica de 40 mg/vial.

.- Valdecoxib (Bextra ®) Fabricado por Searle de México S.A. de C.V. Distribuido por Pharmacia Corporation de Venezuela, C.A., Valencia - Edo Carabobo (Ahora perteneciente a Pfizer) bajo la forma farmacéutica de tableta de 40 mg.

.- Clindamicina (Dalacin ®). Distribuido por Pfizer bajo la forma farmacéutica de cápsulas de 300 mg.

Asignación del tratamiento farmacológico:

Se realizó un estudio ciego con una muestra de 45 pacientes. La muestra se dividió en tres grupos: **Grupo A**, comprendido por 15 pacientes, al cual se les administró vía intramuscular una ampolla de 40 mg., de Parecoxib sódico (Dynastat ®), una hora antes de la cirugía. Este grupo continuó con la administración cada 12 horas vía oral de Valdecoxib (Bextra ®) desde el primer momento de aparición de dolor post operatorio hasta el tercer día sólo si tenían dolor (si el dolor continuaba después del tercer día, podían seguir ingiriendo el medicamento hasta un máximo de 7días). **Grupo B**, comprendido por 15 pacientes, al cual se le

suministró vía intramuscular una ampolla de Placebo, una hora antes de la cirugía y vía oral Valdecoxib (Bextra ®) cada 12 horas desde el momento del primer episodio de dolor posterior a la cirugía hasta el tercer día sólo si tenían dolor (si el dolor proseguía después del tercer día, podían continuar tomando el medicamento hasta un máximo de 7 días). **Grupo C**, integrado por 15 pacientes, a los cuales se les administró vía oral Valdecoxib (Bextra ®) una hora antes de la cirugía. Este grupo continuó con la administración cada 12 horas vía oral de Valdecoxib (Bextra ®) desde el primer momento de aparición de dolor post-operatorio hasta el tercer día sólo si tenían dolor (si el dolor continuaba después del tercer día, podían seguir ingiriendo el medicamento hasta un máximo de 7 días). Los tres grupos tomaron (Vía oral) Clindamicina (Dalacin ®) en cápsulas de 300 mg, una cápsula cada 12 horas durante 5 días, comenzando la primera toma inmediatamente después de la intervención quirúrgica como antibioticoterapia profiláctica.⁽¹⁰⁹⁾

Nota: Indicar Clindamicina, una cápsulas de 300 mg cada 12 horas no es la medicación acostumbrada por el Postgrado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela, sin embargo se quiso utilizar como antibioticoterapia profiláctica debido a que esta misma posología ha sido indicada en pacientes con faringoamigdalitis estreptocócica y ha dado buenos resultados, por lo cual basándose en estudios de Slavkin y teniendo en cuenta que los pacientes que participan en el estudio no presentan ninguna patología o enfermedad que se haya develado en la Historia Clínica o en los exámenes de laboratorio, se decidió utilizar profilácticamente una dosis bacteriostática (tomando en cuenta el principio de la medicación bacteriostática) para que el sistema inmunológico de estos pacientes realizara su función. Evitando la sobre medicación en pacientes sanos que no tienen un proceso infeccioso instalado.

Cuadro VI

Esquema terapéutico por grupo de estudio

Muestra	Esquema Terapéutico
Grupo A	- Parecoxib sódico: 40 mg IM, 1 hora antes de la cirugía - Valdecoxib: 40 mg VO, desde el 1er episodio de dolor post-operatorio (cada 12 horas) hasta el tercer día si hay dolor. - Clindamicina: 300 mg, una cápsula cada 12 horas durante 5 días.
Grupo B	- Placebo: IM 1 hora antes de la cirugía - Valdecoxib: 40 mg VO, desde el 1er episodio de dolor post-operatorio (cada 12 horas) hasta el tercer día si hay dolor. - Clindamicina: 300 mg, una cápsula cada 12 horas durante 5 días.
Grupo C	- Valdecoxib: 40 mg 1 hora antes de la cirugía. - Valdecoxib: 40 mg VO, desde el 1er episodio de dolor post-operatorio (cada 12 horas) hasta el tercer día si hay dolor. - Clindamicina: 300 mg, una cápsula cada 12 horas durante 5 días.

Inmediatamente después de la cirugía se utilizó la Escala Visual Análoga (EVA) del dolor, que consiste en que el paciente identifique la intensidad de su dolor sobre una línea que va del punto inicial de no-dolor hasta el extremo contrario que representa

el máximo dolor. Los pacientes debían volver a evaluación a las cuarenta y ocho horas luego de realizarse la cirugía, a las setenta y dos horas y por último a los siete días. En cada evaluación clínica se le interrogó sobre el cumplimiento del tratamiento, si hubo remisión del dolor, de haber sido así, cuanto tiempo después de la ingesta del analgésico, si estuvo satisfecho con la eficacia del fármaco y si le produjo alguna reacción desfavorable. Para llevar un mejor control de esta información, se le suministró a cada paciente un cuestionario el mismo día de la intervención. (Anexo 2)

6.- Variables en estudio:

- Sexo del paciente
- Edad del paciente
- Cantidad de solución anestésica administrada durante la cirugía. ⁽¹¹²⁾
- Intensidad del dolor inmediatamente después de la cirugía
- Intensidad del dolor post-operatorio antes de ingerir el medicamento.
- Presencia e intensidad del dolor a las 24 horas.
- Presencia e intensidad del dolor a las 48 horas.
- Momento de desaparición completa del dolor.

- Reacciones adversas a los medicamentos señalados.

7.- Metodología Estadística

Las variables en estudio fueron medidas en una muestra seleccionada bajo diseño muestral no probabilístico por cuotas, con el propósito de comparar tres esquemas terapéuticos de Valdecóxib en la odontectomía de los terceros molares retenidos. Los datos obtenidos al medir las variables en estudio en cada una de las evaluaciones realizadas a los pacientes fueron procesados mediante el editor de datos Excel, el cual permitió organizar y correlacionar toda la información. En principio se realizó un análisis descriptivo de las distintas variables en estudio para determinar su comportamiento en los tres grupos conformados, posteriormente se realizaron pruebas de hipótesis para estudiar la independencia entre las variables. El nivel de significación α con el que se realizó cada una de estas pruebas es de 0,05. En cada caso se construyó la región crítica correspondiente al nivel de significación α y se obtuvo el estadístico de contraste definido como t student.

Resultados:

Distribución por sexo:

Tabla I

Caracterización de los grupos en estudio según el sexo					
Grupo	Total	Masculino	%	Femenino	%
A	15	6	40	9	60,00
B	15	5	33	10	66,67
C	15	4	27	11	73,33

Como se aprecia en esta tabla, el sexo femenino predominó en los tres grupos.

Distribución por edad:

Tabla II

Caracterización de los grupos en estudio según la edad							
		Edad					
Grupo	Total	13 - 15	%	16 - 20	%	21 - 32	%
A	15	6	40	7	46,67	2	13,33
B	15	6	40	8	53,33	1	6,67
C	15	7	46,67	7	46,67	1	6,67

Para el grupo A el promedio de edad fue 18 años, para el grupo B y C fue de 17 años. Entre los tres grupos el promedio es 17 años de edad. La menor edad entre los pacientes del grupo A

y B fue 14 años y la mayor, 32 años para el primero y 27 años en el grupo B. En los pacientes del grupo C, 13 años fue la menor edad y 30 años la máxima.

Tabla III

Medidas de tendencia central de la edad según grupo			
Grupo	A	B	C
Promedio	18	17	17
Mínimo	14	14	13
Máximo	32	27	30

Dolor:

Según la EVA se clasificó el dolor en base a tres rangos a saber: 0,1 – 3,9 = Leve; 4 – 7 = Moderado; 7,1 -10 = Severo.

Tabla IV

Intensidad de dolor inmediatamente después de la cirugía						
Intensidad EVA	Grupo A Frecuencia	%	Grupo B Frecuencia	%	Grupo C Frecuencia	%
0 (no dolor)	10	66,7	8	53,3	11	73,3
1	1	6,7	5	33,3	1	6,7
2	2	13,3	1	6,7	2	6,7
3	1	6,7	0	0	1	6,7
4	0	0	0	0	0	0
5	0	0	1	6,7	0	0
6	1	6,7	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0
10 (dolor máximo)	0	0	0	0	0	0
# Pacientes	15	100	15	100	15	100

El grupo A y el grupo C obtuvieron mayor cantidad de pacientes sin dolor inmediato postcirugía (66,7 % y 73,3 % respectivamente) que el grupo al cual se le administró Placebo. Entre el grupo A y C el que presenta más pacientes sin dolor fue el grupo C no siendo significativa la diferencia entre ellos. La intensidad de dolor inmediata post-cirugía más alta la obtuvo el grupo A con un paciente que reportó 6,9 en la Escala Visual Análoga (EVA) de dolor (dolor moderado), seguida por un paciente del grupo placebo que refirió un dolor de 5,7 en EVA (dolor moderado), la diferencia entre las intensidades más altas del

grupo A y del grupo Placebo no fue estadísticamente significativa. Los grupos A y C presentaron un paciente cada uno con intensidad igual a 3 (dolor leve), en el grupo A: se observaron dos individuos con intensidad igual a 2 y 2,9 (dolor leve). Grupo C: 2,2 y 2,4 (dolor leve). El grupo placebo reportó un solo individuo con intensidad igual a 2,9 (dolor leve) y cinco individuos con intensidades de dolor a nivel de 1,5; 1,6; 1,7; 1,7 y 1,8 (dolor leve). Los grupos A y C reportaron un paciente cada uno con niveles de dolor de 1,8 y 1,6 (dolor leve) respectivamente en la Escala Visual análoga. El dolor leve predominó en los tres grupos de estudio.

El promedio de dolor inmediato post-cirugía fue de 1,10 para el grupo A, el grupo Placebo resultó con un valor igual a 1,12, y el grupo C con 0,6. No siendo estadísticamente significativas estas diferencias. Aunque se observa una tendencia del grupo C de menor intensidad de dolor inmediatamente postcirugía con respecto a los otros grupos. Lo cual no es concluyente.

Todos los pacientes de los tres grupos sintieron alivio de su dolor después de tomar el medicamento indicado.

.- Número de episodios de dolor Postoperatorio:

Tabla V

Frecuencia de episodios de dolor post-operatorio				
Cita control	Tiempo Horas	Grupo A Frecuencia	Grupo B Frecuencia	Grupo C Frecuencia
48 horas	< 5	0	15	0
	5 a 24	8	5	7
	24 a 48	8	6	5
72 horas	48 a 72	2	2	5
7 días	72 a 96	1	2	2
	96 >	3	3	3
Pacientes sin dolor postoperatorio		4	0	4
Pacientes con dolor postoperatorio		11	15	11
Total de episodios de dolor		22	33	22

Gráfico 1



dolor en las primeras 5 horas posteriores a la cirugía. En cambio en los grupos A y C no hubo reportes de dolor para ese momento.

Gráfico 2

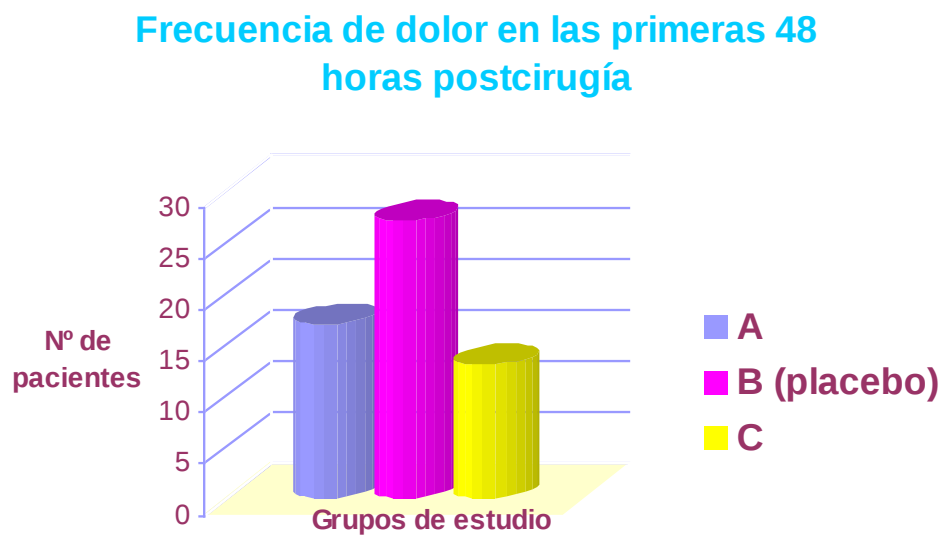


Gráfico 3

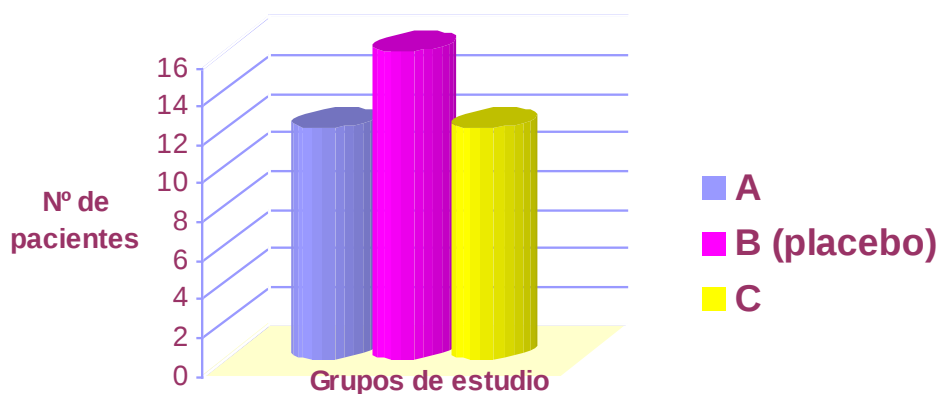
Frecuencia total de dolor postoperatorio



El grupo placebo significativamente presentó un mayor número de episodios de dolor que el grupo A y el grupo C. Al realizar la cita control a las 48 horas, el grupo con mayor cantidad de episodios fue el grupo Placebo con 26 episodios en total con respecto al grupo A que obtuvo 16 episodios y el grupo C que reportó 12 episodios de dolor. En el control a las 72 horas, el grupo C presentó mayor número de episodios de dolor (con 5) que el grupo A y el grupo B, los cuales obtuvieron solo 2 episodios cada uno. A los 7 días el grupo A tuvo menos reportes de dolor (4 episodios) que los otros dos grupos, que obtuvieron 5 episodios de dolor cada uno.

Gráfico 4

Pacientes con dolor postoperatorio



po C no presentó dolor postoperatorio, mientras que el 100% de los pacientes en el grupo placebo tuvo dolor postoperatorio.

Tabla VI

Medidas de tendencia central de la intensidad de dolor postoperatorio			
Cita control	Grupo A Intensidad	Grupo B Intensidad	Grupo C Intensidad
48 horas	3,5 (leve)	4,92 (moderado)	2,69 (leve)
72 horas	0,28 (leve)	0,54 (leve)	1,56 (leve)
7 días	0,36 (leve)	0,7 (leve)	1,01 (leve)
Total	1, 38	2,5	2, 90

El promedio de intensidad de dolor postoperatorio presentó diferencias significativas en las primeras 48 horas, en el grupo Placebo se observó una mayor intensidad de dolor con respecto a los otros dos grupos (A y C), posteriormente no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Gráfico 5



Gráfico 6

Intensidad de dolor postoperatorio

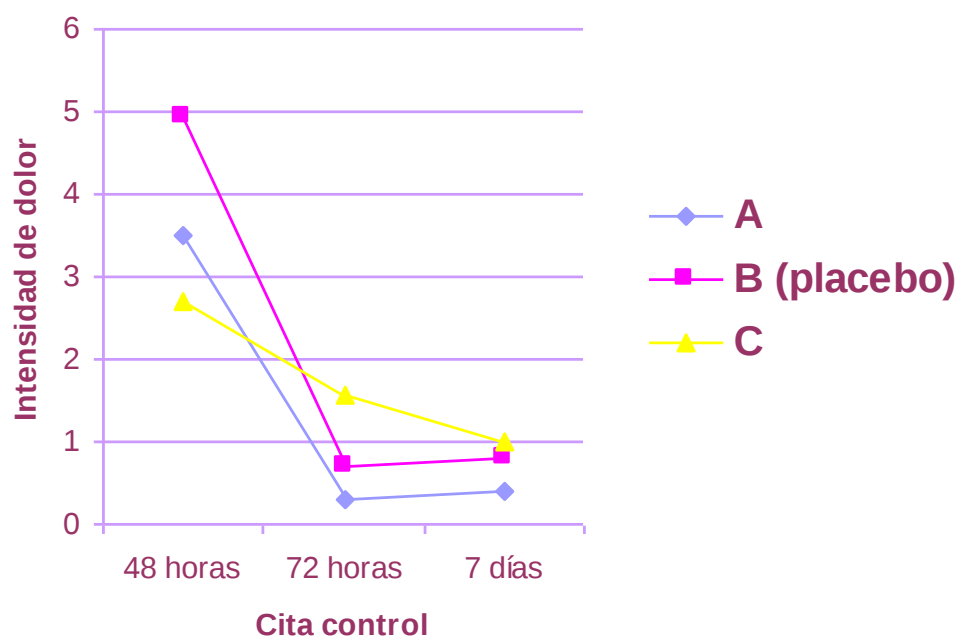


Tabla VII

Reacciones adversas en los pacientes

Reacción adversa	Grupo A	%	Grupo B	%	Grupo C	%
Ninguna	15	100	13	86,67	14	93,33
Dolor de cabeza	0	0	2	13,33	1	6,67
Pacientes	15	100	15	100	15	100

Pruebas estadísticas

- Hipótesis I

Ho: La intensidad del dolor del grupo A < grupo B.

Ha: La intensidad del dolor del grupo A > grupo B.

Como el estadístico t de contraste arroja que t es menor que t_{α} , no está en la región crítica, por lo cual podemos aceptar Ho puesto que no existen elementos suficientes para rechazarla.

- Hipótesis II

Ho: La intensidad de dolor en el grupo C < grupo B

Ha: La intensidad de dolor en el grupo C > grupo B

Al aplicar el estadístico de contraste t, tenemos que el resultado no cae en la región crítica, por lo tanto no se rechaza Ho, por falta de elementos suficientes.

Se realizó un estudio de correlación entre la variable cantidad de anestésico utilizado en cada paciente y la intensidad

de dolor inmediato post-cirugía en cada grupo, encontrándose una baja correlación entre las variables, es decir que la primera no afecta significativamente la segunda. Así mismo se aplicó la correlación entre las variables edad y sexo con la intensidad de dolor postoperatorio, y se obtuvo igualmente una baja correlación entre éstas.

Síntesis de los resultados:

El 100 % de los pacientes que recibieron Parecoxib sódico y Valdecoxib preoperatorio (grupo A y grupo C) no reportaron dolor en las primeras 5 horas posteriores a la cirugía y que el efecto contrario se observó en los individuos del grupo Placebo (grupo B) que reportaron dolor en un 100 %. Tanto el grupo A como el grupo B presentaron pacientes que jamás sintieron dolor postoperatorio (26,7% y 33,3% respectivamente) y por lo tanto no necesitaron tomar Valdecoxib después de la cirugía en cambio en el grupo Placebo el 100% de los pacientes sintió dolor postoperatorio. El grupo Placebo también presentó un mayor número de episodios de dolor con respecto a los otros dos grupos. En cuanto a la intensidad del dolor tenemos que las diferencias más significativas se observaron en las primeras 48 horas

resultando el grupo Placebo con mayor promedio (dolor moderado) de intensidad de dolor que el grupo A y grupo B (dolor leve). Posteriormente las diferencias no fueron muy significativas, sin embargo la tendencia de intensidad más baja la reportó el grupo que recibió Parecoxib sódico antes de la cirugía. Al evaluar el momento en el que desaparece el dolor totalmente se observó, que tanto el grupo A como el grupo C experimentaron una remisión total del dolor en las primeras 48 horas o simplemente no tuvieron dolor postoperatorio. El grupo placebo en su mayoría dejó de sentir dolor en las primeras 48 horas. La única reacción adversa reportada fue “dolor de cabeza” en 2 pacientes (13,3 %) del grupo placebo y uno (6,67 %) en el grupo C.

DISCUSION

Al realizar la extracción de los terceros molares, se produce una lesión tisular que va a desencadenar una serie de eventos que culminarán con el establecimiento de un proceso inflamatorio y la sensibilización de los receptores del dolor. La ciclooxigenasa – 2 es expresada por las células inflamatorias, tejidos lesionados e inflamados y por el sistema nervioso central, en respuesta al daño tisular. A diferencia de los AINEs convencionales, los inhibidores específicos de COX-2 no tienen efecto sobre COX-1. Sin embargo, los inhibidores de COX-2 exhiben una eficacia equivalente con un excelente perfil de seguridad sobre las plaquetas en comparación con los AINEs convencionales disponibles tales como Naproxeno, Diclofenac, Ibuprofeno, etc. En esta investigación se utilizó un iCOX-2 llamado Valdecoxib y su prodroga Parecoxib para administración IM o IV, el cual se ha demostrado in Vitro que tiene una selectividad 28000 veces mayor por COX-2 que por COX-1. Los primeros ensayos clínicos han demostrado la actividad analgésica, comienzo de acción rápido y acción prolongada del valdecoxib en varios modelos de dolor quirúrgico.

Los resultados de esta investigación concuerdan con los resultados obtenidos por Karim y col (2001) quienes estudiarón el

parecoxib sódico en cirugía bucal y encontró pacientes que sólo requirieron de una dosis de 40 mg., para controlar el dolor postcirugía de terceros molares, a diferencia del grupo placebo que requirió varias dosis.

Así mismo, Desjardins y col (2001) realizaron un estudio para evaluar la eficacia analgésica de Parecoxib sódico administrado preoperatoriamente a la extracción de terceros molares retenidos y concluyó al igual que en la presente investigación que: La administración parenteral preoperatoria de Parecoxib sódico en la cirugía oral es eficaz y bien tolerada.

James Fricke y col. (2002) realizaron un estudio con Valdecoxib en cirugía oral, observando que los pacientes medicados con este iCOX-2, experimentaron reducciones significativamente mayores en la intensidad del dolor en comparación con los que recibieron Placebo. De la misma forma que el presente estudio.

Stephen E. y col. (2002) también realizaron un estudio para evaluar la eficacia analgésica de Valdecoxib en cirugía oral. Y

observaron al igual que en la presente investigación que hubo pacientes que requirieron sólo una dosis de Valdecoxib.

A pesar de los reportes de efectos adversos múltiples que puede generar Valdecoxib o su prodroga Parecoxib Sódico, en nuestro estudio no se reportaron. Sólo tres pacientes a los que se les administró Valdecoxib oral manifestaron dolor de cabeza.

Aún cuando los resultados de la presente investigación fueron significativos en cuanto a la eficacia analgésica, dado que la muestra fue pequeña, no podríamos transpolarlos a la población en general. Es por esto que se recomienda la realización de un segundo estudio con una muestra que abarque un número mayor o igual a las cien personas que otorgue herramientas suficientes para confirmar dichos resultados.

CONCLUSIONES

- 1.- Tanto el Parecoxib sódico como el Valdecoxib administrado antes de la cirugía disminuyeron los episodios de dolor en las primeras horas del postoperatorio con respecto al placebo.
- 2.- El grupo placebo experimento más dolor post-operatorio que los grupos que recibieron Parecoxib sódico y Valdecoxib antes de la cirugía.
- 3.- El Valdecoxib es efectivo como analgésico administrado post-odontectomía del tercer molar.
- 4.- Tanto Parecoxib sódico como Valdecoxib son efectivos al administrarse preoperatoriamente a la cirugía del tercer molar.
- 5.- Los esquemas en los que se administró el analgésico antes de la cirugía resultaron en un mayor beneficio para el paciente, debido a que esos grupos reportaron menos episodios y menor intensidad de dolor postoperatorio.

6.- El 10 % de los pacientes que se les administro Valdecoxib manifestó dolor de cabeza.

7.- No se reportaron efectos adversos en los pacientes tratados con Parecoxib sódico.

REFERENCIAS

1. Siddall PJ, Cousins MJ. Características del dolor. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. 3rd ed.; 1998:675-713.
2. Bonica JJ. Consecuencias fisiológicas del dolor agudo. The Management of Pain. 2nd ed. Vol. 1; 1990.
3. Kehlet H. Alteraciones en la fisiología del dolor. Reg Anesth. 1996;21 (6S):35-37.
4. Kanner R. Definitions. In pain management secrets. Himley & Belfus, INC Medical Publishers; 1997: 1-4.
5. International Association for the Study of Pain. Classification of Chronic Pain. 23 edition. IASP Task Force on Taxonomy. En: Merskey H, Bogduk N, editores. IASP Press, Seattle; 1994.p.209-214.
6. Torres A, Herrera F, Paéz L. Analgesia preventiva. Revista Venezolana de Anestesiología 2002; 7(1):15-26..
7. Pellicer G, F. Conceptos históricos y teorías sobre el dolor. Salud ment ;20(1):56-61, ene.-mar. 1997
8. Vargas G., Espósito Q. Dolor y Cuidados Paliativos en Oncología. Evaluación, manejo y tratamiento. UCV. 1999 (13-14,33-44,47-65).
9. Sacot, N.: Sexo y dolor: reacción conductual de los diferentes sexos frente al sufrimiento. Rev. Ateneo Argent. Odontol; 2003 42(2):38-39.
10. Amen bar E.: Reflexiones sobre el dolor y sufrimiento humano. ARS méd. (Santiago); 2002 4(6):225-231.
11. Torres A. Anatomía de la médula espinal, del tronco del encéfalo y del cerebelo. Consejo de desarrollo científico y humanístico. Universidad Central de Venezuela. 2002
12. Wall PO. Inflammatory and neurogenic pain: New molecules, new mechanisms. Br J Anaesth 1995; 75:123-124.
13. Grubb BO. Peripheral and central mechanisms of pain. Br J Anaesth 1998; 81: 8-11.

14. Millan MJ. The induction of pain: An integrative view. *Progress Neurobiology* 1999; 57: 1-164.
15. Dray A. Inflammatory mediators of Pain. *Br J Anaesth* 1995; 75: 125-31.
16. Winter J, Bevan S, Campbell EA. Capsaicin and pain mechanisms. *Br. J Anaesth* 1995; 75: 157-168.
17. Segawa H, Mori K, Kasai K, et al. The role of the phrenic nerves in strés response in upper abdominal surgery. *Anesth Analg* 1996; 82: 1215-1224.
18. McMahon SB, Omitrieva N, Koltzenburg M. Visceral Pain. *Br J Anaesth* 1995; 75: 125-131.
19. Woolf CF. Somatic Pain - pathogenesis and prevention. *Br J Anaesth* 1995; 75: 169-176.
20. Fitzgerald M. Developmental biology of inflammatory pain. *Br J Anaesth* 1995; 75: 177-185.
21. Munglani R, Hunt SP. Molecular biology of pain. *Br J Anaesth* 1995; 75: 186-192.
22. Ness T J. Evidence for ascending visceral nociceptive information in the dorsal midline and lateral spinal cord. *Pain* 2000; 87: 83-88.
23. García F, Laura E, Martínez L, María P, González O, H. Inflamación y dolor: Cambios en el sistema nervioso periférico y central.: *MedUNAB*; 2001 4(10):59-72.
24. Tortorici V. Fisiopatología del dolor. *Simposium Dolor Visión para el siglo XXI*. Octubre 2003.
25. Sánchez-Montero F.: Bases anatómicas, fisiológicas y biológicas del dolor. Teorías. En: Malavé D. Estudio comparativo de la eficacia analgesica entre el Cloxinato de Lisina y el Ibuprofeno para el dolor post-operatorio de la extracción de terceros molares retenidos. Tesis de grado Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela, Caracas. Noviembre 2003.
26. Wilson P., y Lamer T. : Evaluación del paciente con dolor. Mecanismos del dolor: Anatomía y Fisiología. En: Malavé D. Estudio comparativo de la eficacia analgésica entre el Cloxinato de Lisina y el Ibuprofeno para el

dolor post-operatorio de la extracción de terceros molares retenidos. Tesis de grado Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela, Caracas. Noviembre 2003.

27. Ganong W. Fisiología Médica. 138 ed. Edit. El Manual moderno. En: Malavé D. Estudio comparativo de la eficacia analgésica entre el Cloxinato de Lisina y el Ibuprofeno para el dolor post-operatorio de la extracción de terceros molares retenidos. Tesis de grado Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela, Caracas. Noviembre 2003.
28. Kittelberg K. P. Y Borsook D. Bases neurológicas del dolor. En: Malavé D. Estudio comparativo de la eficacia analgésica entre el Cloxinato de Lisina y el Ibuprofeno para el dolor post-operatorio de la extracción de terceros molares retenidos. Tesis de grado Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela, Caracas. Noviembre 2003.
29. Gayton A.C., May J. E. Tratado de fisiología médica. 108 Ed. Edit McGraw- Hill-Interamericana. México 2001 (669-676).
30. McDonald J. Diagnóstico de dolor de cabeza y cuello de origen no odontogénico. Tesis de grado Facultad de Odontología, UCV Caracas 2000.
31. Dolor Orofacial. (serie online). En: Malavé D. Estudio comparativo de la eficacia analgésica entre el Cloxinato de Lisina y el Ibuprofeno para el dolor post-operatorio de la extracción de terceros molares retenidos. Tesis de grado Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela, Caracas. Noviembre 2003.
32. Sandner O., García M. Trastornos del sistema nervioso que afectan el área bucal y maxilofacial. 1a Ed. Edit. Actualidades médico odontológicas latinoamericana, C.A. 1996 (6-68).
33. David A.: Consideraciones especiales sobre dolor orofacial y cefalea. Clin Odont Norte Am. 1997. En: Malavé D. Estudio comparativo de la eficacia analgésica entre el Cloxinato de Lisina y el Ibuprofeno para el dolor post-operatorio de la extracción de terceros molares retenidos. Tesis de grado Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela, Caracas. Noviembre 2003.
34. Nolte J. El cerebro Humano. 3a Ed. En: Malavé D. Estudio comparativo de la eficacia analgésica entre el Cloxinato de Lisina y el Ibuprofeno para el dolor post-operatorio de la extracción de terceros molares retenidos.

Tesis de grado Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela, Caracas. Noviembre 2003.

35. Mumford J. M. Toothache and Oral Pain. 2a Ed. En: Malavé D. Estudio comparativo de la eficacia analgésica entre el Cloxinato de Lisina y el Ibuprofeno para el dolor post-operatorio de la extracción de terceros molares retenidos. Tesis de grado Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela, Caracas. Noviembre 2003.
36. Clifford J, W. Pain. Science 2000; 288: 1.765-1.768/1.769-1.772.
37. Craig DS. Efectos del dolor Anesth Analg. 1981; 60:46.
38. Cousins M, Power 1. In: Wall PD, Melzack R, eds. Textbook of Pain. 4th ed; 1999:447-491. ..
39. Sowler DS, Geis GS. In: Cousins MJ, Phillips GD, eds. Acute Pain Management; 1986:187-236.
40. Modig J. Efectos del dolor agudo en la circulación periférica. Acta Anaesth Scand. 1980; 24:305-309.
41. Modig J. Anesth Analg. 1983; 62:174-180
42. Nimmo WS. Sr J Anaesth. 1984.56:29-37.
43. Guyton A. Anatomía y fisiología del sistema nervioso. Madrid. Médica Panamericana. 2a ed. 1994. En: McDonald J. Diagnóstico de dolor de cabeza y cuello de origen no odontogénico. Caracas UCV 2000.
44. Guyton A. Fisiología y fisiopatología. Atlampa. McGraw Hill Interamericana. 5a ed. 1992. En: McDonald J. Diagnóstico de dolor de cabeza y cuello de origen no odontogénico. Caracas UCV 2000.
45. Drucker W, J Trauma. 1996; 40(3):8116-122.
46. Jorgensen L. Sr J Anaesth. 1991 ;66:8-12
47. Eisenach JC. Anesthesiology. 1988; 68: 444-448.
48. Harrison DM. Efectos sistémicos del dolor agudo. Anesthesiology. 1988; 68: 454-457.

49. Miaskowski C. Ventajas del manejo eficaz del dolor. *Pain*. 1999;80:23-29.
50. Finley RJ. *Pain*. 1984;2:S397
51. Eberhard F, M. Y MORA D, X. Manejo del dolor en el paciente pediátrico. *Rev. chil. pediatr.*, mayo 2004, vo1.75, no.3, p.277-279.
52. *Jt Comm Perspect*. 1999; 19(5):6-8.
53. Sklar DP. *Ann Emerg Med*. 1996;27: 412-413
54. American Pain Society Quality Improvement Committee. *JAMA* 1995; 1847-1880.
55. Garzón S.: Medición y valoración del dolor. Sistemas de inteligencia de Aplicación' en el dolor. En Vilorio M., Arias M., eds.: Estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico. 2a Ed. 1995 (43-67).
56. David A Y Cubillos L.: Consideraciones especiales sobre dolor bucofacial. *Clin Odont Norte Am*.1991. En: Malavé D. Estudio comparativo de la eficacia analgésica entre el Cloxinato de Lisina y el Ibuprofeno para el dolor post-operatorio de la extracción de terceros molares retenidos. Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela, Caracas. Noviembre 2003.
57. Bailarín M., Sala J. El empleo racional de los analgésicos. *MediCina integral* 1995 Nov; 26 (8): 376-397.
58. Friction J., Hathaway K. Understanding pain: a multidimensional personal experience. En Friction J., Kroening R., Hathaway K., eds. *TMJ and craniofacial pain. Diagnosis and management*. St. Louis. Ishiyaku EuroAmérica. 1988: 11-19.
59. Loeser J. Melzack R. Pain: an overview. *Lancet* 1999 May; 353: 1607-' 1609. En: McDonald J. Diagnóstico de dolor de cabeza y cuello de origen no odontogénico. Caracas UCV 2000.
60. Guevara L., De Lilie F. Medicina del dolor y Paliativa. Edil. Corporativa intermedia S.A. Mexico. En: Malavé D. Estudio comparativo de la eficacia analgésica entre el Cloxinato de Lisina y el Ibuprofeno para el dolor post-operatorio de la extracción de terceros molares retenidos. Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela, Caracas. Noviembre 2003.

61. Howard F. y Martin J.: Dolor. En: Braunwald E., Fauci A., Kasper D., eds: Harrison Principios de Medicina Interna. Edil. McGraw Hill 15a ed., Vol 1.2002 (69-74).
62. Rathmell JP. Katz JA. In: Benzon H, et al, eds. Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia; 1999:288-294.
63. Burns JW. Anaesthesia. Pharmacology Clinical. 1989; 44:2-6.
64. Preble L, Sinatra R. In: Sinatra RS, et al, eds. Acute Pain Mechanisms and Management. St. Louis: Mosby-Year Book; 1992:140-150.
65. Kittelberg K., Le Bel A. y Borsook D.: Valoración del dolor. En Kanner R., eds: Secretos del tratamiento del dolor. Edil. McGraw Hill Interamericana. 1998 (26-43).
66. Meyer R. Y Cambell J.: Peripheral Neural Mechanism of Nociception. En: Malavé D. Estudio comparativo de la eficacia analgésica entre el Cloxinato de Lisina y el Ibuprofeno para el dolor post-operatorio de la extracción de terceros molares retenidos. Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela, Caracas. Noviembre 2003.
67. Wall PD, The prevention of postoperative pain. Pain 1998; 33: 289 - 290.
68. Woolf CJ. Central mechanisms of acute pain. Bond MR, et al, editores. Proceedings of the VI World Congress on Pain. Amsterdam: Elsevier; 1991.p.25-34.
69. Aponte G. Analgesia preventiva. Un reto al dolor. Revista Venezolana de Anestesiología 1999; 4(1):S74 - S78.
70. Dahl JB. The status of pre-emptive analgesia. Curr. Opinion in anaesth 1995; 8:323-330.
71. Bovill JG. Farmacología y acciones clínicas de los AINEs COX-2 selectivos. (en línea) Septiembre 2002 (Fecha de acceso 06 de noviembre de 2004). WWW. medens. com/ encuentro/ temas/ aines_cox2_default.Htm
72. Cambell W. y Halushka P.: Eicosanoides. Autacoides derivados de lípidos. En: Hardman J., Limbird L., Goodman G.a., eds: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 2a Ed. 1996 (643-657).

73. Insel P.: Analgésicos- Antipiréticos y Antiinflamatorios, y fármacos Antigotosos. En Hardman J., Limbird L., Molinoff P., Ruddon R, Goodman G. A., eds: Las bases farmacológicas de la Terapéutica. 2a Ed. 1996 (661-687).
74. Collins T.: Inflamación Aguda y Crónica. En: Contran R., Kumar V., Collins., eds: Patología Estructural Funcional. 6a Ed. Edit McGraw - Hill Interamericana. 2000 (74 -77).
75. Cashman J., McAnulty G. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Perisurgical Pain Management: Mechanisms of Action and Rationale for Optimum Use. *Drugs* 49 (1): 51-70 1995.
76. Campos H., Hernández L. A. Uso racional de los Aines. Edit Disinlimed, C.A. Hospital Universitario 1991 (43-167).
77. Blanca M., Canto G., Fernández J., García R, Juste J., López S., et al. Reacciones adversas a fármacos con base inmunológica. Una visión a largo plazo. *Alergol Immunol Clin*, 1997 Oct 12 (5): 283-286.
78. Pérez R, López M., Graw I.: Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs). Consideraciones para su uso estomatológico. *Rev Cubana Estomatol* 39 (2) 2002.
79. Grupo de Estudio Internacional de la COX-2. *J Rheumatol*. 1998 ; 25: 2298-2303.
80. Hawkey CJ, et al. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353.
81. Garavito RM. The three-dimensional structure of cyclooxygenases. In: Vane J, Botting R, eds. *Improved Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Cox-2 Enzyme Inhibitors*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1996: 29-43.
82. Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK, et al. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by antiinflammatory agents. *Nature*. 1996; 644-648.
83. Needleman P, Isakson PC. Selective inhibition of cyclooxygenase 2. *Science Med*. 1998; Jan / Feb: 26-35.
84. Dubois RN. *FASEB J*. 1998; 12: 1063-1073.

85. Sivanto M., Rosenfeld N.: Tratamiento del dolor (3ra.parte). Revista de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires. Consultada 06/11/04. www.drwebsa.com.ar/smiba/med_interna/vol02l07_02.htm.
86. Finn W. COX-2 inhibitor Symposium. Second Latin American Congress on Acute Renal Failure, Rio de Janeiro, May 2000.
87. Garcia, R Inhibidores de la Cox-2 y función renal. Rev. méd. Chile, oct. 2000, vol.128, Nº 10, p.1177-1178.
88. García M. Manejo del paciente Asmático con Intolerancia a AINEs (serie online). En: Malavé D. Estudio comparativo de la eficacia analgésica entre el Cloxinato de Lisina y el Ibuprofeno para el dolor post-operatorio de la extracción de terceros molares retenidos. Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela, Caracas. Noviembre 2003.
89. Salazar E, Orellana A y Pimentel Eva. Inhibidores específicos de COX-2: Riesgo para el paciente cardíopata? Página de la cátedra de farmacología y terapéutica odontológica. Facultad de Odontología UCV. 2004.
90. Bextra Online. Chemistry, Ingredients - Valdecoxib. Consultado el 06/11/04. www.rxlist.com/cgi/generic/bextra.htm. 3 Nov 2004.
91. Abello.dic.uchile. Pfizer.01/04/2003. Consultado 06/10/04.
92. Woolf CJ. Alodinia. Drugs 2001; 61 (8): 1133-1141
93. J Med Chem 2000; 43: 1661-3.
94. Datos en Archivo 2003, Consultado 07 / 11/ 04 www.farmaciacorporation.com.
95. Daniels S. E. Eficacia analgésica de Valdecoxib en la cirugía oral. ASCPT; 2000 Mar; Los Angeles (CA)
96. Datos en archivos. Consultado 07/11/04. www.farmaciasa.com
97. Fricke J, Varkalis J, Zwillich S, Adler R, Forester E, Recker D and Verburg. Valdecoxib es más eficaz que Rofecoxib en el alivio del dolor asociado con la cirugía oral. American Journal of Therapeutics 2002; 9: 89-97.
98. Karim A. Estudio Farmacocinético de Parecoxib Intramuscular en Sujetos adultos sanos. The Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 41, No. 10, October 2001 pp1111-1119

99. Stephen E. Daniels, DO. Eficacia analgesica de Valdecoxib Vs. Oxicodone/ Acetaminofen después de la cirugía oral. Clinical Therapeutics July 2001 Volume 23 Number 7, 1018-1031.
100. P. Desjardins. El Inhibidor Específico (inyectable) de la Ciclooxygenasa-2 Parecoxib Sódico. Tiene Eficacia Analgésica cuando es administrado Preoperatoriamente. Anesth Analg 2001; 93:721-7
101. R. Noveck .Clin Drug Invest 2001: 21 (7) 465-476.
102. S. Harris. Evaluación de la Seguridad Gastrointestinal de Parecoxib Sódico, un nuevo Inhibidor Específico Parenteral de la Ciclooxygenasa-2 con Ketorolac, Naproxeno y Placebo Clinical Therapeutics June 2001; 23 (9): 1422-28.
103. Malmstrom K. Comparision of rofecoxib and celecoxib two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain. Clin Ther 1999; 282: 1921 – 8.
104. Cooper SA, A model to evaluate mild analgesics in oral surgery outpatients. Clin Ther 1997; 19: 507-19.
105. World Medical Association. Ethical principles for medical research involving human subjects. Disponible en [www. Wma.net/e/ policy/17-c_e.html](http://www.Wma.net/e/ policy/17-c_e.html). Acceso: Marzo 26, 2002.
106. Millar RG. Survival análisis. New Cork: Wiley; 1981: 74-5. En: Stephen E. et al. La eficacia analgésica de Valdecoxib frente a oxicodona/ acetaminofen luego de cirugía oral. Clinical Therapeutics Mayo 2002 Volumen 133, 611-621.
107. Simon R. Lee Y. Non parametric confidence limits for survival probabilities and median survival time. Cancer Treat Rep 1982; 66:37-42. En: Stephen E. et al. La eficacia analgésica de Valdecoxib frente a oxicodona/ acetaminofen luego de cirugía oral. Clinical Therapeutics Mayo 2002 Volumen 133, 611-621.
108. Stephen E. La eficacia analgésica de Valdecoxib frente a oxicodona/ acetaminofen luego de cirugía oral. Clinical Therapeutics Mayo 2002 Volumen 133, 611-621.

109. Slavkin H. Uso adecuado de antibióticos en odontología. Quintessence 1999 Volumen 12, Número 3, 54.
110. Kupfer SR. Prevention of dry socket with clindamycin. PudMed Services Journals Database. Consultado en Diciembre 2003.
111. Intercon. Vademécum farmacológico venezolano. 11^a Edición. Edi Garani, C.A. 2004.
112. Hernández N. Analgesia preventiva con Ketorolac trometamina vs. Ibuprofeno en cirugía de terceros molares retenidos estudio comparativo. Trabajo especial de grado UCV. Facultad de Odontología. Noviembre 2001.

Anexo N° 1

Consentimiento escrito del Paciente

Yo, _____, CI _____, y (en caso de ser menor de edad) mi representante _____, CI _____, de parentesco _____, Domiciliado(s) en _____, N° de Teléf. _____, certifico que he decidido participar voluntariamente en el siguiente estudio clínico:

ESTUDIO COMPARATIVO DE TRES ESQUEMAS TERAPEUTICOS DE VALDECOXIB COMO ANALGESICO EN LA ODONTECTOMIA DEL TERCER MOLAR.

He (mos) sido informado (s) que el objetivo de esta investigación es comparar los beneficios de la administración previa (a la extracción de cordales) del medicamento para aliviar el dolor con respecto a la indicación de tomar el medicamento posterior a la cirugía de cordales. Conozco que la cirugía se llevará a cabo en el Servicio de Cirugía Bucomaxilofacial del Hospital Dr. Domingo Luciani o en la Fundación Hospital Ortopédico Infantil o en Sala clínica de Post-grado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela., Caracas Venezuela, de acuerdo con los procedimientos quirúrgicos de dichos servicios.

Para ello se me explicó que una vez certificada la necesidad de la extracción de los terceros molares a través del examen odontológico (clínico y radiográfico), será realizada la cirugía de ellos y se me administrará Valdecobix o un placebo (dependiendo del grupo de muestra en que me encuentre) previo a la cirugía y Valdecobix posterior a la cirugía. Regresaré a las 48 horas al primer control, luego a las 72 horas y por último a los 7 días para evaluación postoperatoria. Entiendo perfectamente que un **placebo** es una sustancia inocua sin efecto farmacológico.

Asimismo he entendido los cuidados postoperatorios que debo tener y los medicamentos que debo tomar, de acuerdo con lo establecido en las indicaciones postoperatorias de la cirugía de los terceros molares.

Certifico que he acordado cooperar con el Odontólogo, sin embargo conozco mi derecho de participar o no en esta investigación e igualmente de retirarme 'del estudio' en cualquier momento. El Odontólogo me ha garantizado que en caso de retirarme de esto no repercutirá en mi tratamiento. También se me ha explicado que se me brindará asistencia intra y postoperatoria durante la investigación.

Se me informó que ningún dato o resultado que me identifique personalmente podrá ser divulgado por ningún medio oral, escrito o electrónico ya que los mismos serán utilizados de manera estrictamente confidencial.

Firma del paciente / representante.

Firma del Investigador

Caracas, ____ de ____ de 2004

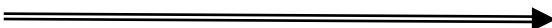
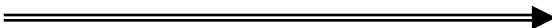
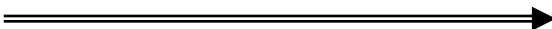
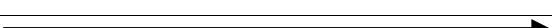
Anexo 2

CUESTIONARIO:

Fecha de la intervención: _____ Iniciales: _____ Sexo: _____ Edad: _____

a.- Después de la cirugía: ¿Hubo dolor? Si _____ No _____

b.- En caso de ser Positiva la respuesta anterior, conteste el siguiente cuadro:

Episodio de dolor	Fecha y hora del episodio de dolor	Señale con una "X", sobre la línea superior la intensidad de su dolor, antes de tomar el medicamento:	Hora de alivio
1		 (No dolor) (Mucho dolor)	
2		 (No dolor) (Mucho dolor)	
3		 (No-dolor) (Mucho dolor)	
4		 (No dolor) (Mucho dolor)	
5		 (No-dolor) (Mucho dolor)	
6		 (No-dolor) (Mucho dolor)	
7		 (No-dolor) (Mucho dolor)	
8		 (No-dolor) (Mucho dolor)	
9		 (No-dolor) (Mucho dolor)	
10		 (No-dolor) (Mucho dolor)	
11		 (No-dolor) (Mucho dolor)	
12		 (No-dolor) (Mucho dolor)	

c.- Momento de desaparición completa del dolor (Día y hora): _____

d.- ¿Ha tenido alguna reacción desfavorable al medicamento? Si _____ No _____

k.- En caso de ser positivo, ¿Qué tipo de reacción? _____

Anexo 3

Cuestionario de evaluación inmediata post-cirugía:

- Cantidad de anestésico durante el acto operatorio: (N° de cartuchos): _____
- Tiene dolor en este momento: Si _____ No _____
- En caso de ser positiva la respuesta anterior, indique el grado de dolor en la siguiente escala:

_____→
(Sin dolor) (dolor insoportable)

Evaluación a las 48 horas:

- Tiene dolor en este momento: Si _____ No _____
- En caso de ser positiva la respuesta anterior, indique el grado de dolor en la siguiente escala:

_____→
(Sin dolor) (dolor insoportable)

- Se observan signos de infección: S ____ No ____ (evaluado por el cirujano bucal)
- En caso de ser positiva la respuesta anterior, indique cuales signos observa:
- ¿Ha cumplido con el tratamiento? Si _____ No _____
- En caso de ser negativa la respuesta anterior indique el porque:
- ¿Algún medicamento le produjo alguna reacción desfavorable? Si ____ No ____
- En caso de ser positiva la respuesta anterior indique que tipo de reacción:
- ¿Estuvo satisfecho con la eficacia del tratamiento para el dolor? Si _____ No _____

Evaluación a las 72 horas:

- Tiene dolor en este momento: Si _____ No _____
- En caso de ser positiva la respuesta anterior, indique el grado de dolor en la siguiente escala:

_____→
(Sin dolor) (dolor insoportable)

- Se observan signos de infección: S ____ No ____ (evaluado por el cirujano bucal)
- En caso de ser positiva la respuesta anterior, indique cuales signos observa:
- ¿Ha cumplido con el tratamiento? Si _____ No _____
- En caso de ser negativa la respuesta anterior indique el porque:
- ¿Algún medicamento le produjo alguna reacción desfavorable? Si ____ No ____
- En caso de ser positiva la respuesta anterior indique que tipo de reacción:
- ¿Estuvo satisfecho con la eficacia del tratamiento para el dolor? Si _____ No _____

Evaluación a los 7 días:

- Tiene dolor en este momento: Si _____ No _____
- En caso de ser positiva la respuesta anterior, indique el grado de dolor en la siguiente escala:

_____→
(Sin dolor) (dolor insoportable)

- Se observan signos de infección: S ____ No ____ (evaluado por el cirujano bucal)
- En caso de ser positiva la respuesta anterior, indique cuales signos observa:
- ¿Ha cumplido con el tratamiento? Si _____ No _____
- En caso de ser negativa la respuesta anterior indique el porque:
- ¿Algún medicamento le produjo alguna reacción desfavorable? Si ____ No ____
- En caso de ser positiva la respuesta anterior indique que tipo de reacción:
- ¿Estuvo satisfecho con la eficacia del tratamiento para el dolor? Si _____ No _____