

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
POSTGRADO DE CIRUGÍA BUCAL

ESTUDIO CONTROLADO SOBRE EL EFECTO DE LA  
BENCIDAMINA vs. EI DICLOFENAC SODICO EN EL  
TRATAMIENTO DE LA INFLAMACIÓN POSTERIOR A LA  
ODONTECTOMIA DEL TERCER MOLAR

Trabajo Especial presentado ante la ilustre  
Universidad Central de Venezuela por el  
Odontólogo Alexis Ghanem Ayoubi para  
optar al título de Especialista en Cirugía Bucal.

Caracas, Noviembre 2002

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
POSTGRADO DE CIRUGÍA BUCAL

ESTUDIO CONTROLADO SOBRE EL EFECTO DE LA  
BENCIDAMINA vs. EI DICLOFENAC SODICO EN EL  
TRATAMIENTO DE LA INFLAMACIÓN POSTERIOR A LA  
ODONTECTOMIA DEL TERCER MOLAR

Autor: Od. Alexis Ghanem Ayoubi

Tutor: Prof. Raúl Garcia-Arocha

Tutor: Prof. Ana Lorena Solorzano

Caracas, Noviembre 2002



## DEDICATORIA

A Dios Todopoderoso, por estar siempre a mi lado

A mis padres por haberme dado la vida.

A Marianella esposa, amiga y compañera inseparable en los momentos más difíciles.

A mis hermanos por su paciencia y ayuda incondicional

A Alberto Pérez N. amigo, hermano por siempre sin tu ayuda no lo hubiese logrado.

## AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Raúl García- Arocha (h), Profesor, Padrino y amigo por su propuesta en la realización de este trabajo, su ayuda y guía constante.

Al Prof. Alberto Seijas por haberme guiado primero como maestro y luego como amigo en el árduo camino de la Cirugía Bucal.

A la Profesora. Tania Navarro Cirujano Bucal por su sabia paciencia, mis respetos.

A los Dres. Yaira Mathison y Raúl Cardona por haberme cedido su trayectoria y experiencia en la realización de esta investigación.

A mis compañeros de Postgrado, tanto de primero como de Segundo año, en especial a José A. Cedeño, con quienes compartí durante este tiempo y de quienes aprendí el significado de la lucha y la solidaridad.

A todos aquellos pacientes sin los cuales hubiera sido imposible

la realización de este trabajo.

A laboratorios Elmor S.A. por toda la colaboración prestada

## LISTA DE CONTENIDOS

	Página
I. Introducción	1
II. Revisión de la literatura	4
1. Inflamación	4
1.1 Definición de la inflamación	4
1.2 Reseña histórica de la Inflamación	8
1.3 Causas de la Inflamación	11
1.4 Clasificación de la Inflamación	12
1.5 Características de la Inflamación Aguda	13
1.6 Células que intervienen en el proceso inflamatorio	14
1.7 Alteraciones Vasculares	16
1.8 Incremento de la permeabilidad vascular	17
1.9 Respuesta Celular	20
1.9.1 Marginación y rodamiento	20
1.9.2 Adhesión	21
1.9.2.1 Selectinas	23
1.9.2.2 Inmunoglobulinas	25
1.9.2.2.1 VCAM-1	25
1.9.2.2.2 ICAM-1	26
1.9.3 Transmigración	28
1.9.4 Quimiotaxis y actividad leucocitaria	29
1.10 Mediadores químicos de la Inflamación	29
1.10.1 Mediadores de origen Plasmático	30
1.10.1.1. Sistema de Complemento	31
1.10.1.2. Sistema de las Cininas	33
1.10.1.3. Sistema de coagulación	35
1.10.2 Mediadores de origen celular	38

1.10.2.1	Preformados	38
1.10.2.1.1.	Histamina	38
1.10.2.1.2.	Serotonina.	39
1.10.2.1.3.	Enzimas lisosomales	39
1.10.2.2	Sintetizados de novo	41
1.10.2.2.1	Derivados del Ácido araquidónico	41
1.10.2.2.2	Factor activador de plaquetas	45
1.10.2.2.3	Citocinas	48
1.10.2.2.3.1	Interleucina-1	50
1.10.2.2.3.2	Factor de necrosis tumoral	50
1.10.2.2.4	Oxido Nítrico	52
1.10.2.2.5	Radicales libres derivados del oxígeno	53
1.10.2.2.6	Otros mediadores	54
2.	Bencidamina	55
2.1	Mecanismo de acción	55
2.2	Farmacodinamia	59
2.3	Farmacocinética	59
2.4	Efectos Secundarios	61
3.	Diclofenac sódico	63
3.1	Mecanismo de acción	63
3.2	Farmacodinamia	63
3.3	Farmacocinética	64
3.4	Uso terapéutico	66
3.5	Efectos Secundarios	68



3.6 Interacciones medicamentosas	70
III. Objetivos	71
IV. Materiales y Métodos	73
V. Resultados	85
VI. Discusión	103
VII. Conclusiones.	108
VIII. Referencias	109
IX. Anexos	119

## LISTA DE GRAFICOS

	Página
GRAFICO 1 Distribución por sexo de ambos grupos.	85
GRAFICO 2 Edad promedio de ambos grupos.	86
GRAFICO 3 Pacientes seleccionados y pacientes con efectos adversos.	87
GRAFICO 4 Distancia promedio desde el ángulo externo del ojo hasta el punto gonion, comparando los grupos A y B en los distintos controles (0, 48 y 72 horas).	88
GRAFICO 5 Distancia promedio desde el tragus de la oreja hasta el ala de la nariz, comparando los grupos A y B en los distintos controles (0, 48 y 72 horas).	90
GRAFICO 6 Temperatura promedio del oído, comparando los grupos A y B en los distintos controles (0, 48 y 72 horas).	91
GRAFICO 7 Temperatura promedio de la boca, comparando los grupos A y B en los distintos controles (0, 48 y 72 horas).	92
GRAFICO 8 Comparación entre los promedios de la temperatura del oído y la temperatura	93

bucal a las 0 horas.	
GRAFICO 9 Comparación entre los promedios de la temperatura del oído y la temperatura bucal a las 48 horas.	94
GRAFICO 10 Comparación entre los promedios de la temperatura del oído y la temperatura bucal a las 72 horas.	94
GRAFICO 11 Apertura bucal promedio comparando los grupos A y B en los distintos controles (0, 48 y 72 horas).	96
GRAFICO 12 Area inflamada derecha comparando los grupos A y B en los distintos controles.	97
GRAFICO 13 Area inflamada izquierda comparando los grupos A y B en los distintos controles.	98

## LISTA DE TABLAS

	Página
TABLA 1 Método de la asignación del tratamiento.	77
TABLA 2 Distancia promedio desde el ángulo externo del ojo hasta el punto gonion, comparando los grupos A y B en los distintos controles (0, 48 y 72 horas).	88
TABLA 3 Distancia promedio desde el tragus de la oreja hasta el ala de la nariz, comparando los grupos A y B en los distintos controles (0, 48 y 72 horas).	89
TABLA 4 Temperatura promedio del oído, comparando los grupos A y B en los distintos controles (0, 48 y 72 horas).	91
TABLA 5 Temperatura promedio de la boca, comparando los grupos A y B en los distintos controles (0, 48 y 72 horas).	92
TABLA 6 Comparación entre los promedios de la temperatura bucal y la temperatura del oído.	93
TABLA 7 Apertura bucal promedio, comparando los grupos A y B en los distintos controles (0, 48 y 72horas).	95

TABLA 8 Area inflamada derecha comparando los grupos A y B en los distintos controles.	97
TABLA 9 Area inflamada izquierda comparando los grupos A y B en los distintos controles	98

## LISTA DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1. Esquema de las vías de activación del sistema del complemento.	33
FIGURA 2. Mecanismo de la coagulación	37
FIGURA 3. Metabolitos del ácido araquidónico.	42
FIGURA 4. Derivados de la vía de la lipoxigenasa y acciones inflamatorias.	44
FIGURA 5. Efectos principales de la interleucina-1 y del factor de necrosis tumoral en la inflamación. Tomado de Robbins. Patología Estructura y Funcional. 2000.	45
FIGURA 6. Efectos principales de la interleucina-1 y del factor de necrosis tumoral en la inflamación. Tomado de Robbins. Patología Estructura y Funcional. 2000.	51
FIGURA 7. Fotografías de una paciente del grupo bencidamina con sus tres controles.	100
FIGURA 8. Fotografías de una paciente del grupo diclofenac sódico con sus tres controles.	101

## RESUMEN

El propósito de esta investigación es evaluar de forma comparativa el efecto de la bencidamina y del diclofenac sódico administrados por vía oral sobre la inflamación que se presenta posterior a la extracción del tercer molar a través de un método efectivo. Se realizó un estudio doble ciego en el cual se emplearon dos grupos experimentales a uno se le administró bencidamina y al otro se le administró el diclofenac sódico. A los pacientes se les realizaron las siguientes evaluaciones: distancia ángulo externo del ojo - punto gonion, distancia tragus de la oreja - ala de la nariz, temperatura bucal y temperatura de oído. Al ser comparados los grupos de tratamiento, no se observaron diferencias en estas variables. De igual forma los pacientes fueron fotografiados con cámara digital empleando un cefalostato para garantizar la exacta posición. La evaluación fotográfica contempló el edema extraoral, por lo que se desarrollo una base de datos computarizada que permitió determinar el área de superficie de la inflamación. Los resultados finales dieron que ambos medicamentos, tanto la bencidamina como el diclofenac sódico presentan un efecto antiinflamatorio similar cuando son utilizados posterior a la odontectomía del tercer molar.

## I. INTRODUCCION

Cuando se lesiona un tejido ya sea por la acción de las bacterias, un traumatismo, sustancias químicas, el calor u otros factores, el tejido lesionado libera múltiples sustancias que provocan cambios. Todo este complejo de cambios tisulares se denomina inflamación.

La inflamación es una reacción compleja del cuerpo expresando respuesta al daño de sus células y del tejido vascularizado. Si no existiera el mecanismo de la inflamación las infecciones se propagarían en forma incontrolada, las heridas no sanarían nunca y los tejidos lesionados presentarían lesiones de forma permanente.

Los cinco síntomas básicos de la inflamación son: rubor, edema, calor, dolor y pérdida de la función los cuales son conocidos desde la antigua Grecia y era Romana. Estos signos son debidos a la extravasación de plasma y a la infiltración de leucocitos en el sitio de la inflamación. Los primeros investigadores consideraban tal respuesta un sistema primario de defensa del huésped. Desde este punto de vista la inflamación constituye la reacción clave de la respuesta inmunológica natural



(innata) pero de hecho el proceso inflamatorio es más que eso, puesto que puede producir efectos no deseados como el shock anafiláctico

En el campo de la Odontología, la inflamación puede presentarse por acción de irritantes locales como prótesis defectuosas, infecciones o de manera secundaria a diversos procedimientos odontológicos como cirugías, tartrectomías entre otros. Entre los mecanismos traumáticos se destacan los derivados de procedimientos instrumentales o quirúrgicos, como ocurre con la extracción de los terceros molares.

Esta es la razón por la cual en el mercado existe una gran variedad de medicamentos que son utilizados para el control de los procesos inflamatorios cuyo efecto ideal es el de evitar una respuesta edematosa exagerada controlando sus secuelas nocivas.

Varios han sido los métodos desarrollados para evaluar la inflamación sin embargo muchos de ellos no han sido lo suficientemente efectivos.

La presente investigación se vio enfocada en la necesidad de

evaluar la eficacia de la bencidamina como agente antiinflamatorio en procedimientos de cirugía bucal frente a otra droga ampliamente utilizada como el diclofenac sódico. Para ello se desarrolló una metodología completamente cuantitativa a través de un programa computarizado que nos permitiera medir la inflamación de la manera más exacta posible

La bencidamina (BCD) en el área de cirugía bucal ha sido estudiada por su uso antiinflamatorio posterior a la extracción del tercer molar, sin embargo era necesario evaluar un producto que tiene varios años en el mercado nacional, el cual no ha sido evaluado en el país con otro medicamento antiinflamatorio en cirugía de los terceros molares.

El diclofenac sódico es una droga antiinflamatoria no esteroidea derivado del grupo de los ácidos fenilacéticos. Cuando se suministra por vía oral se absorbe rápidamente y de manera completa. Esta droga presenta actividad antiinflamatoria, antipirética, analgésica e inhibe la agregación plaquetaria.

## II. REVISION DE LA LITERATURA

### 1. INFLAMACION

#### 1.1 DEFINICION DE INFLAMACION

Ebert <sup>(1)</sup> la define como un proceso en el cual comienza posteriormente a una injuria subletal al tejido y termina con la completa curación. <sup>(1)</sup>

Marulanda <sup>(2)</sup> considera la estructura básica de la inflamación, como una secuencia de eventos lógica y coherente para lograr tres propósitos: coagulación, cicatrización y muerte de invasores extraños. <sup>(2)</sup>

Burdon-Sanderson <sup>(1)</sup>, define la inflamación como el proceso que es la sucesión de cambios que ocurren en el tejido vivo cuando es injuriado, cuando la injuria no es de tal grado, que desde el comienzo destruye su estructura y vitalidad. <sup>(1)</sup>

Según Robbins <sup>(3,4)</sup> la inflamación es la reacción del cuerpo a la invasión por un agente infeccioso, al estímulo de un antígeno o un daño apenas físico, químico o traumático. El mecanismo por

el cual se activa la respuesta corporal a cualquier lesión es extremadamente sensible. <sup>(3,4)</sup>

Son respuestas del daño tisular que podrían normalmente no ser consideradas como lesión, por ejemplo cuando la piel se frota ligeramente o si una cierta presión se aplica a un tejido. <sup>(5)</sup>

Además el cuerpo tiene la capacidad de responder a lesiones de menor importancia tales como contusiones, rasguños, cortes y abrasiones, así como a lesiones importantes tales como quemaduras severas y amputación de miembros. <sup>(5)</sup>

Dependiendo de la severidad del daño del tejido como resultado de una lesión, la integridad de la piel o superficies internas pueden ser alcanzadas, dañadas y subsecuentemente avanzar al tejido conjuntivo y músculo y de igual forma puede ocurrir hacia los vasos sanguíneos. <sup>(5)</sup>

En esta situación la infección puede frecuentemente aparecer porque la barrera normal de entrada de los organismos dañados o afectados ha sido rota. <sup>(5)</sup>

Es obviamente importante de que el cuerpo pueda responder

a la herida sanando y reparando el tejido dañado así como también por la eliminación de agentes infecciosos y toxinas que puedan haber penetrado la herida. <sup>(5)</sup>

Es también importante que la respuesta apropiada al daño y a la infección del tejido pueda ser hecha. No es común que todas las defensas del cuerpo entren en acción para reparar un pequeño rasguño y uno no puede esperar que un mecanismo individual como la respuesta inflamatoria pueda ser capaz de tratar de reparar la pérdida repentina de un miembro o una infección mayor. La reacción inflamatoria es filogenéticamente y ontogenéticamente el más antiguo de los mecanismos de defensa. Las células del sistema inmune se distribuyen extensamente a través del cuerpo, pero si ocurre una infección o un daño del tejido es necesario concentrarlas a ellas y a sus productos en el sitio del daño. <sup>(5)</sup>

Tres acontecimientos importantes ocurren durante la respuesta inflamatoria:

- 1- Un aumento del suministro de sangre al tejido dañado. Esto se realiza por la vasodilatación. El tejido inflamado pareciera contener un gran número de vasos.

2- Aumento de la permeabilidad capilar causada por la contracción de las células endoteliales. Esto permite que moléculas más largas de lo normal se escapen de los capilares y así de este modo permitir que los mediadores solubles de inmunidad puedan alcanzar los sitios de inflamación.

3- Migración de los leucocitos fuera de los capilares dentro del tejido circundante. En las etapas tempranas de la inflamación prevalecen particularmente los neutrófilos pero más tarde los monocitos y linfocitos también migran hacia el sitio de la infección. <sup>(1,3,4,5)</sup>

Tizard <sup>(6)</sup> refiere que la reacción inflamatoria suministra un medio a través del cual los factores de defensa como: inmunoglobulinas, complemento y células fagocíticas, pueden tener entrada directa a los sitios de invasión microbiana de lesión tisular. De igual forma las células que intervienen en la respuesta inflamatoria deben adherirse al endotelio con la participación de diferentes factores interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y  $\beta$ , interferón gamma. Las plaquetas de igual forma se adhieren al endotelio vascular y liberan factores vasoactivos entre ellos la histamina. En respuesta a la

hemoconcentración los glóbulos rojos se agrupan formando un trombo ayudado esto por la actividad procoagulante y de trombosis que presentan algunos de los factores ya mencionados.

En la lesión la liberación de mediadores químicos, debido a la activación de monocitos y leucocitos polimorfonucleares estaría involucrada en el daño tisular. En estas células inflamatorias se producen también radicales libres que son las especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno los cuales son capaces de existir independientemente y de actuar como mediadores en diferentes sistemas fisiológicos. <sup>(7,8)</sup>

## 1.2 RESEÑA HISTORICA DE LA INFLAMACIÓN

La inflamación ha sido estudiada desde tiempos remotos. Hipócrates y su escuela hicieron una buena observación en inflamación de las partes externas y su término erisipela, literalmente, enrojecimiento de la piel, ha durado hasta estos días como la descripción de cierta infección de la piel caracterizada por la extensión de un área roja. <sup>(1)</sup>

El término edema, también originado en la antigua Grecia

persiste con su mismo significado actualmente. <sup>(1)</sup>

La doctrina de los cuatro signos cardinales de la inflamación, enrojecimiento, tumor en el sentido de bulto (edema), calor, y dolor fue anunciada por Cornelio Celsius, alrededor del 30 a. de C. Al 38 d. de C. Posteriormente Galeno (130-200 d. de C.) que fue la primera persona que escribió extensivamente sobre la inflamación, y agregó el quinto signo, “functio laesa” (alteración de la función); años más tarde John Hunter <sup>(1)</sup> también llamó la atención sobre la pérdida de la función. De igual forma Hunter remarcó lo que hoy se considera un hecho aparente: de que la inflamación no es una enfermedad, sino una reacción inespecífica que tiene un efecto “saludable” sobre el huésped.

(1,3,4)

Boerhaave <sup>(1,3)</sup>, holandés, puso énfasis en los cambios de estado de los vasos sanguíneos en la inflamación.

Virchow <sup>(3)</sup> estableció la doctrina de “Patología celular”, fundamental para el reconocimiento de que todas las entidades nosológicas deben originarse en células enfermas. Fue un discípulo suyo Cohnheim <sup>(3)</sup> quien brindó una de las primeras descripciones microscópicas del proceso inflamatorio y llamó la



atención sobre la migración de corpúsculos blancos desde los vasos sanguíneos, observó “in vivo” vasos sanguíneos dañados en membranas delgadas transparentes, como mesenterio y en la lengua de la rana. Al advertir la vasodilatación inicial y los cambios del flujo sanguíneo. Cohnheim compartió con Samuel la visión de que el principal rasgo de reacción era el edema posterior dependiente del aumento de la permeabilidad vascular y la migración leucocitaria característica, e hizo una descripción detallada que difícilmente puede mejorarse. <sup>(3)</sup>

Metchnikoff <sup>(3)</sup>, científico y biólogo ruso que trabajo en Odessa en su juventud y en cuyos principales trabajos efectuados en el Instituto Pasteur de Paris, enfatizó el papel de la fagocitosis como fenómeno central . Describió de que el objetivo de la inflamación era atraer células fagocitarias a la zona lesionada para que englobaran a la bacteria invasora. Metchnikoff contradijo la teoría relevante en su tiempo que refería que el objetivo de la inflamación era el de hacer llegar a la zona de lesión componentes séricos cuya función sería la de neutralizar a los agentes infecciosos. Sin embargo poco tiempo después quedo establecido que tanto los componentes celulares (fagocitos) como los componentes séricos (anticuerpos) eran necesarios para la defensa frente a los microorganismos. <sup>(3)</sup>

Behring y Kitasato <sup>(1)</sup> consideraba que el objeto de la inflamación era atraer factores séricos que neutralizaran el agente infeccioso. Repentinamente se vio con claridad de que ambos factores, celulares (fagocitosis) y séricos (anticuerpos), eran esenciales en nuestra defensa contra los microorganismos. Igualmente potentes argumentos consideraban que la principal función de protección era debida a la teoría humoral o factor humoral desarrollada por Paúl Ehrlich <sup>(1)</sup>, avanzando en lo que actualmente se conoce como inmunología. <sup>(1,3,4)</sup>

A este grupo de personajes científicos debe añadirse Sir Thomas Lewis (1), quien sobre la base de experimentos sobre la triple respuesta de la piel estableció la idea de que eran sustancias químicas inducidas localmente por la propia lesión las que participaban en los cambios vasculares de la inflamación. Todo esto trajo como consecuencia la clave para el desarrollo de los mediadores químicos de la inflamación y de los eficaces fármacos antiinflamatorios. <sup>(1,3,4)</sup>

### 1.3 CAUSAS DE LA INFLAMACIÓN

#### FACTORES IMPLICADOS EN EL DAÑO CELULAR

Existen dos categorías de factores capaces de conducir el

daño celular y tisular estos son endógenos y exógenos. Los factores perjudiciales endógenos incluyen reacciones inmunopatológicas y algunos desordenes neurológicos y genéticos. <sup>(3,4,5)</sup>

Los factores exógenos pueden ser divididos en:

- 1- Mecánicos (lesión traumática)
- 2- Físicos (temperaturas extremadamente bajas o altas)  
irradiación ionizante, microondas)
- 3- Químicos (agentes cáusticos, venenos. Componentes genotóxicos y proteotóxicos).
- 4- Nutritivos (deficiencia de oxígeno, vitaminas y nutrientes básicos).
- 5- Biológicos (virus, microorganismos, parásitos, protozoarios y metazoarios). <sup>(5)</sup>

#### 1.4 CLASIFICACION DE LA INFLAMACIÓN

La inflamación presenta dos fases bien diferenciadas: aguda y crónica. La Inflamación aguda tiene una evolución relativamente breve, con una duración que oscila entre minutos, horas y pocos días; sus características principales son la exudación de fluido y de proteínas plasmáticas (edema), y la

migración de leucocitos (predominante neutrófilos). (3,4)

Por otra parte la inflamación crónica tiene una duración mayor y se caracteriza histológicamente por la presencia de linfocitos y macrófagos y por la proliferación de vasos sanguíneos y tejido conjuntivo. (3,4,8)

### 1.5 CARACTERÍSTICAS DE LA INFLAMACIÓN AGUDA

La inflamación aguda es la respuesta inmediata que se produce frente al agente lesivo. Debido a que los dos principales factores defensivos frente a los microorganismos son los anticuerpos y los leucocitos los cuales son transportados normalmente por la sangre por lo que es un hecho determinante que los fenómenos vasculares desempeñan un papel decisivo en el proceso de la inflamación. (3,8)

Por ello la inflamación aguda presenta 3 componentes principales:

- 1- Las modificaciones en el calibre de los vasos que dan lugar al aumento del flujo de sangre.
- 2- Las alteraciones en la estructura de la microvasculatura

que permiten la salida de la circulación de las proteínas plasmáticas y los leucocitos.

- 3- La migración de los leucocitos desde el punto en el que abandonan la microcirculación hasta el foco de lesión en el que se acumulan. (3,8)

## 1.6 CELULAS QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO INFLAMATORIO

Las primeras células que reaccionan frente a la agresión son los macrófagos que se encuentran previamente asentados en la zona, los cuales aumentan de tamaño, rompen sus adherencias y se tornan móviles. El número de macrófagos que se movilizan no es grande. (3,7)

Como consecuencia de los productos del tejido lesionado se inicia una migración del segundo grupo de células: Los neutrófilos, que migran desde la sangre hacia los tejidos inflamados y durante las primeras horas de la inflamación aguda se produce un aumento brusco del número de estos hasta multiplicarse por cuatro o cinco su valor normal. Este proceso es conocido como neutrofilia el cual se produce por la migración de los productos de la inflamación por el torrente sanguíneo hasta

los capilares medulares donde actúan sobre estos y sobre los neutrófilos almacenados para incorporarlos a la sangre y al área del tejido inflamado. <sup>(3,4,7)</sup>

Los neutrófilos constituyen las células centrales en la inflamación aguda. Los neutrófilos, también conocidos como leucocitos polimorfonucleares (PMN), representan un 50 a 60% del total de los leucocitos circulantes y como ya se refirió anteriormente constituyen la segunda línea de defensa contra agentes infecciosos o sustancias que penetran las barreras físicas del cuerpo. Sus blancos incluyen bacterias, hongos, protozoarios, virus, células viralmente infectadas y células tumorales. Su desarrollo en la médula toma cerca de dos semanas; durante este periodo ellos experimentan la proliferación y la diferenciación. Durante la maduración ellos pasan a través de 6 estados morfológicos: mieloblasto, promieloblasto, mielocito, metamielocito, neutrófilo no segmentado y neutrófilo segmentado. <sup>(3,4,5,7)</sup>

El tercer grupo de células que intervienen son los monocitos de la sangre, los cuales entran en el tejido inflamado y se transforman en macrófagos y debido a que el número de monocitos en sangre es poco y que los almacenados en la

médula son menor a los neutrófilos, la concentración de estos en el área inflamada es más lenta y dura varios días. <sup>(3,4,5,7,9)</sup>

## 1.7. ALTERACIONES EN EL FLUJO SANGUINEO Y EN EL CALIBRE DE LOS VASOS

Posterior a la lesión o traumatismo se inicia de forma muy rápida la reacción del tejido, la cual se produce de la siguiente forma: la reacción inicial del tejido vascular es una vasoconstricción a nivel de las arteriolas la cual tiene una duración de pocos segundos por acción principalmente del tromboxano A<sub>2</sub> <sup>(3)</sup>, la cual se manifiesta como una zona blaquécina en la piel . Inmediatamente después se produce una vasodilatación a nivel de las arteriolas y vasos sanguíneos. Esta es la causa del aumento en el flujo de sangre (Hiperemia) en la zona lesionada la que produce a su vez los signos clínicos de enrojecimiento y calor en la zona de la inflamación. <sup>(3,5)</sup>

A nivel de estos capilares se presenta enlentecimiento de la circulación la cual se debe a la salida de fluido rico en proteínas desde los pequeños capilares hacia el tejido extravascular. <sup>(3,5)</sup>

Esta disminución del líquido en el espacio intravascular

produce en los pequeños vasos la acumulación de hematíes lo cual se denomina éstasis. <sup>(3,4,5)</sup>

## 1.8 INCREMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR

Este cambio en la permeabilidad vascular produce la salida de proteínas del líquido vascular hacia el espacio intersticial lo que produce aumento de la presión osmótica en el espacio intersticial y disminución de la presión osmótica en el espacio extravascular que trae como consecuencia paso de líquido del espacio intravascular hacia el espacio intersticial. <sup>(3,4)</sup>

Todo este proceso se inicia por la contracción de las células endoteliales lo que produce un ensanchamiento de las uniones intercelulares, lo cual es iniciado por la acción de la histamina, bradicinina, leucotrienos y otros mediadores químicos que si no actúan directamente estimulan la producción de otros que si producen este efecto. <sup>(3,4)</sup>

Esta contracción se produce desde que se inicia el contacto con el mediador y se revierte a los pocos minutos (15 a 30 minutos), afectando principalmente a las vénulas. <sup>(3)</sup>



Aproximadamente 4 a 6 horas después de la lesión se produce una reorganización estructural del citoesqueleto de la célula endotelial produciendo retracción de las uniones por acción de las citoquinas (FNTy la IL-1) este efecto persiste por 24 horas. <sup>(3,4)</sup>

Producto de los cambios vasculares se produce inicialmente la salida de transudado producto de la contracción de las células endoteliales y luego el transudado se transforma en exudado por la presencia de proteínas en el líquido que sale hacia el tejido extracelular. <sup>(3,4,10)</sup>

Otro factor que incluye el incremento de la permeabilidad vascular es la lesión endotelial directa con necrosis y despegamiento de las células endoteliales; este efecto se observa después de lesiones graves (quemaduras, traumas). La filtración se inicia inmediatamente después de la lesión y persiste durante varias horas hasta que los vasos lesionados se trombosan o reparan. Esta reacción se denomina respuesta inmediata sostenida y en ella participan capilares, vénulas y arteriolas, todos pueden ser dañados. El desgarramiento de las células endoteliales puede acompañarse de adhesión plaquetaria y trombosis. <sup>(3,4)</sup>

Otra reacción de aumento de la permeabilidad vascular es la filtración prolongada retardada que se inicia entre las 2 y las 12 horas posteriores y dura horas o días, igualmente afecta a vénulas y capilares. Esta forma de filtración es producida por lesiones térmicas de grado leve a moderado, los rayos X, radiación ultravioleta y ciertas toxinas bacterianas. <sup>(3,4)</sup>

Los leucocitos se adhieren al endotelio lesionado en una fase relativamente inicial de la inflamación dando lugar a la liberación de especies tóxicas de oxígeno y de enzimas proteolíticas que producen lesión o desprendimiento del endotelio lo cual trae como consecuencia aumento de la permeabilidad vascular. <sup>(3,4)</sup>

Se produce la filtración a través de los capilares en regeneración por formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y en su inicio estos capilares presentan permeabilidad a través de su pared hasta que las células endoteliales se diferencian y desarrollan las uniones intercelulares lo cual explica el edema característico de la inflamación del proceso de curación. <sup>(3,4)</sup>

Por último otro posible mecanismo de aumento de la permeabilidad lo constituye el aumento de la transcitosis

mediante el paso de vesículas y vacuolas a través del citoplasma que ha sido referido en los vasos sanguíneos de tumores. <sup>(3,4)</sup>

## 1.9 RESPUESTAS CELULARES

El aumento en el foco inflamatorio de neutrófilos y otros leucocitos que participan en la inflamación como monocitos y linfocitos tiene por objeto fagocitar, destruir y degradar bacterias, virus, complejos inmunes, restos de células necróticas, eritrocitos, etc. Al mismo tiempo estas células liberan enzimas hidrolíticas, mediadores químicos de la inflamación, radicales libres con propiedades bactericidas que mantienen y regulan la inflamación como también pueden producir daño tisular si son vertidas al medio extracelular. <sup>(11)</sup>

La secuencia de estos acontecimientos leucocitarios puede ser dividida en:

### 1.9.1 MARGINACION Y RODAMIENTO

Existe un flujo laminar normal en la circulación donde los leucocitos y eritrocitos en los microvasos quedan circunscritos en la columna central. Conforme se produce la pérdida de velocidad

y el estancamiento del flujo, los leucocitos se separan de la columna central y se colocan en contacto con el endotelio. 23 Primero las células ruedan (rodamiento) lentamente a lo largo de las paredes de los capilares y vénulas y finalmente se paran en algún punto. Después de un tiempo el endotelio aparece tapizado por estas células (leucocitos) y este fenómeno se denomina pavimentación o adhesión. (3,4,11)

### 1.9.2 ADHESION

Actualmente se conoce que la adhesión de los leucocitos esta determinada principalmente por la fijación de moléculas complementarias de adhesión a la superficie de los leucocitos y células endoteliales. Como este proceso de adherencia leucocitaria es la antelación de todos los demás acontecimientos celulares es un mecanismo de extrema importancia. (3,4,5)

También se conoce el efecto de los mediadores químicos como factores quimiotácticos del complemento (C5a), metabolitos del ácido araquidónico y citoquinas como la interleukina 1, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  interferón y la función de las células endoteliales que aumentan la adhesión

entre leucocitos y células endoteliales. (3,4,5,11)

La adhesión celular determina la organización de las células en órganos y tejidos, está presente en los procesos de migración celular, diferenciación y localización durante el desarrollo embrionario. En la formación de trombos (agregación plaquetaria), en las respuestas inflamatorias y la activación celular del sistema inmunológico. (12,13)

Se conocen dos tipos de adhesión:

- 1- La que ocurre entre las moléculas de superficie celular (célula - célula)
- 2- La que ocurre entre las células y los componentes de la matriz extracelular. (13)

En los últimos años se han descrito familias de moléculas de superficie celular que regulan los procesos de interacciones celulares y actúan como receptores de adhesión. (13)

Los receptores de adhesión implicados pertenecen a tres familias de moléculas, las selectinas, las inmunoglobulinas y las integrinas. (3,11,12)

Estas moléculas de adhesión celular tienen un papel muy importante en la fisiología de las células. <sup>(11,12)</sup>

Estas moléculas de adhesión celular (CAMS término anglosajón), forman parte de un conjunto muy complejo cuyas funciones van mas allá del simple reconocimiento y adherencia celular ya que poseen enorme importancia en múltiples procesos biológicos tanto normales como patológicos que están en plena etapa de investigación. <sup>(12,13)</sup>

Las moléculas de adhesión celular (CAMS) son glicoproteínas ubicadas en la superficie celular que constituyen receptores celulares, aunque también se encuentran en la matriz tisular. <sup>(12,13)</sup>

#### 1.9.2.1 SELECTINAS

Las selectinas o también llamada LEC-CAMS son receptores de adhesión monoméricos cuya denominación se debe a que se caracterizan por presentar una región N-terminal extracelular relacionada o semejante a las lectinas un dominio parecido al factor de crecimiento epidérmico (EGF) y varias estructuras semejantes a proteínas reguladoras del complemento. El término

selectina se ha usado para enfatizar el papel de otros receptores en el proceso de asentamiento linfocitario en el endotelio vascular. El término de LEC- CAMS se le adjudica L por Lecitina-simil, E por EGF-símil y C por complemento (proteínas regulatorias) símil. <sup>(12,13)</sup>

Se han descrito tres miembros de selectinas:

1- **L-Selectina**, denominada también (LEC-CAM-1, Mel-14, Lam 1, Leu-8 o Ly-22) que se expresa constitutivamente en la mayoría de los leucocitos. <sup>19,45</sup>. Entre sus funciones esta el alojamiento de los linfocitos en los ganglios periféricos. También interviene en la adhesión y acumulación de neutrófilos al endotelio inflamado. <sup>(12)</sup>

2- **E- Selectina** o LEC-CAM-2 o ELAM-1 que se expresa de manera transitoria en los endotelios vasculares como respuesta a la Interleuquina-1 o el factor de necrosis tumoral en los procesos inflamatorios. Este tipo de selectina permite la adhesión de los macrófagos al endotelio inflamado. <sup>(3,12,13)</sup>

3- **Selectina** o LEC-CAM-3 denominada también (GMP140) que esta presente en las plaquetas y células endoteliales. Su función

es permitir la adhesión de los fagocitos a las plaquetas activadas y a las células endoteliales. (3,12,13)

Las tres selectinas están relacionadas con la interacción célula-célula entre leucocitos y células endoteliales. Su función más importante está en la adhesión inicial de neutrófilos y monocitos, el endotelio activado por citoquinas, lo que permite posteriormente la quimiotaxis mediada por integrinas a través del endotelio. (12,13)

#### 1.9.2.2 INMUNOGLOBULINAS

Las inmunoglobulinas son receptores celulares que incluyen un gran número de proteínas, con diversas funciones y distribución. La familia molecular de las inmunoglobulinas incluye dos moléculas de adhesión endotelial: ICAM-1 (moléculas de adhesión intercelular-1) y VCAM-1 (moléculas de adhesión vascular-1); estas dos moléculas interactúan con las integrinas de los leucocitos. (3,12,13)

##### 1.9.2.2.1 VCAM-1

Molécula perteneciente a la superfamilia de las



inmunoglobulinas. También es conocida por CD106. Está presente en células dendríticas, macrófagos, fibroblastos de la médula ósea, mioblastos y miotubos. <sup>(12)</sup>

Su función biológica es la de favorecer la adhesión de linfocitos, monocitos, células Natural Killer, eosinófilos y basófilos. <sup>(12)</sup>

Produce una adherencia firme de formas no neutrofílicas circulantes al endotelio. <sup>(12)</sup>

#### 1.9.2.2.2 ICAM-1

También llamada CD54. Se expresa de forma constitutiva en el endotelio vascular, en fibroblastos, en macrófagos, etc. Participa en diferentes etapas de adhesión firme leucocito-endotelio y en la migración a través del endotelio. También actúa en la activación del linfocito T. <sup>(12)</sup>

Las integrinas son receptores de membrana heterodiméricos que median interacciones célula-célula y célula-matriz. <sup>(12)</sup>

Sin embargo de acuerdo a las características de la subunidad

alfa, las integrinas se dividen en ocho familias:

- 1- Beta-1-Integrinas llamadas VLA o “very late activation antigens”.
- 2- Beta-2-Integrinas denominadas también LEU-CAM.
- 3- Beta-3-Integrinas
- 4- Beta-4-Integrinas
- 5- Beta-5-Integrinas
- 6- Beta-6-Integrinas
- 7- Beta-7-Integrinas
- 8- Beta-8-Integrinas

De todas estas familias las más conocidas son las tres primeras. Desde las Beta-5 en adelante han sido descritas recientemente y están en estudio. <sup>(13)</sup>

Los principales receptores de integrina para la ICAM-1 son las integrinas B2LFA-1 y MAC-1 (CD11a/CD18 y CD11b/CD18) mientras que para la VCAM-1 lo es la integrina B1VLA-4 (integrina  $\alpha 4\beta 1$ ). <sup>(13)</sup>

Todas estas moléculas referidas anteriormente (selectinas,

integrinas e inmunoglobulinas) permiten la adhesión en la inflamación. Pero para ello existen varios mecanismos que dependen de la duración de la inflamación, del tipo de estímulo inflamatorio y de las condiciones del flujo sanguíneo y son los que se nombran a continuación:

1- Redistribución de la P-Selectina.

2- Inducción de las moléculas de adhesión endotelial por parte de las citocinas.

3- Aumento de la intensidad de las integrinas. <sup>(3,4)</sup>

### 1.9.3 TRANSMIGRACION

#### (MIGRACIÓN CELULAR O DIAPEDESIS)

Luego de la adhesión estable entre el leucocito y la superficie endotelial, se inicia el paso del leucocito a través de la unión intercelular endotelial, para posteriormente penetrar la membrana basal, desintegrándola por medio de secreciones de colagenasas. El paso del leucocito por el endotelio vascular hacia el espacio extravascular produce un incremento de la permeabilidad. <sup>(3,4,14)</sup>

#### 1.9.4 QUIMIOTAXIS Y ACTIVIDAD LEUCOCITARIA

Al salir el leucocito del vaso sanguíneo, se desplaza hacia el sitio de la lesión a lo largo de un gradiente químico producido por diferentes sustancias como son los productos bacterianos solubles, componentes del sistema de complemento, metabolitos del ácido araquidónico y citocinas. Este proceso es denominado quimiotaxia. <sup>(3)</sup>

Es importante destacar que todos los neutrófilos estimulados por estos factores quimiotácticos inician la generación o liberación de otros mediadores químicos como metabolitos del ácido araquidónico, enzimas lisosómicas y moléculas de adhesión entre otras. <sup>(3)</sup>

#### 1.10 MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN

Una vez que los leucocitos han llegado al sitio de la inflamación, inducen la liberación de mediadores que controlan la acumulación y activación de otras células. <sup>(3,5)</sup>

Los mediadores químicos de la inflamación son moléculas y difusibles que actúan localmente sobre el sitio del daño tisular e

infección o sobre sitios más distantes. <sup>(3,5)</sup>

Estos mediadores químicos son los responsables de desencadenar y mediar todos los procesos que se desarrollan durante la inflamación. <sup>(3,5)</sup>

Estos se pueden originar del plasma o de las células. Los mediadores que se originan del plasma se encuentran presentes en este en forma inactiva. Estos deben ser activados por componentes o sustancias liberadas por el tejido lesionado a través de una serie de fragmentaciones proteolíticas, mientras que los producidos por las células se dividen en dos, un grupo se encuentra almacenado en los gránulos azurófilos y otro es elaborado por estos al momento de ser estimulados. <sup>(3,5)</sup>

#### 1.10.1 MEDIADORES DE ORIGEN PLASMÁTICO (PROTEASAS PLASMÁTICAS)

Están constituidas por un grupo de proteínas que se encuentran presentes en el plasma, las cuales están mediadas por tres procesos relacionados entre si como lo son el sistema del complemento de la coagulación y de las cininas. <sup>(3,4,5)</sup>

#### 1.10.1.1 SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento es un término utilizado para referirse a más de 25 proteínas plasmáticas que desempeñan diferentes funciones y son una parte integral de la defensa del huésped frente a organismos invasores. Después de su activación produce una cascada de reacciones como aparece en la figura 1 que genera intermediarios reactivos y productos finales en la defensa del organismo. Actúa en la respuesta inflamatoria local como sistémica. <sup>(3,15)</sup>

Se puede clasificar en 4 grupos:

- 1- Cascada complemento, son las proteínas C3, C4 y C5. Son las proteínas centrales de la cascada.
- 2- Proteasas, son las proteínas C1r, C1s, C2, B, D, e I
- 3- Proteína membrana- ligadora, como factor H, DAF, C4bp, receptor C3b.
- 4- MAC, son C6, C7, C8 y C9. <sup>(15)</sup>

La función más importante de estas proteínas es la defensa del organismo y en la homeostasis, sin embargo más detalladamente podemos encontrar que: La primera de sus funciones es la lisis de las células, bacterias y virus recubiertos.

La segunda es mediar el proceso de opsonización. (3,4,15)

La tercera función de las proteínas del complemento es regular la respuesta inflamatoria a través de fenómenos vasculares por acción de productos de fragmentación de los componentes del complemento, aumentando la permeabilidad vascular y produciendo vasodilatación por activación de otras células como las cebadas y activación de la vía de la lipoxigenasa en los neutrófilos y monocitos (3,7,15)

La cuarta función es la aglutinación de los productos del complemento, alternan la superficie de los microorganismos invasores, produciendo que se adhieran entre si. (7)

La quinta función tiene un efecto quimiotactico a través del fragmento C5a sobre los neutrófilos y macrófagos. (3,7,10,16)

La sexta función produce la activación de mastocitos y basófilos que liberen histamina y heparina. (3,10,16)

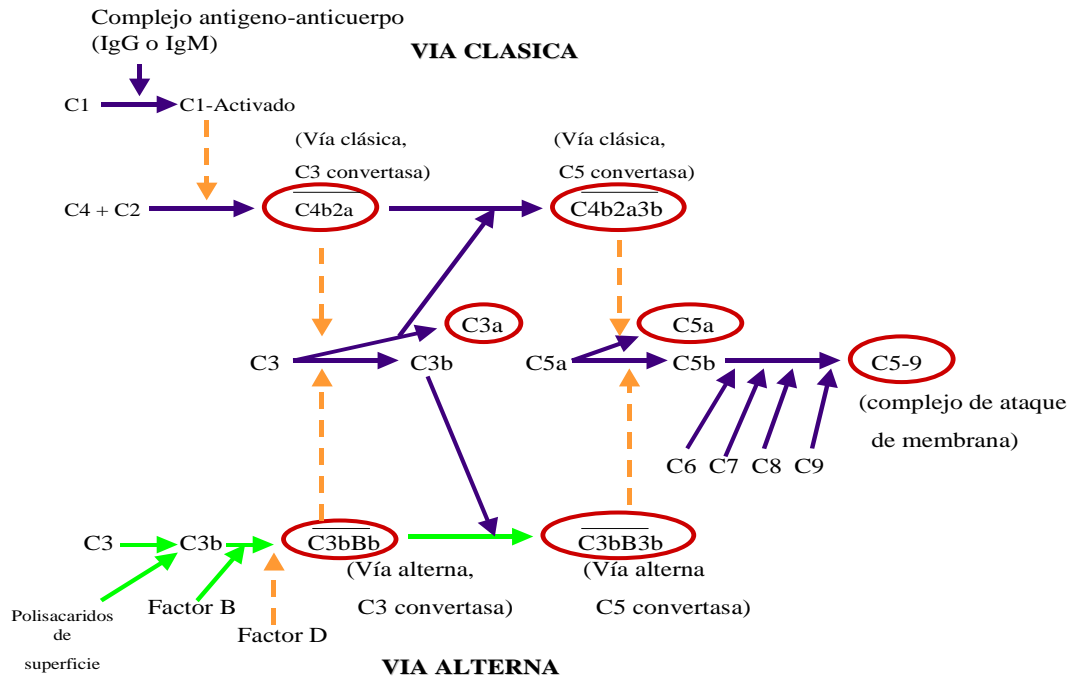


Figura 1. Esquema de las vías de activación del sistema del complemento. Tomado de Robbins. Patología Estructura y Funcional. 2000.

### 1.10.1.2 SISTEMAS DE LAS CININAS (BRADICININA)

El sistema de generación de cinina es el segundo sistema de importancia formador de mediadores en la sangre, el mismo se pone en marcha directamente por la activación de contacto del factor de Hageman (factor XII en la vía intrínseca de la coagulación). (3,7,16)



El sistema de las cininas da lugar a un producto final principal “la bradicinina”, que es un nonapeptido vasoactivo con actividad poderosa para producir aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, hipotensión y dolor cuando se inyecta en la piel. (3,7,16)

Se inicia este sistema como ya se mencionó anteriormente por la activación del Factor de Hageman a través de contacto con superficies de carga negativa como el colágeno y las membranas basales. Se libera un fragmento del factor XII (Factor XIIa) que convierte la precalicreina plasmática en su forma proteolítica activa, la enzima calicreina. Esta enzima actúa fragmentando el cininógeno de alto peso molecular (HMWK) dando lugar a la bradicinina. (3,7,16)

La acción de la bradicinina tiene una escasa duración debido a que es inactivada por una enzima denominada cininasa. (3,7,16)

Estudios recientes sugieren que la bradicinina desempeña una función importante en la homeostasia de la presión arterial y en la función renal. (3,7,16)

### 1.10.1.3 SISTEMA DE LA COAGULACIÓN

Se considera el mecanismo de la coagulación un sistema enzimático de amplificación biológica, donde cada uno de los factores que lo integran, a excepción del fibrinógeno, circula como una proenzima, activándose durante el proceso por una serie de reacciones bioquímicas que conducen a la activación del precursor siguiente <sup>26</sup>. Esta constituido por una serie de proteínas plasmáticas que también pueden ser activadas por el factor de Hageman (Factor XII). El paso final de la cascada es la conversión del fibrinógeno en fibrina por acción de la trombina (figura 2). En esta conversión se forman fibrinopéptidos que indican un aumento de la permeabilidad vascular y de la actividad quimiotáctica para los leucocitos. La trombina de igual forma presenta propiedades inflamatorias, como los son el aumento de la adhesión de los leucocitos y aumento de la proliferación de fibroblastos. <sup>(3,17)</sup>

Para que el proceso hemostático sea un mecanismo protector es necesario que el sistema de coagulación este en equilibrio con el sistema fibrinolítico. <sup>(17)</sup>

La función del sistema fibrinolítico es la de disolver los

coágulos de fibrina que se forman por activación de la coagulación, ya que estos no deben ser permanentes por ello una vez ampliada su labor hemostática es necesaria que sean eliminados para permitir nuevamente el flujo de sangre por el vaso. <sup>(17)</sup>

El sistema fibrinolítico esta constituido por el plasminógeno, la plasmina, los activadores, los inhibidores, los moduladores y receptores celulares. <sup>(18,19)</sup>

De igual forma el sistema fibrinolítico contribuye a los fenómenos vasculares de la inflamación. El activador del plasminógeno liberado por el endotelio, leucocitos y otros tejidos fragmentan el plasminógeno lo cual constituye una glicoproteina sintetizada en el hígado y por un proceso enzimático irreversible lo transforma en plasmina. La plasmina es una enzima proteolítica que regula a la fibrina al fibrinógeno y a otros factores plasmáticos de la coagulación. <sup>(17)</sup>

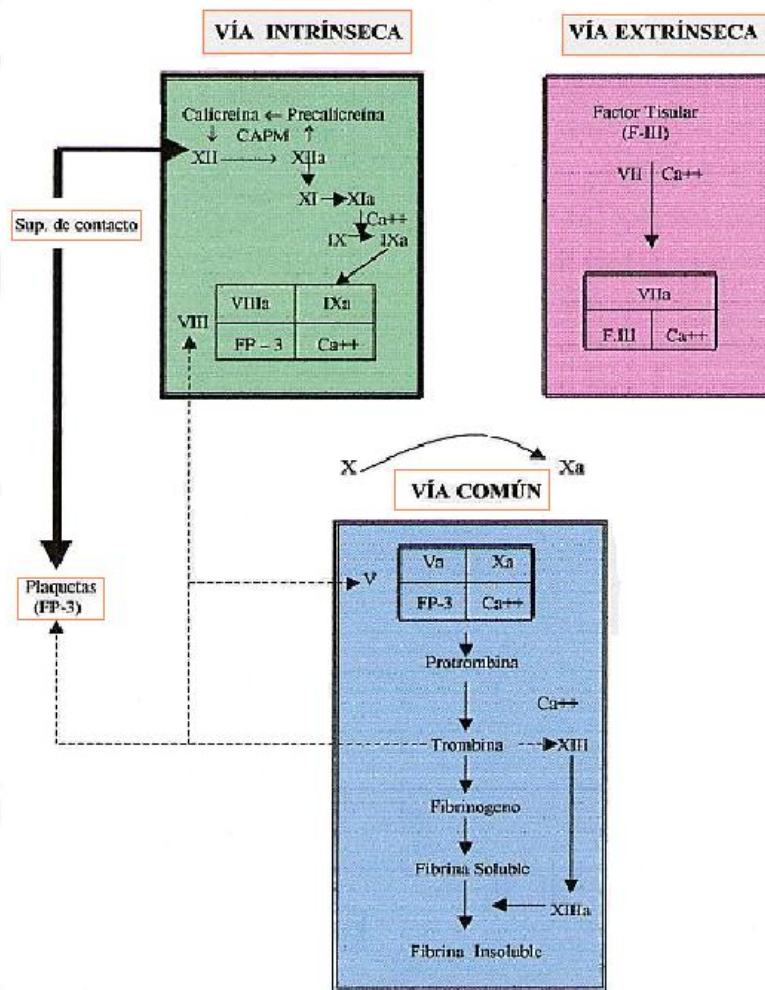


Figura 2. Mecanismo de la coagulación. Tomado de Marval, Elizabeth. Estudio de la hemostasia y trombosis.

## 1.10.2 MEDIADORES DE ORIGEN CELULAR

Se clasifica en preformados y sintetizados de novo.

### 1.10.2.1 PREFORMADOS

Dentro de este grupo se encuentran la histamina, serotonina y las enzimas lisosomales.

#### 1.10.2.1.1 HISTAMINA

La histamina se encuentra ampliamente distribuida en los tejidos, almacenada en los gránulos de las células cebadas y los basófilos y en las plaquetas. <sup>(3,16)</sup>

La histamina almacenada en los gránulos de las células cebadas es liberada por degranulación al espacio extracelular, en respuesta a diversos estímulos como lesiones de tipo físico (traumatismo entre otros), reacciones de hipersensibilidad, por acción de fracciones del sistema del complemento (C3a,C5a), citocinas, entre otros. <sup>(3,16)</sup>

Este mediador vasoactivo tiene sus efectos fisiológicos al

interactuar con cualquiera de los tres receptores blanco. A través de estos receptores específicamente el H1 produce vasodilatación de las arteriolas y aumento de la permeabilidad de las vénulas postcapilares, sin embargo también produce constricción de las arterias de mayor calibre <sup>(3,16)</sup>

#### 1.10.2.1.2 SEROTONINA

Es un mediador vasoactivo cuyas acciones son similares a las de la histamina. Esta presente en las plaquetas y en las células enterocromafines. <sup>(3,16)</sup>

La liberación de serotonina por parte de las plaquetas se produce al ser estas estimuladas por el contacto con el colágeno, la trombina; los complejos antígeno-anticuerpo y el adenosin difosfato (ADP) y el factor activador de plaquetas (FAP). <sup>(3)</sup>

#### 1.10.2.1.3 ENZIMAS LISOSOMALES

##### CONSTITUYENTES LISOSOMICOS DE LOS LEUCOCITOS

Estas enzimas lisosómicas se encuentran en los gránulos de los neutrófilos y monocitos-macrófagos · Los neutrófilos maduros almacenan en su citoplasma tres tipos de gránulos los cuales

contienen agentes bactericidas y enzimas lisosómicas hasta que sean necesarias. <sup>(3,7,16)</sup>

Los gránulos contenidos en los neutrófilos son: gránulos azurófilos (o primarios) se desarrollan en la etapa de promielocito y contienen una enzima antibacteriana llamada mieloperoxidasa, así como enzimas lisosómicas, hidrolasas ácidas y diversas proteasas neutras como elastasas, colagenasas inespecíficas y proteinasa. Se libera su contenido principalmente hacia el interior del fagosoma y necesita gran concentración de agonistas para su liberación hacia el medio extracelular. <sup>(5)</sup>

Los gránulos específicos (o secundarios) se forman en la etapa de mielocito, son más pequeños que los primarios y contienen proteínas antibacterianas solubles, lisozima, lactoferina, así como varios receptores de membrana. Importantes grupos de integrinas intracitoplasmáticas y colagenasas. Estos gránulos son liberados con mayor facilidad, ya que necesitan menores concentraciones de agonistas <sup>19</sup>. Los gránulos de gelatinasa se forman al final en la etapa de metamielocito. <sup>(5)</sup>

### 1.10.2.2 SINTETIZADOS DE NOVO

Los mediadores derivados de las células permanecen en condiciones normales secuestrados en gránulos intracelulares de manera que deben ser secretados o sintetizados de novo en respuesta a un estímulo.

#### 1.10.2.2.1 METABOLITOS DEL ACIDO ARAQUIDONICO

Los productos derivados del metabolismo del ácido araquidónico (denominados eicosanoides) ejercen su acción sobre diversos procesos biológicos como la inflamación y la hemostasia.<sup>(3)</sup>

El ácido araquidónico es un ácido graso poliinsaturado de 20 átomos de carbono que contiene cuatro dobles enlaces (ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico) que procede directamente de la dieta o de la conversión a partir del ácido linoleico, que es un ácido graso esencial. Se libera de los fosfolípidos por la activación de las fosfolipasas celulares (figura 3) a través de estímulos mecánicos, químicos, físicos y por acción de otros mediadores.<sup>(3,16)</sup>



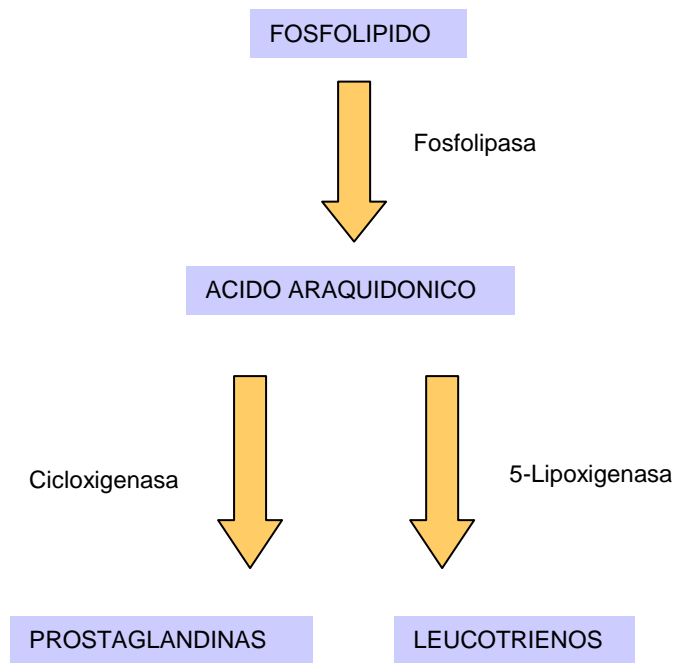


Figura 3. Metabolitos del ácido araquidónico Tomado de Robbins. Patología Estructura y Funcional. 2000.

Una vez liberado el ácido araquidónico puede metabolizarse por la vía de la ciclooxigenasa o de la lipoxigenasa .El producto principal de la vía de la ciclooxigenasa son las protaglandinas. Entre estas se incluyen la PGE2, PGD2, PGF2(alfa), PGI2 (postaciclina) y tromboxano (TxA2), todas las cuales se forman por acción de una enzima específica. <sup>(3,20)</sup>

Las prostaglandinas: son ácidos carboxílicos que contienen un anillo de ciclopentano con dos cadenas. Actúan a nivel de la glándula pineal, provocando la liberación de ACTH, GH y

gonadotrofinas. También son mediadores de los efectos pirogénicos de lipopolisacaridos (LPS) y las citocinas. La PGE<sub>2</sub>, también tiene efectos importantes como lo son vasodilatación, broncodilatación y contracción uterina. Algunas prostaglandinas pueden compartir ciertas acciones biológicas entre ellas y en otros casos actúan como agonistas. <sup>(15)</sup>

Los tromboxanos: Se dividen en dos tipos moleculares Tromboxano A<sub>2</sub> y B<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub> y TxB<sub>2</sub>). El TxA<sub>2</sub> tienen diversas actividades biológicas, mientras que TxB<sub>2</sub> es inactivo. Los efectos biológicos conocidos del TxA<sub>2</sub> incluyen broncoconstricción, vasoconstricción, contracción uterina y agregación plaquetaria. <sup>(15)</sup>

Se han encontrado tromboxanos en diversos tipos de lesiones, incluida la sepsis, y en traumatismos. <sup>(15)</sup>

Los derivados de la vía de la cicloxigenasa presentan acciones inflamatorias bien importantes las cuales se esquematizan en la figura 4.

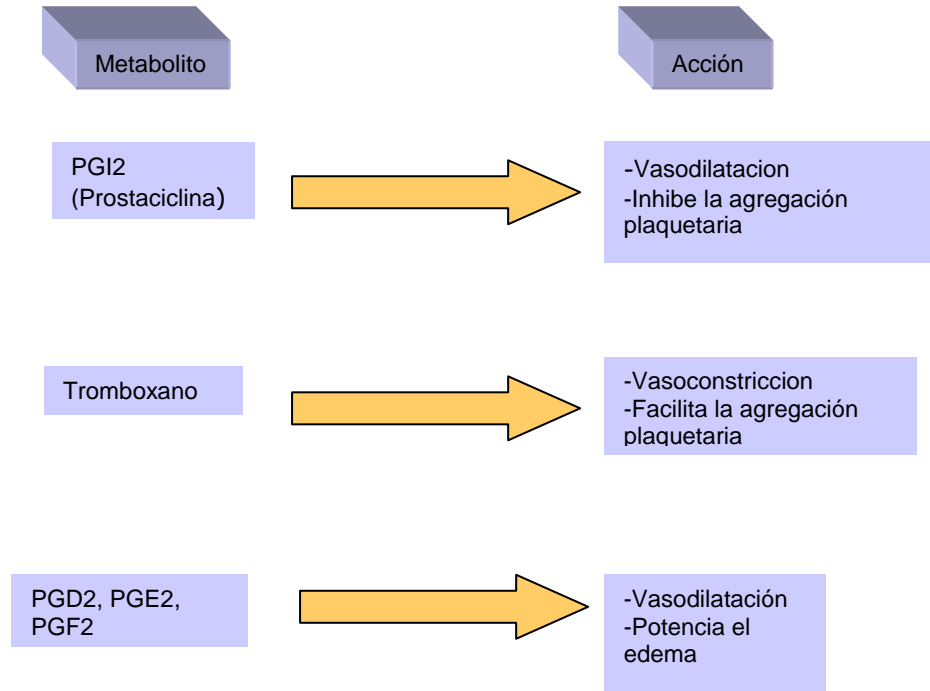


Figura 4. Derivados de la vía de la cicloxigenasa y acciones inflamatorias. Tomado de Robbins. Patología Estructura y Funcional. 2000.

En la vía de la lipoxigenasa, la enzima predominante en los neutrófilos es la 5-lipoxigenasa. El producto principal el 5-HETE con capacidad quimiotáctica para neutrófilos, es convertido en una familia de compuestos que se denominan de forma colectiva leucotrienos. Los tres leucotrienos principales de la vía de la lipoxigenasa son: LTB4, LTC4 y LTE4. <sup>(3,15)</sup>

En cuanto a los Leucotrienos se piensa que estos mediadores

desempeñan un rol fundamental en la patofisiología de otras formas de lesión, tales como shock endotóxico .<sup>(15)</sup> Las acciones inflamatorias de los distintos derivados de la vía de la lipoxigenasa se aprecian en la figura 5.

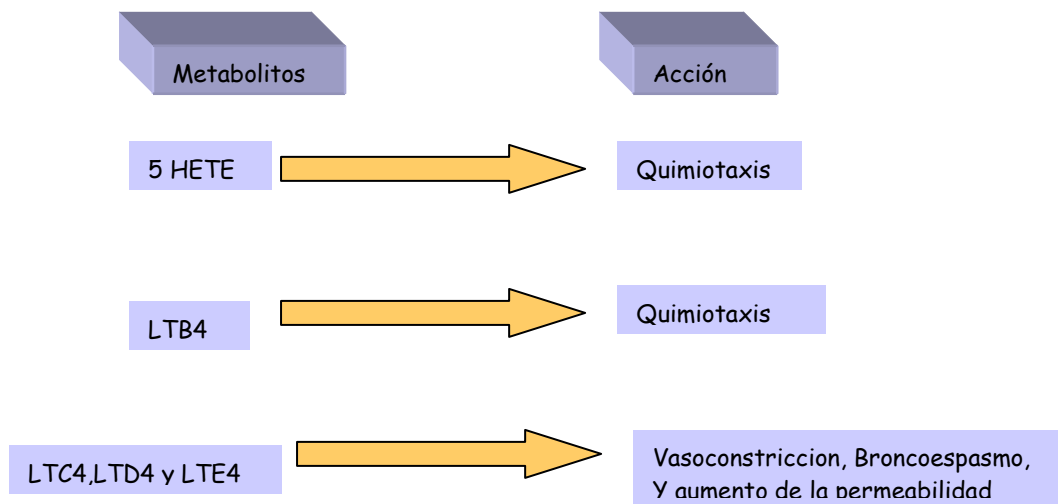


Figura 5. Derivados de la vía de la lipoxigenasa y acciones inflamatorias. Tomado de Robbins. Patología Estructura y Funcional. 2000.

#### 1.10.2.2.2 FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS (FAP)

Este factor o mediador es de origen lipídico y su síntesis es independiente de las vías de los eicosanoides. Son una clase de

fosfolípidos cuya estructura consiste en una columna C3 glicerol en la que se unen tres grupos carbonados esenciales para la bioactividad de esas moléculas. Es liberado por endotelioцитos, células cebadas, plaquetas y leucocitos en el sitio de la herida, produciendo agregación de plaquetas con liberación de histamina y serotonina, también estimula el metabolismo del ácido araquidónico en los neutrófilos y la formación de mediadores inflamatorios.<sup>(3,15,20)</sup>

El factor activador de plaquetas (FAP) puede obtenerse mediante: síntesis de novo (vía constitutiva), responsable de la producción de los componentes de estos mediadores y también mediante remodelación (vía inductora), responsable de la inducción de tales mediadores. Estas vías se diferencian en dos aspectos principales. Primero la vía constitutiva tal y como lo indica su nombre, consiste en la activación de células en reposo sin ningún estímulo específico; por el contrario, la vía inductora se desarrollara a través de mediadores de lesión e inflamación. Segundo la vía constitutiva no estimula la producción de eicosanoides, mientras que la vía inductora puede liberarlos.  
(3,15,20)

El FAP puede ser sintetizado en varios tejidos tales como el

endotelio vascular, macrófagos, células glomerulares y mastocitos.<sup>(15)</sup>

El FAP posee poderosos efectos biológicos sobre una gran cantidad de tejidos. Entre estos efectos se destaca la influencia de este fosfolípido en células inmunitarias y vasculares. El FAP también impide la quimiotaxis leucocitaria, la marginación, la degranulación, y desencadena como ya se refirió anteriormente la liberación de otros mediadores desde las plaquetas. De esta manera el FAP puede ayudar a las importantes funciones biológicas de señalización de la zona lesionada, atrayendo células inmunológicas hacia el lugar e induciendo a otros mediadores del huésped. El FAP tiene acción directa de broncoconstricción y provoca retracción de células endoteliales.

A concentraciones extremadamente bajas induce vasoconstricción e incremento de la permeabilidad vascular.<sup>(3,15)</sup>

El FAP también aumenta la adhesión leucocitaria al endotelio y el estallido oxidativo, de igual forma es capaz de iniciar la mayor parte de los signos cardinales de la inflamación.<sup>(3)</sup>

La liberación de formas excesivas de FAP pueden producir graves trastornos sistémicos. El FAP, junto con otros

mediadores liberados por si mismo, pueden traer como consecuencia daños tisulares en múltiples sistemas orgánicos dando como resultado disfunción orgánica a nivel renal, pulmonar y cardiovascular. <sup>(15)</sup>

#### 1.10.2.2.3 CITOCINAS

Son polipéptidos sintetizados por muchos tipos de células. Estas citocinas tienen como función modular, mediar o regular la respuesta inflamatoria. <sup>(3)</sup>

Existen gran variedad de citocinas, más de cincuenta, pero las principales citocinas que actúan en el proceso inflamatorio son la IL-1, FNT ( $\alpha$  y  $\beta$ ) y la familia de la IL-8. <sup>(3,16,21)</sup>

Las citocinas son producidas por los macrófagos, las células endoteliales y los fibroblastos. La mayoría no son constitutivas se sintetizan por síntesis de novo en respuesta a la activación celular. <sup>(3,15)</sup>

Además de las acciones directas sobre las células que las producen (efecto autocrino) pueden actuar también sobre células

vecinas (efecto paracrino) o los receptores de otras citocinas.  
(3,16)

Están implicadas tanto en la fase de inducción de la respuesta inmune como en la fase efectora. Existen citocinas proinflamatorias (IL-1 y FNT- $\alpha$ ) y antiinflamatorias (TGF- $\beta$ , la IL-4, la IL-10 y la IL-13), que pueden inhibir la producción de quimiocinas. (16,20)

LA IL-1 esta implicada en la patogénesis de la artritis reumatoide, el shock séptico y algunas enfermedades autoinmunes. (20)

Los interferones son sintetizados en respuesta a un estímulo vírico o por otras citocinas. Existen tres tipos INF- $\alpha$ , INF- $\beta$ , INF- $\gamma$ . A su vez el INF- $\alpha$  es una familia de 15 proteínas. Todos tienen actividad antiviral, antitumoral, y producen fiebre. Se utilizan en la terapia del cáncer, la forma recidivante-remitente de la esclerosis múltiple (INF- $\beta$ ), en infecciones virales y se realizan estudios clínicos para demostrar su eficacia en el tratamiento de la hepatitis y lepra. (20)



#### 1.10.2.2.3.1. INTERLEUCINA-1

La IL-1 se produce prácticamente en todos los tipos de células nucleadas como la línea celular monocito-macrófago, linfocitos B, células asesinas naturales, clonas de linfocitos T, células dendríticas, fibroblastos, neutrófilos, entre otros. Existen dos tipos diferentes de IL-1 llamadas IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  las cuales tienen como efecto principal, coestimulación de las células presentadoras de antígenos y células T, crecimiento de células B y producción de Inmunoglobulina, respuesta en fase aguda de la inflamación del hígado, activación de fagocitos, inflamación, fiebre y hematopoyesis. <sup>(3,16,21)</sup>

#### 1.10.2.2.3.2. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (FNT)

Como ya se refirió anteriormente el FNT y la IL-1 son citocinas que no están relacionados estructuralmente y se enlazan en receptores celulares distintos pero producen efectos similares entre sí.

El FNT es producido principalmente por macrófagos y linfocitos T entre otras células. <sup>(3)</sup>

Al igual que la IL-1 el FNT tiene dos tipos existentes como son el FNT- $\alpha$  y el FNT- $\beta$ . Los efectos principales de IL-1 y el FNT descritos por Robbins son los que se presentan en la figura 5.

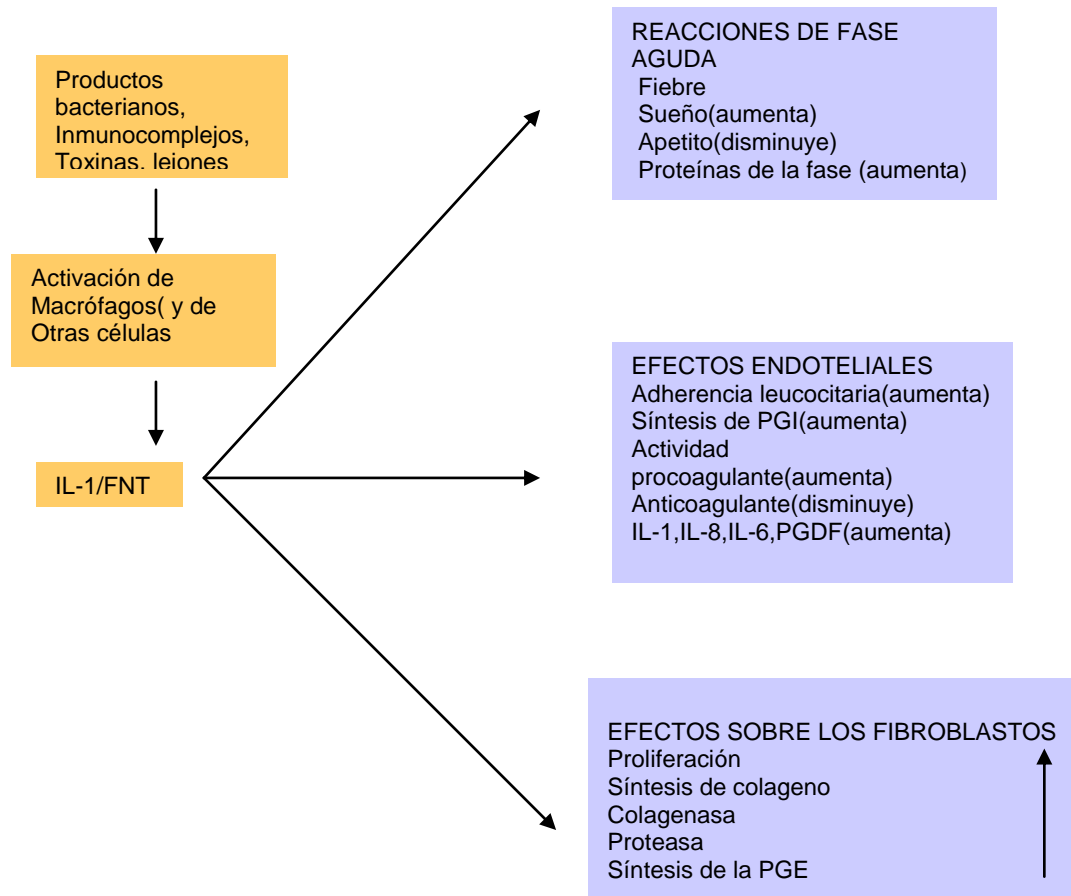


Figura 6. Efectos principales de la interleucina-1 y del factor de necrosis tumoral en la inflamación. Tomado de Robbins. Patología Estructura y Funcional. 2000.

#### 1.10.2.2.4 OXIDO NITRICO

El Oxido nítrico es considerado un nitrovasodilatador endógeno producido a nivel del endotelio vascular y que presenta propiedades físicas y biológicas.

El ON es un radical libre soluble y gaseoso que es secretado no solo por las células endoteliales sino también por los macrófagos y neuronas cerebrales específicas.<sup>(3)</sup>

Se sintetiza a partir de L-arginina, oxígeno molecular y NADPH por acción de la enzima sintetasa del oxido nítrico (NOS). En las neuronas y en las células endoteliales la NOS está presente de forma constitutiva. Por otro lado la SON en los macrófagos no es constitutiva sino inducida en las situaciones en que estas células son activadas por citocinas.<sup>(15,22)</sup>

La producción incontrolada de óxido nítrico por parte del macrófago en caso de shock séptico puede producir vasodilatación periférica externa con la consiguiente hipotensión que conlleva al shock y a su vez el óxido nítrico ha sido involucrado en diversas enfermedades inflamatorias.<sup>(15)</sup>

Se ha demostrado que el óxido nítrico inhibe la agregación plaquetaria, y se opone a la adhesión de las plaquetas a las fibras de colágeno y a otras proteínas adhesivas, así mismo el óxido nítrico producido por los macrófagos actúa como un radical libre y es citotóxico para ciertos microorganismos y células tumorales. 15,22

Al igual que cualquier mediador, la producción excesiva de ON podría ser responsable de manifestaciones patofisiológicas de enfermedad pudiendo ser un importante factor etiológico en el shock séptico. (15,22)

#### 1.10.2.2.5 RADICALES LIBRES DERIVADOS DEL OXIGENO

Durante la fagocitosis, en el neutrófilo, monocito - macrófago y eosinófilo se produce además, una activación de la enzima NADPH oxidasa en la membrana celular, que produce un aumento del consumo de oxígeno, proceso conocido como (estallido respiratorio, durante esto el oxígeno es univalentemente reducido por NADPH oxidasa al anión superóxido (radical perhidroxilo), el cual entonces es catalíticamente convertido por acción del superóxido dismutasa a peróxido de hidrógeno, el cual a su vez interactúa con la

mieloperoxidasa contenida en los gránulos azurófilos para producir ácido hipocloroso el cual es metabolizado en presencia del cloro a hipoclorito.<sup>(3,6)</sup>

Los radicales libres producidos por las distintas células inflamatorias bajo diferentes estímulos, tienen una acción bactericida, funguicida y citotóxica contra ciertos parásitos.

Los radicales libres del oxígeno están también implicados en las siguientes respuestas:

1. Lesión celular endotelial, con el consiguiente incremento de la permeabilidad vascular.
2. Inactivación de las antiproteasas.
3. Lesión de otros tipos celulares (células tumorales, hematíes, células parenquimatosas).<sup>(3,5)</sup>

### 1.10.3 OTROS MEDIADORES

Los neuropéptidos como la Sustancia P, producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular tanto de forma directa como a través de la estimulación de la liberación de histamina y eicosanoides por parte de las células cebadas, además incrementan la adhesión de los neutrófilos y su

quimiotaxis.

Los factores de crecimiento (Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y Factor de transformación de crecimiento B (TGFB) pueden ser quimiotácticos para los leucocitos y las células mesenquimáticas y pueden presentar otras actividades similares a las citoquinas.<sup>(3)</sup>

## 2.- LA BENCIDAMINA

La bencidamina (BCD) es un agente anti-inflamatorio no esteroideo que fue sintetizado en el año de 1960 en el Instituto de Investigación Angelini, Italia. De acuerdo con la British Pharmacopoeia 1999, esta sustancia es la 3-(1-benzyl-indazol-3-yloxy) propyldimethylamine hydrochloride; así mismo, esa publicación oficial señala que su efecto y uso aprobado es como “anti- inflamatorio y analgésico”.<sup>(23)</sup>

### 2.1 MECANISMO DE ACCION

El mecanismo de acción de la BCD ha sido estudiado mediante el uso de diferentes modelos experimentales. De acuerdo con los modelos clásicos de acción de las drogas

antiinflamatorias no esteroideas, la BCD sólo inhibe la ciclooxigenasa y lipooxigenasa a dosis altas ( $> 1\mu\text{M}$ )<sup>(24,25)</sup>; sin embargo, en diferentes diseños experimentales esta droga ha demostrado su acción significativa sobre otros mecanismos básicos de la inflamación. Así, la BCD inhibe la liberación de citocinas a concentraciones de  $3 \times 10^{-4}$  a  $3 \times 10^{-5}$  al actuar sobre células que median el proceso inflamatorio como los monocitos y los neutrófilos. En ese mismo modelo otros AINEs como la indometacina y fenilbutazona tienen poca actividad ( $> 1 \times 10^{-4}$ )<sup>(26,27)</sup>. Este efecto puede ser dependiente de la estabilización de la membrana celular, se ha demostrado que lo produce la BCD en diferentes células, tales como eritrocitos<sup>(28)</sup> y lisosomas hepáticos<sup>(29)</sup>. Más recientemente, en 1996, se estudio in vitro e in vivo la actividad de la BCD sobre la liberación de citocinas inflamatorias, tal como sucede en la inhibición de la producción del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) elaborado por monocitos humanos estimulados con endotoxinas elaboradas a partir de productos bacterianos (lipopolisacáridos). En ese estudio, concluyeron que la BCD presentó una dosis efectiva 50 (ED<sub>50</sub>) de aproximadamente 25  $\mu\text{M}$ , los autores proponen que este es un mecanismo de acción que diferencia a la BCD de otras drogas antiinflamatorias que actúan preferentemente a través de la inhibición de la cascada de las prostaglandinas.<sup>(32)</sup>

## 2.2 FARMACODINAMIA

Por otra parte, la BCD ha demostrado poseer efecto sobre la agregación plaquetaria similar a los demás Aines; es así como, en diferentes modelos experimentales este fármaco en un rango de concentración entre 0,5 a 80  $\mu\text{M}$  inhibe dicha agregación (plaquetas humanas) cuando es inducida por ADP o fibrinógeno. <sup>(33)</sup>

Los principales estudios sobre la farmacodinamia experimental de la BCD se han realizado para evaluar su actividad anti-inflamatoria. En ese sentido, se ha utilizado preferentemente la inhibición del edema plantar en la pata de la rata inducido por diferentes agentes (albúmina de huevo, carragaenina, levadura de cerveza, formalina, dextrán, hialuronidasa, serotonina, histamina, mostaza); así como también la inhibición de la exudación plantar inducida por la implantación subcutánea de algodón. En varios estudios se han utilizado dosis de 50 mg/kg vía oral, una a tres veces al día, por 1 a 3 días; estas dosis reducen significativamente el edema agudo inducido por varios de las sustancias mencionadas <sup>(34, 35,36)</sup>. Más recientemente, Salazar.-Bookaman y col. <sup>(35)</sup> en Venezuela evaluaron la actividad de diferentes agentes anti-inflamatorios no



esteroideos utilizando el modelo del edema inducido en la pata de la rata con albúmina de huevo (0,1 ml de solución al 0,59% en la pata izquierda y la derecha se utilizó como control). Los resultados fueron expresados y analizados a través de la media  $\pm$  la desviación estándar de la media, mediante un análisis de variancia de una vía:

- Bencidamina 350 mg/kg oral o intraperitoneal
- Diclofenac 5,64 mg/kg v.o.
- Piroxicam 110 mg/kg v.o.
- Nimesulide 81 mg/kg v.o.
- Ketoprofeno 50 mg/kg v.o.
- Aspirina 200 mg/kg v.o.
- Aceclofenac 75 mg/kg v.o.
- Placebo

A los 30 y 90 minutos todos los fármacos presentaron un efecto anti-inflamatorio significativo ( $p < 0,01$ ) frente al grupo control; sin embargo, hubo diferencias entre las sustancias activas. En el nivel de máxima actividad se encontró el aceclofenac y el piroxicam, en el nivel de actividad media la bencidamina oral e intraperitonea<sup>1</sup>, nimesulide, ketoprofeno y

diclofenac y, finalmente, en el nivel de menor actividad la aspirina <sup>(37)</sup>. Por su parte, López Padrino y col. <sup>(36)</sup> realizaron un estudio similar al efectuado en la UCV por Salazar - Bookman, pero utilizando como sustancia inflamatoria el adyuvante de Freund en la pata de la rata. Las drogas anti-inflamatorias estudiadas fueron:

- Bencidamina 1,5 mg/kg/día i.p (1 gota = 0,5 mg)
- Diclofenac 1,0 mg/kg/día i.p.
- Naproxen 7,0 mg/kg/día i.p
- Piroxicam 0,3 mg/kg/día i.p

A las 24 y 28 horas la bencidamina y el naproxeno fueron equipotentes en relación con la disminución del edema. En el estudio la bencidamina también presentó un efecto antipirético intermedio. <sup>(36)</sup>

### 2.3 FARMACOCINETICA

Un aspecto de interés ha sido la evaluación farmacocinética de la BCD, tanto en las formas tópicas como en la administrada por vía oral, en este sentido Schoenwald y col <sup>(37)</sup> compararon la

farmacocinética de la droga administrada por diferentes vías; se encontró que es bien absorbida por vía oral, así como por las otras vías de administración. Después de la administración oral de 50 mg de droga marcada radioactivamente, la concentración plasmática máxima (Cpmax) fue observada a las 2 horas (0,9 µg/ml) y disminuyó con una vida media (T1/2) de 22 horas. La mayor parte de la radioactividad (65%) correspondió a droga no modificada. Cerca del 70% de la BCD fue excretada en la orina y, por otra parte, se encontró que la mayor parte de los metabolitos estaba constituida por 5-hidroxibenzamida y benzydamina N-óxido. <sup>(37, 38)</sup>

En 1991, Baldock y col. <sup>(39)</sup>, en el Huntingdon Research Centre, Inglaterra, analizaron la farmacocinética de la bencidamina administrada por vía intravenosa, oral y tópica en 6 voluntarios sanos. Con la bencidamina por vía oral se observó una buena absorción y una alta biodisponibilidad promedio, tanto en hombres (87%) como en mujeres (100%). <sup>(39)</sup>

Todos estos estudios demuestran que la BCD es una sustancia con un mecanismo de acción definido, y actividad comparable con otros AINEs que tienen mecanismos de acción diferente cuya evaluación farmacocinética ha demostrado su

absorción por vía oral y una vida media que permite su posología tres veces al día.

La bencidamina en el área de cirugía bucal ha sido estudiada por su uso de forma tópica por Adame Sosa y col. <sup>(40)</sup>, en el Hospital del Seguro Social de Madrid, España, evaluaron 27 pacientes posterior a la extracción del tercer molar. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, el primero recibió rociado placebo y al segundo se le aplicó un rociado que contenía bencidamina al 1,5%, ambos grupos utilizaron 6 nebulizaciones diarias por 5 días. Al comparar la evolución clínica entre ambos grupos, se encontró que 11 (85%) pacientes tratados con bencidamina tuvieron una evolución favorable, mientras que en el grupo placebo sólo se encontraron en 6 (43%) pacientes resultados similares al grupo que recibió bencidamina; demostrando una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo tratado con bencidamina. <sup>(40)</sup>

## 2.4 EFECTOS SECUNDARIOS

En ciertos casos puede presentarse: náuseas, vómitos, epigastralgia, pirosis, diarrea, vértigo, insomnio, trastornos visuales y urticaria. <sup>(41,42)</sup>

La bencidamina es una alternativa de tratamiento anti-inflamatorio, en el caso de pacientes que refieren antecedentes de alergia al ácido acetisalicílico y sus derivados. <sup>(42)</sup>

### 3. DICLOFENAC SODICO

Sallman Ar. <sup>(44)</sup> recuerda que el primer agente antiinflamatorio no esteroideo (AINEs) empleado luego del ácido salicílico fue la fenilbutazona en 1952. <sup>(43)</sup>

Una década después, se comenzaron a indicar los compuestos competitivos como el ácido mefenámico, el ibuprofeno y la indometacina. El objetivo de desarrollar el diclofenac sódico fue sintetizar un AINEs con elevada actividad y excelente tolerancia. Para ello, los investigadores evaluaron las características estructurales y fisicoquímicas de los AINEs disponibles. Los factores considerados fueron el transporte de la droga a través de las membranas biológicas, la estructura espacial y atómica de las moléculas y la estructura electrónica. Sallman A.R. comenta que la estructura espacial y atómica influye sobre la unión a los receptores. Además, la estructura electrónica controla las interacciones específicas entre la droga y sus receptores. <sup>(43)</sup>

El diclofenac sódico es una droga antiinflamatoria no esteroidea derivado del grupo de los ácidos fenilacéticos. Cuando se suministra por vía oral el mismo se absorbe rápido y de manera completa. En conjunto presenta actividad antiinflamatoria, antipirética, analgésica y de inhibición plaquetaria. <sup>(44)</sup>

El diclofenac no solo presenta una efectiva función antiinflamatoria sino también presenta una excelente tolerabilidad. <sup>(44)</sup>

### 3.1 MECANISMO DE ACCION

Este fármaco puede producir su acción a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, según se ha demostrado experimentalmente. <sup>(45)</sup>

### 3.2 EFECTOS FARMACODINAMICOS

Estudios controlados realizados en personas sanas demuestran, que las dosis terapéuticas habituales de diclofenac

sódico causan menos daño gastrointestinal que la aspirina, la feprazona, la indometacina y el naproxeno. <sup>(45)</sup>

Las propiedades antiinflamatorias y analgésicas del diclofenac sódico dan lugar en las afecciones reumáticas a una respuesta clínica caracterizada por una clara mejoría de los signos y síntomas como dolor en reposo, dolor al hacer movimientos, rigidez matinal, tumefacción articular, así como por una mejoría de la capacidad funcional. <sup>(45)</sup>

En las afecciones postraumáticas y postoperatorias, el diclofenac sódico alivia de manera inmediata tanto el dolor espontáneo como el dolor debido al movimiento, reduce la tumefacción inflamatoria y el edema traumático. <sup>(45)</sup>

### 3.3 EFECTOS FARMACOCINETICOS

El diclofenac sódico es absorbido rápida y eficientemente luego de su administración. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre los 10 y 30 minutos posteriores a la

administración intramuscular y entre 1.5 y 2.5 horas luego de ingerir la formulación oral recubierta.

Al igual que otros AINEs, el diclofenac sódico se une en gran medida (99.5%) a proteínas. La droga penetra en forma eficiente en el líquido sinovial inflamado, en el cual mantiene altas concentraciones en comparación con los niveles plasmáticos. (45,46)

El diclofenac sódico y sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden hallarse pequeños niveles en la leche materna humana. (45)

El diclofenac sódico sufre un metabolismo de primer paso, indican Todd y Sorkin <sup>(45)</sup>, y sólo un 60% de la droga alcanza la circulación sanguínea sin modificaciones luego de la administración oral. Se elimina principalmente por metabolismo hepático y posterior excreción urinaria de los conjugados de sus metabolitos. En humanos, el principal metabolito es el 4-hidroxi-diclofenac, que posee una actividad antiinflamatoria despreciable



en comparación con la droga madre. La edad y el daño renal o hepático no parecen tener un efecto significativo sobre los niveles plasmáticos de la droga madre, señalan, pero las concentraciones de los metabolitos pueden incrementarse en caso de falla renal severa. <sup>(45)</sup>

Willis y Kendal, 1978 realizaron un estudio farmacocinético del diclofenac sódico en voluntarios jóvenes y adultos en donde los pacientes jóvenes eran menores de 22 años y todos los pacientes adultos tenían sobre los 65 años. Se constató que la concentración en plasma, tiempo de absorción y la secreción urinaria de la droga fue similar en ambos grupos. Por lo que en ausencia de factores de interacción (drogas u enfermedades) la absorción, metabolización y excreción del diclofenac sodico no pareciera ser influenciado por la edad. <sup>(47)</sup>

### 3.4 USO TERAPEUTICO

En estudios controlados, el diclofenac sódico administrado en forma oral ha mostrado una eficacia analgésica y antiinflamatoria

similar a la lograda con las dosis habituales de otros AINEs. Aunque estos estudios mostraron diferencias estadísticamente significativas en algunos de los parámetros evaluados, estas diferencias carecían de significancia clínica. <sup>(45)</sup>

El diclofenac sódico por la vía oral o por la vía intramuscular es tan efectivo como la fenilbutazona y la indometacina para el tratamiento del ataque agudo de gota. <sup>(45)</sup>

La administración diaria de 75 mg a 100 mg de diclofenac sódico produce efectos analgésicos y antiinflamatorios significativos en el tratamiento de diversas condiciones reumáticas (tendinitis, bursitis, ciática, mialgias) y de daño agudo de tejidos blandos (esguinces, torceduras). El diclofenac sódico también resulta eficaz para tratar los signos y síntomas de la dismenorrea. <sup>(45)</sup>

Esta droga es un agente analgésico efectivo frente al dolor dental, el dolor quirúrgico leve, el dolor post-parto y las cefaleas. En estos casos, el diclofenac sódico resultó al menos tan efectivo como las dosis usuales de AINEs y de analgésicos

narcóticos pero, a diferencia de estos últimos, no produjo efectos sobre el sistema nervioso central y el comienzo de la analgesia fue más rápido con diclofenac que con los otros analgésicos. <sup>(45)</sup>

La administración intramuscular de diclofenac sódico provee una analgésica rápida y duradera en pacientes que padecen cólicos renales o biliares. Los autores resaltan que, aunque en estos casos los analgésicos narcóticos muestran una eficacia similar, el diclofenac resulta mejor tolerado ya que no produce efectos sobre el sistema nervioso central. <sup>(45)</sup>

### 3.5 EFECTOS SECUNDARIOS

Cerca de un 12% de los pacientes sufren efectos secundarios atribuibles al diclofenac sódico, señalan los autores, los cuales son habitualmente leves y transitorios. Los efectos adversos aparecen generalmente en los primeros 6 meses de tratamiento, comentan, y son más frecuentes en ancianos. Al igual que sucede con otros AINEs, los problemas más frecuentes son los

gastrointestinales, seguidos por los trastornos nerviosos menores y las reacciones alérgicas.

El diclofenac sódico es bien tolerado en comparación con otros AINEs. La aspirina produce efectos gastrointestinales más graves y más frecuentes que el diclofenac, mientras que la indometacina provoca más efectos a nivel del sistema nervioso central.

La tolerabilidad del diclofenac es similar a la del ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno.

Aunque se han informado casos raros y aislados de hepatitis, daño renal severo y complicaciones hematológicas graves, otros AINEs también han sido asociados con estos problemas, aclaran. Además, el diclofenac nunca se asocia o lo hace raramente, con efectos adversos causados por otros AINEs, tales como la pancreatitis aguda, la meningitis aséptica y las reacciones cutáneas o fototóxicas severas. <sup>(45)</sup>

### 3.6 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El diclofenac no parece interaccionar con drogas tales como anticoagulantes orales, oro parenteral, penicilamina, cloroquina, prednisolona, cefadroxil, doxiciclina, codeína e hipoglucemiantes orales.

Los antiácidos retardan la absorción de diclofenac pero no afectan la absorción total de la droga. La administración concomitante de aspirina reduce las concentraciones plasmáticas del diclofenac.

El diclofenac reduce la depuración de litio por lo cual las concentraciones plasmáticas de litio pueden alcanzar niveles tóxicos durante la coadministración de ambas drogas. <sup>(45)</sup>

### III. OBJETIVOS

#### 1.OBJETIVOS GENERALES

I. Evaluar de forma comparativa en diseño doble ciego el efecto anti-inflamatorio de la bencidamina contra el efecto antiinflamatorio del diclofenac sódico administrados por vía oral, en la inflamación que se presenta posterior a la extracción del tercer molar.

II. Desarrollar un método objetivo y sofisticado que nos permitiera medir con exactitud la inflamación sin causarle dolor al paciente.

#### 2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

Evaluar el efecto de los tratamientos en estudio sobre determinados signos de la inflamación mediante lo siguiente:

Cuantificar el edema postoperatorio utilizando medición manual y una técnica de medición computarizada.

Cuantificar las diferencias en temperatura del oído y de la cavidad bucal.

Medir la apertura bucal como indicador de la movilidad

mandibular.

Registrar la posible aparición de reacciones adversas, producidas por la administración de los diferentes tratamientos durante el postoperatorio de los pacientes.

#### IV. MATERIALES Y METODOS

Este estudio se realizó en la sala clínica del Postgrado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela con una muestra experimental de 40 pacientes que asistieron a la consulta del Postgrado entre el periodo de febrero a mayo de 2002. De dicha muestra se conformaron dos grupos experimentales administrándoseles por vía oral a 20 pacientes bencidamina, Acutén® (Acetaminofén y codeína) y amoxicilina y a los otros 20 pacientes diclofenac sódico, Acutén® y amoxicilina.

Fueron incluidos en este estudio aquellos pacientes que cumplieron con los criterios mencionados a continuación:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes hombres y mujeres, entre 18 y 30 años de edad.
2. Tener indicada la extracción del tercer molar, en el cual se tenga que realizar osteotomía.
3. Firmar el consentimiento escrito.

Fueron excluidos los pacientes de este estudio en los



siguientes casos:

1. Pacientes con patologías reumáticas.
2. Pacientes bajo tratamiento con AINEs.
3. Úlcera gástrica o duodenal activa o presentar hemorragias digestivas.
4. Alteraciones conocidas de la función hepática o renal.
5. Alteraciones hematológicas.
6. Dependencia a medicamentos o drogas.
7. Enfermedades terminales o neoplasias o patologías que por su severidad puedan interferir en la interpretación de los datos.
8. Enfermedades infecciosas de origen odontológico.
9. Patologías inflamatorias presentes en la boca antes de la odontectomía.
10. Embarazo o lactancia.
11. Pacientes fumadores.
12. Pacientes alérgicos a analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos, penicilina, bencidamina, acetaminofén o codeína.

Criterios para excluir los pacientes con tratamiento iniciado:

1. Pacientes que falten a alguno de los controles, serán sustituidos por otro.
2. Los pacientes que se excluyan por reacciones adversas, serán analizados en cuanto a la seguridad, pero no en cuanto a la efectividad del tratamiento. Así mismo no serán sustituidos, para impedir sesgos (“bias”) en la evaluación final de la seguridad y no subestimar la seguridad o efectos adversos.

Los pacientes recibieron una tableta de bencidamina de 50mg cada 8 horas o una tableta de diclofenac cada 8 horas, por 3 días. Debido a que el dolor es un síntoma frecuente en este procedimiento y la bencidamina no produce efectos analgésicos significativos a las dosis clínicas habituales, todos los pacientes recibirán el mismo tratamiento con analgésico por lo que se le suministraran 500mg de acetaminofén más 25mg. de codeína (ACUTEN®).

Todos los pacientes tomaron una tableta que contiene 500mg de acetaminofén mas 25mg de codeína cada 6 horas, durante las primeras 48 horas, en caso de dolor y simultaneamente una cápsula de amoxicilina de 500mg cada 8 horas por 7 días.

Para suministrar la bencidamina 50mg o el diclofenac sódico se dividió la muestra en dos grupos A y B los cuales recibieron los medicamentos marcados con las letras A o B. Este estudio se realizó por un método doble ciego donde ni el cirujano ni el paciente tenían conocimiento del producto que se estaba suministrando. El grupo A recibió una (1) tableta recubierta marcada con la letra A, el grupo B recibió una (1) tableta recubierta marcada con la letra B; ambos grupos la tomaron cada ocho (8) horas por tres (3) días.

Para esta investigación se aplicó el protocolo aprobado por la Junta Revisora de Productos farmacéuticos del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” del Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Todos los medicamentos necesarios para el tratamiento fueron suministrados por Laboratorios ELMOR S.A.

La asignación de los tratamientos A y B fueron preparadas de acuerdo con un esquema aleatorio y balanceado por tratamiento en bloque de cuatro unidades como se muestra en la tabla 1. Las unidades terapéuticas que contienen los medicamentos para todo el tratamiento de los paciente del estudio fueron enviadas en bloques de cuatro (o múltiplos de

cuatro) al centro de investigación.

<b>Codificación de Asignación de Tratamiento</b>	
02-A	01-B
04-A	03-B
05-A	06-B
07-A	08-B
11-A	09-B
12-A	10-B
13-A	15-B
14-A	16-B
17-A	18-B
19-A	20-B
22-A	21-B
24-A	23-B
26-A	25-B
28-A	27-B
29-A	30-B
31-A	32-B
35-A	33-B
36-A	34-B
37-A	39-B
38-A	40-B
<b>Total</b>	<b>40 pacientes</b>

**Tabla 1. Método de la asignación del tratamiento**

El paciente para su selección llenó un cuestionario sobre sus antecedentes personales donde están incluidos los criterios de selección o exclusión (Anexo 1) y los aptos para el estudio firmaron la carta de autorización. (Anexo 2)

El paciente que cumplió con los criterios se le indicó antes del día control (0 horas) el examen de laboratorio pre-operatorio y la radiografía panorámica (bucosinusal).

Los exámenes de laboratorio pre-operatorios son los siguientes:

- 1.- Hematología completa con índices y diferenciales
- 2.- Plaquetas
- 3.- Tiempo de protrombina
- 4.- Tiempo parcial de tromboplastina
- 5.- Glicemia en ayunas de 10 horas
- 6.- VDRL

Los valores normales de los exámenes de laboratorio se aprecian en el anexo 3

Todos los pacientes incluidos dentro del estudio presentaron resultados de los exámenes de laboratorio dentro de los niveles normales.

Cada paciente se sometió a tres exámenes de control que fueron los siguientes (Anexo 4) :

Control día 1 (0 horas):

- Evaluación clínica (Se llenó la historia clínica del Postgrado de Cirugía Bucal y se evaluaron los exámenes de laboratorio y radiografía panorámica) Anexo 5.
  
- Fotografía a color con cámara digital, tomada con el paciente sentado de frente en el cefalostato (el cefalostato nos permitió reproducir la misma posición en las próximas fotografías a través de la colocación de las guías auditivas). La cámara fue ubicada a la altura de la cara del paciente, en un trípode a una distancia de un metro.
  
- Mediciones objetivas de control (se realizaron dos mediciones directas en milímetros donde se utilizaron como puntos de referencia los siguientes: en la primera se tomo la distancia ángulo externo del ojo – ángulo gonial mientras que la segunda medición se realizó tomando como punto de referencia la zona inferior de implantación del pabellón auricular (denominada

en nuestro estudio tragus de la oreja) y borde inferior del ala de la nariz estas mediciones fueron tomadas con una regla plástica flexible odontológica Medical Dental® de 14 mm. de longitud; además se tomó la temperatura y se midió la apertura bucal).

- Intervención quirúrgica. (Anexo 6)
  
- Se prescribieron los medicamentos, de acuerdo al protocolo. (Anexo 7)

Control día 2 (48 horas):

- Fotografía a color, tomada con el paciente sentado de frente al cefalostato.
  
- Mediciones objetivas de control.
  
- Se verificó si el paciente cumplió el tratamiento.
  
- Evolución de eventos adversos.

Control día 3 (72 horas):

- Fotografía a color, tomada con el paciente sentado de frente en cefalostato.
- Mediciones objetivas de control.
- Verificar si el paciente cumplió el tratamiento.
- Evolución de eventos adversos.

## 10.- Metodología de evaluación

### 10.1.- EDEMA:

Para la medición del edema se utilizaron dos métodos, uno directo y otro computarizado (modelo Facultad de Odontología U.C.V. con registros de derecho de protección de autor en tramitación). En el método directo se uso una regla plástica milimetrada odontológica Medical Dental de 14 mm de longitud, para de esta forma observar las diferencias que existen en milímetros, entre los diferentes controles del paciente como son a las 0, 48 y 72 horas. En el computarizado se utilizó una foto a



color tomada con cámara digital (cámara digital SONY Mavica modelo MVC-FD88) sobre la cual se realizó la evaluación del área de inflamación, para lograr evaluar el lado donde se encuentra el edema y el grado de aumento del mismo. Para ello se realizó sobre cada una de las fotos una línea, la cual siguió el contorno del tercio medio e inferior del paciente, en la cual se marco una serie de puntos a los cuales se le determinó sus coordenadas en los planos de los ejes X y Y. Posteriormente se realizó la superposición de las fotos de los controles 0, 48 y 72 horas, esta superposición de las fotos nos permitió observar el área de inflamación. A cada una de las líneas obtenidas de las fotos de los controles se le asignó una letra, el control 0 es la línea A, el de 48 se denomina línea B y el de 72 horas línea C. Al trasladar los datos obtenidos de cada uno de los puntos que conforman las líneas, del contorno de la cara del paciente en cada uno de los controles, a una base de datos elaborada en el programa Excel de Microsoft Office® 2000 en español (Anexo 8) diseñado por el Br, Marco Antonio Ponce Martínez estudiante del décimo semestre de Ingeniería Mecánica de la Universidad Central de Venezuela, el cual nos permitió determinar el grado de edema a las 48 y 72 horas. Además se tomaron los valores de las mediciones directas para calcular las diferencias en milímetros entre los diferentes controles 0, 48 y 72 horas.

## 10.2.- CALOR:

La termografía (o termometría) diferencial oído – boca es un método adecuado para medir la temperatura del área inflamada, frente a la temperatura corporal <sup>20</sup>. En el estudio se utilizó simultáneamente un termómetro óptico marca thermoscan pro 3000 (Braun) y un termómetro bucal, ambos con una sensibilidad de 0,1 °C.

## 10.4.- MOVILIDAD MANDIBULAR:

Se midió la máxima apertura de la boca midiendo con un regla milimetrada la distancia entre bordes incisales en la línea media entre los incisivos centrales superiores y los inferiores. <sup>(49)</sup>

## 11.- Metodología estadística

Los resultados fueron expresados como el promedio  $\pm$  el error estándar de la media ( $X \pm ESM$ ). La diferencia estadística entre los grupos A y B fue analizada mediante la aplicación de la t-Student no pareada utilizando el paquete de estadística SPSS

10.0 (para Windows). Valores de  $p < 0.05$  fueron considerados estadísticamente significativos.

## 2.- Seguridad

La seguridad del tratamiento farmacológico fue evaluada utilizando un cuestionario abierto durante cada visita, que se ha registrado en la planilla de seguimiento o de control. Cualquier síntoma o signo, sin considerar su naturaleza y severidad, será anotado en la hoja de control.

## V. RESULTADOS

### MUESTRA.

Se analizó una muestra de 40 pacientes los cuales se dividieron en dos grupos A y B.

Los grupos A y B presentaron un promedio de edad de 22 años respectivamente (gráfico 1) mientras que la distribución por sexo fue para el grupo A de 17 mujeres y 3 hombres y para el grupo B de 13 mujeres y 7 hombres (gráfico 2).

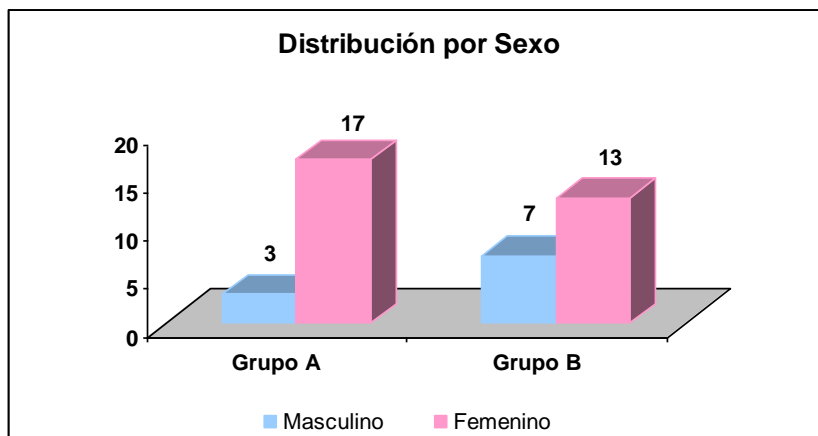


GRAFICO 1: Distribución por sexo de ambos grupos.

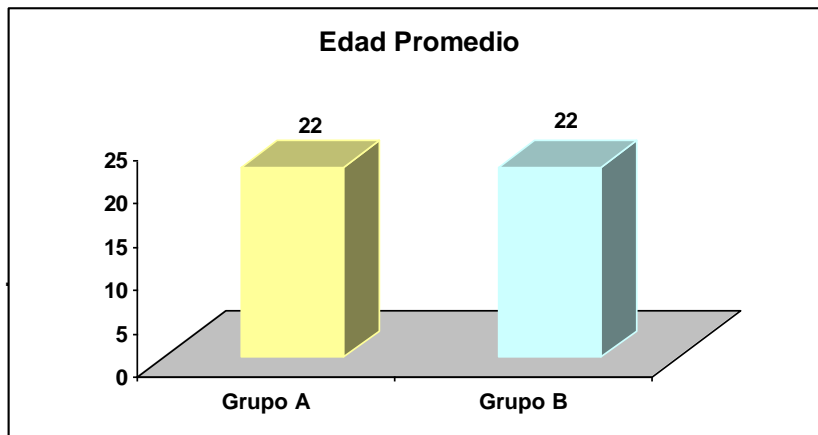


GRAFICO 2. Edad promedio de ambos grupos

## EFFECTOS ADVERSOS

Posteriormente se procedió a calcular el número de pacientes que presentaron efectos adversos los cuales fueron excluidos del cálculo. De la muestra de 40 pacientes sólo fueron evaluados en cuanto a efectividad 28 , es decir 14 en cada grupo ya que el resto de los pacientes no cumplió con el tratamiento por presentar náuseas y fue excluido por no seguir los criterios de permanencia ( "compliance") en el estudio (gráfico 3). Los datos por paciente promedio  $\pm$  ESM se muestran en el anexo 9.

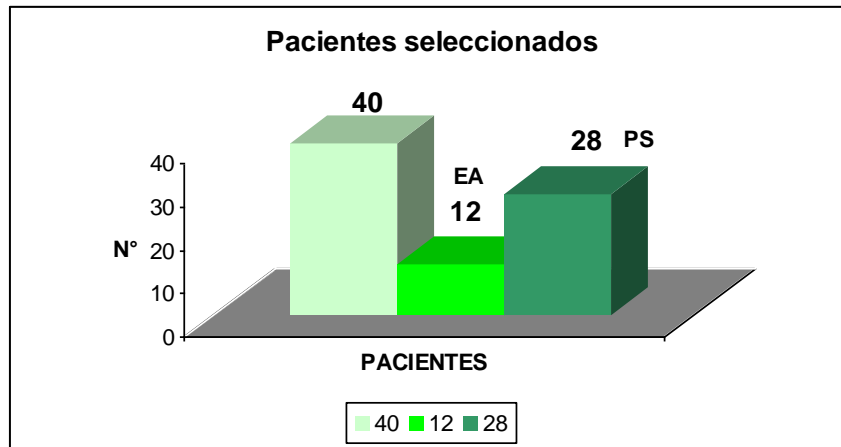


GRAFICO 3. Pacientes seleccionados (PS) y pacientes con efectos adversos (EA) .

A los pacientes se les realizaron las siguientes evaluaciones: distancia ángulo externo del ojo - punto gonion (ángulo de la mandíbula), distancia tragus de la oreja - ala de la nariz, temperatura bucal, temperatura de oído y área inflamada tanto derecha como izquierda.

Se les aplicó la prueba t-student, dos colas para muestras no pareadas a todos los datos obtenidos para comparar los grupos A y B en los distintos controles (0, 48 y 72 horas). Todos los valores menores de 0.05 indican que son estadísticamente significativos.

## MEDICIONES DIRECTAS

A/G		
	Grupo A	Grupo B
<b>Control 0</b>	96.85	99.35
<b>Control 48</b>	102.85	104.85
<b>Control 72</b>	102.55	103.70

TABLA 2. Distancia promedio desde el ángulo externo del ojo hasta el punto gonion, comparando los grupos A y B en los distintos controles (0, 48 y 72 horas).

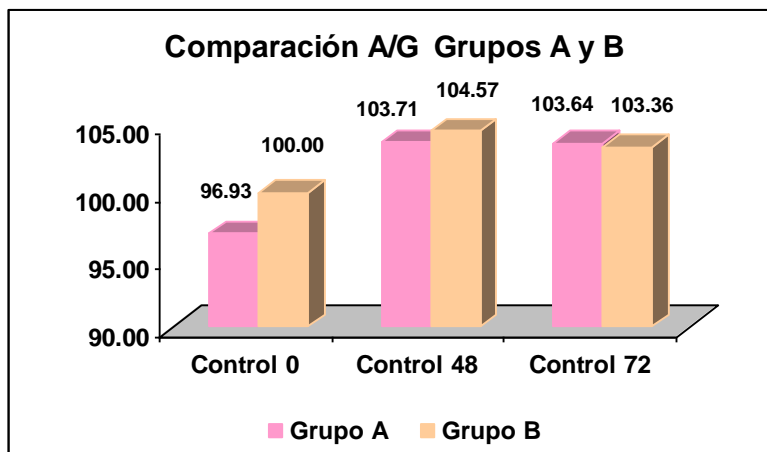


GRAFICO 4. Distancia promedio desde el ángulo externo del ojo hasta el punto gonion, comparando los grupos A y B en los distintos controles (0, 48 y 72 horas).

En la tabla 2 y en el gráfico 4 se muestran los valores de las distancias desde el ángulo externo del ojo al punto gonion (ángulo de la mandíbula) entre los grupos A y B. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en los distintos controles realizados. (0 horas  $p = 0.211$ , 48 horas  $p = 0.728$  y 72 horas  $p = 0.908$ ).

<b>TRAGUS</b>		
	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>
<b>Control 0</b>	112.65	113.25
<b>Control 48</b>	117.00	118.35
<b>Control 72</b>	116.65	116.50

TABLA 3. Distancia promedio desde el tragus de la oreja hasta el ala de la nariz, comparando los grupos A y B en los distintos controles (0, 48 y 72 horas).



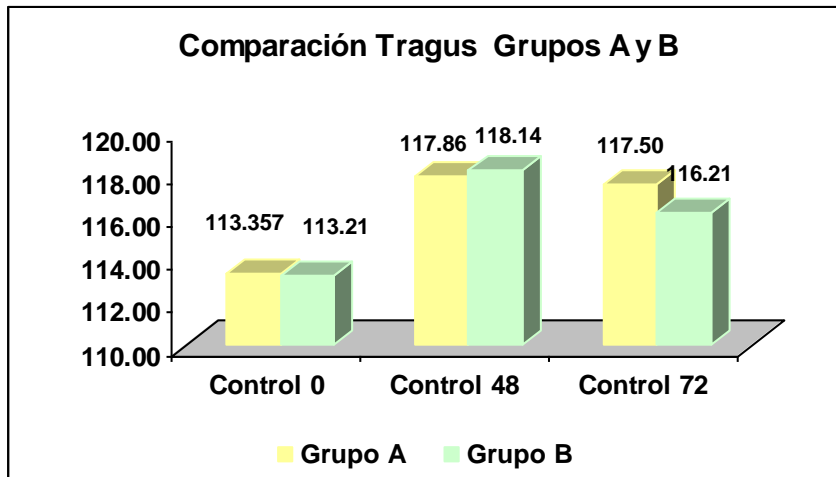


GRAFICO 5. Distancia promedio desde el tragus de la oreja hasta el ala de la nariz, comparando los grupos A y B en los distintos controles (0, 48 y 72 horas).

En la tabla 3 y en el gráfico 5 se muestran los valores de las distancias desde el tragus de la oreja hasta el ala de la nariz entre los grupos A y B. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en los distintos controles realizados. (0 horas  $p= 0.944$ , 48 horas  $p= 0.899$ , 72 horas  $p = 0.563$ )

## TEMPERATURA

TEMP. OIDO		
	Grupo A	Grupo B
Control 0	36.87	36.83
Control 48	36.82	36.77
Control 72	36.47	36.47

TABLA 4. Temperatura promedio del oído, comparando los grupos A y B en los distintos controles (0, 48 y 72 horas).

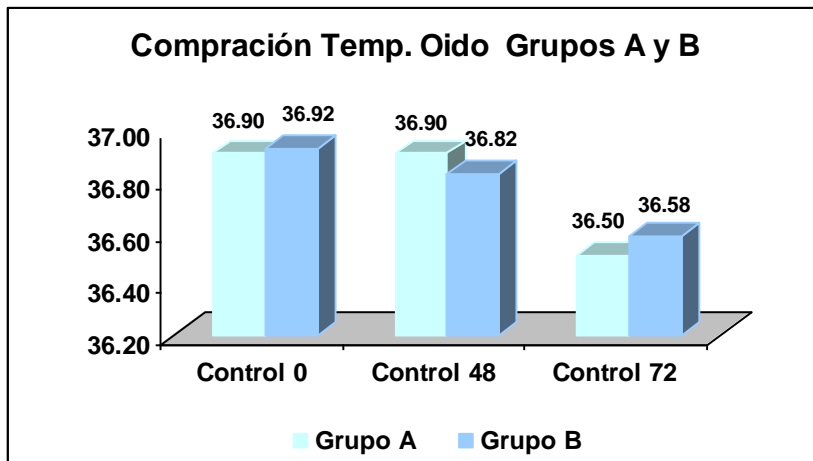


GRAFICO 6. Temperatura promedio del oído, comparando los grupos A y B en los distintos controles (0, 48 y 72 horas).

En la tabla 4 y en el gráfico 6 se muestran los valores de las temperaturas de oído entre los grupos A y B. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de

tratamiento en los distintos controles realizados. (0 horas  $p = 0.884$ , 48 horas  $p = 0.752$ , 72 horas  $p = 0.713$ ).

TEMP. BOCA		
	Grupo A	Grupo B
<b>Control 0</b>	36.77	36.96
<b>Control 48</b>	36.86	37.09
<b>Control 72</b>	37.27	36.84

TABLA 5. Temperatura promedio de la boca, comparando los grupos A y B en los distintos controles (0, 48 y 72 horas).

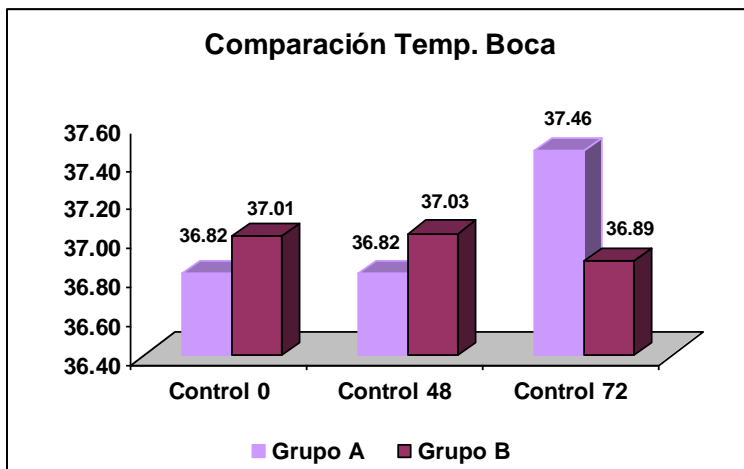


GRAFICO 7. Temperatura promedio de la boca, comparando los grupos A y B en los distintos controles (0, 48 y 72 horas).

En la tabla 5 y en el grafico 7 se muestran los valores de las temperaturas de boca entre los grupos A y B. No se observaron

diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en los distintos controles realizados. ( 0 horas p = 0.128, 48 horas p = 0.193, 72 horas p = 0.354 )

<b>Promedio de temperaturas</b>		
<b>Grupo/control</b>	<b>T.OIDO</b>	<b>T. BOCA</b>
<b>A - 0</b>	37.90	36.82
<b>B - 0</b>	36.92	37.01
<b>A - 48</b>	36.90	36.82
<b>B - 48</b>	36.82	37.03
<b>A - 72</b>	36.50	37.46
<b>B - 72</b>	36.58	36.89

TABLA 6 . Comparación promedio entre la temperatura bucal y la temperatura de oído.

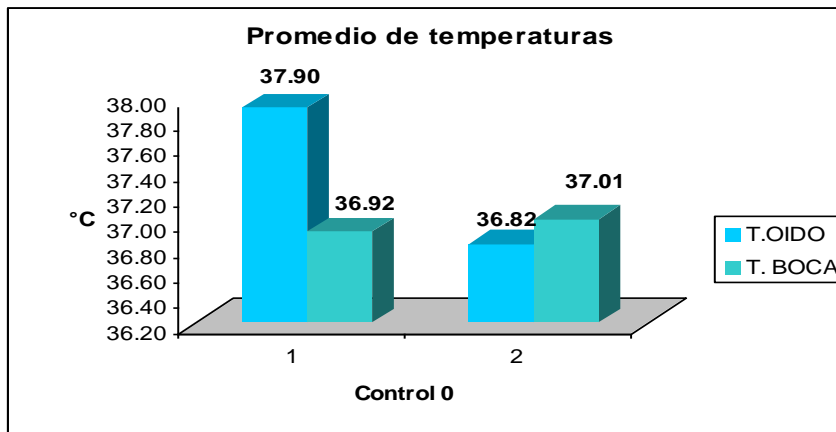


GRAFICO 8 . Comparación promedio entre la temperatura de oído y la temperatura bucal a las 0 horas.

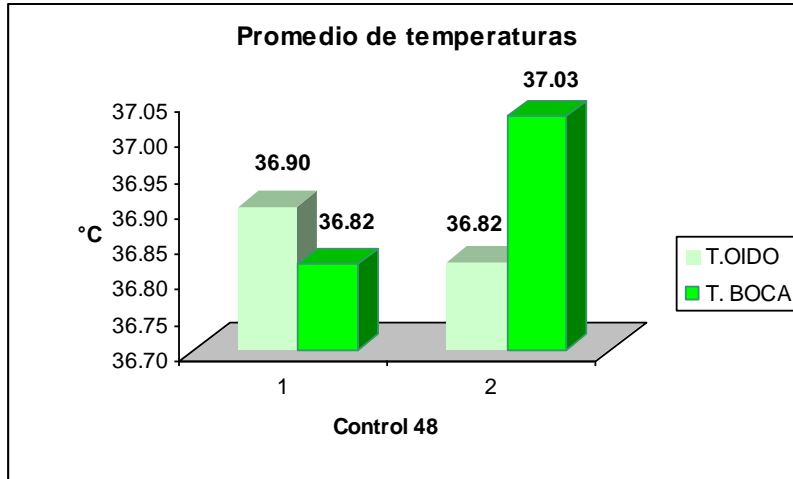


GRAFICO 9 . Comparación promedio entre la temperatura de oído y la temperatura bucal a las 48 horas.

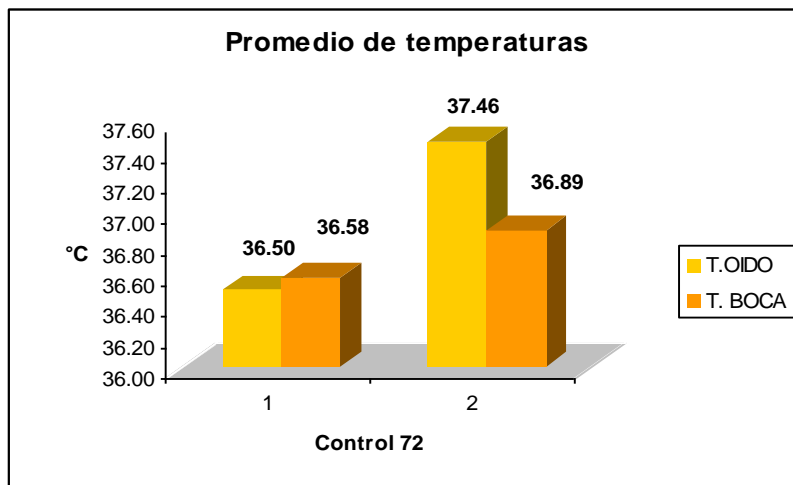


GRAFICO 10. Comparación promedio entre la temperatura de oído y la temperatura bucal a las 72 horas.

En la tabla 6 y en los gráficos 8, 9 y 10 se muestra la

comparación de los valores promedio entre las temperaturas de oído y temperatura de la boca de los pacientes del mismo grupo a las 0, 48 y 72 horas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de los mismos grupos de tratamiento ya que al realizar la comparación entre ambas temperaturas se obtuvo que el grupo A a las 0 horas presentó una  $p = 0.585$ , el grupo B a las 0 horas presentó una  $p = 0.467$ , el grupo A a las 48 horas presentó una  $p = 0.671$ , en el grupo B a las 48 horas se obtuvo una  $p = 0.369$  por último el grupo A a las 72 horas presentó una  $p = 0.125$  y el grupo B a las 72 horas presentó una  $p = 0.160$ .

#### APERTURA BUCAL

<b>APERT. BUCAL</b>		
	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>
<b>Control 0</b>	46.70	47.30
<b>Control 48</b>	21.55	18.60
<b>Control 72</b>	26.45	24.20

TABLA 7. Apertura bucal promedio, comparando los grupos A y B en los distintos controles (0, 48 y 72 horas).

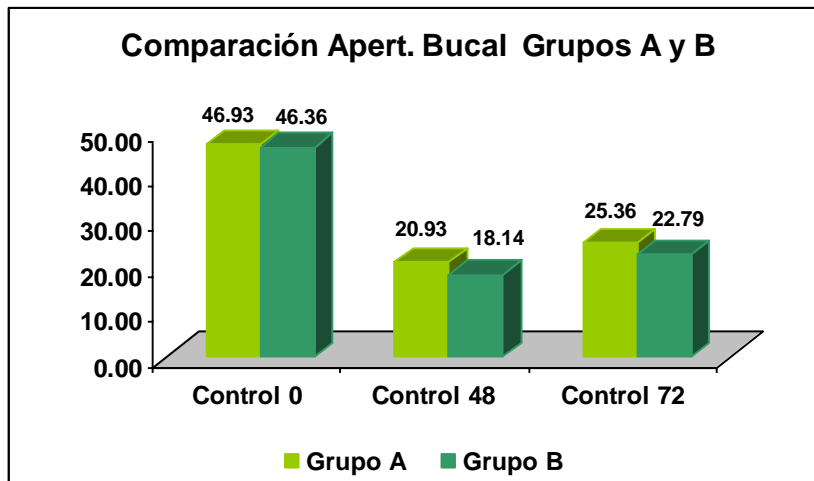


GRAFICO 11. Apertura bucal promedio, comparando los grupos A y B en los distintos controles (0, 48 y 72 horas).

En la tabla 7 y en el gráfico 11 se muestran los valores de las aperturas bucales entre los grupos A y B. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en los distintos controles realizados. (0 horas  $p = 0.803$ , 48 horas  $p = 0.368$ , 72 horas  $p = 0.407$ )

## AREAS DE INFLAMACIÓN

AREA DE INFLAM. DER.		
	Grupo A	Grupo B
Control 0	-	-
Control 48	2.61	2.44
Control 72	1.09	1.79

TABLA 8. Area inflamada derecha comparando los grupos A y B en los distintos controles

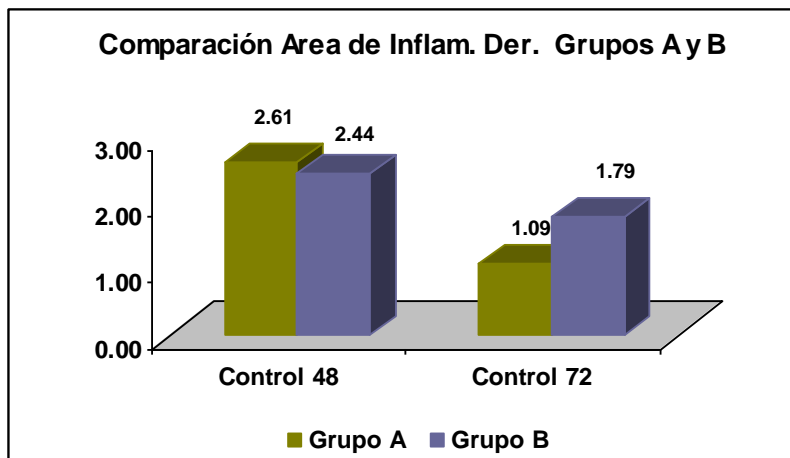


GRAFICO 12. Area inflamada derecha comparando los grupos A y B en los distintos controles

En la tabla 8 y en el grafico 12 se aprecia que los resultados posteriores a las 48 horas de la intervención el grupo A presentó un área de inflamación derecha similar al grupo B esto indica que



ambos grupos tuvieron efecto antiinflamatorio parecido por lo que no se observaron diferencias estadísticamente significativas. ( 48 horas  $p = 0.727$ , 72 horas  $p = 0.115$ ),

AREA DE INFLAM. IZQ.		
	Grupo A	Grupo B
Control 0	-	-
Control 48	2.55	2.96
Control 72	1.17	1.51

TABLA 9. Area inflamada izquierda comparando los grupos A y B en los distintos controles

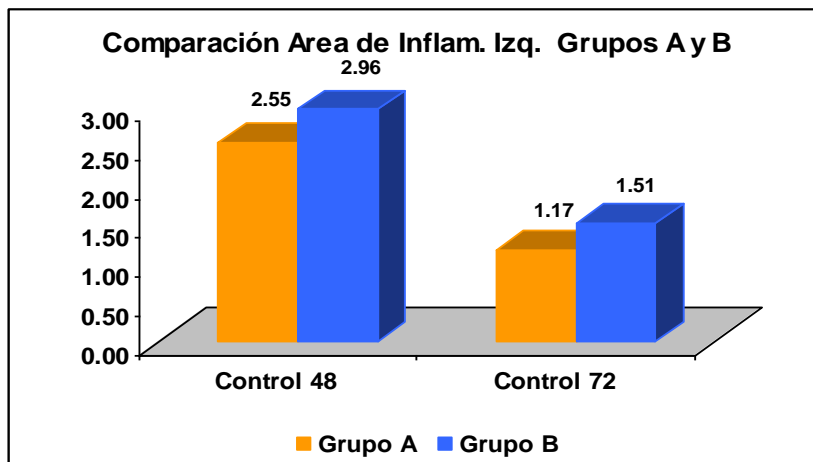


GRAFICO 13. Area inflamada izquierda comparando los grupos A y B en los distintos controles.

En la tabla 9 y en el gráfico 13 se aprecia que los resultados posteriores a las 48 horas de la intervención el grupo A presentaron un área de inflamación izquierda similar al grupo B esto indica que ambos grupos tuvieron efecto antiinflamatorio semejante por lo que no se observaron diferencias estadísticamente significativas. ( 48 horas  $p = 0.500$ , 72 horas  $p = 0.493$ ),

Figura 7. Fotografías de una paciente del grupo bencidamina con sus tres controles.

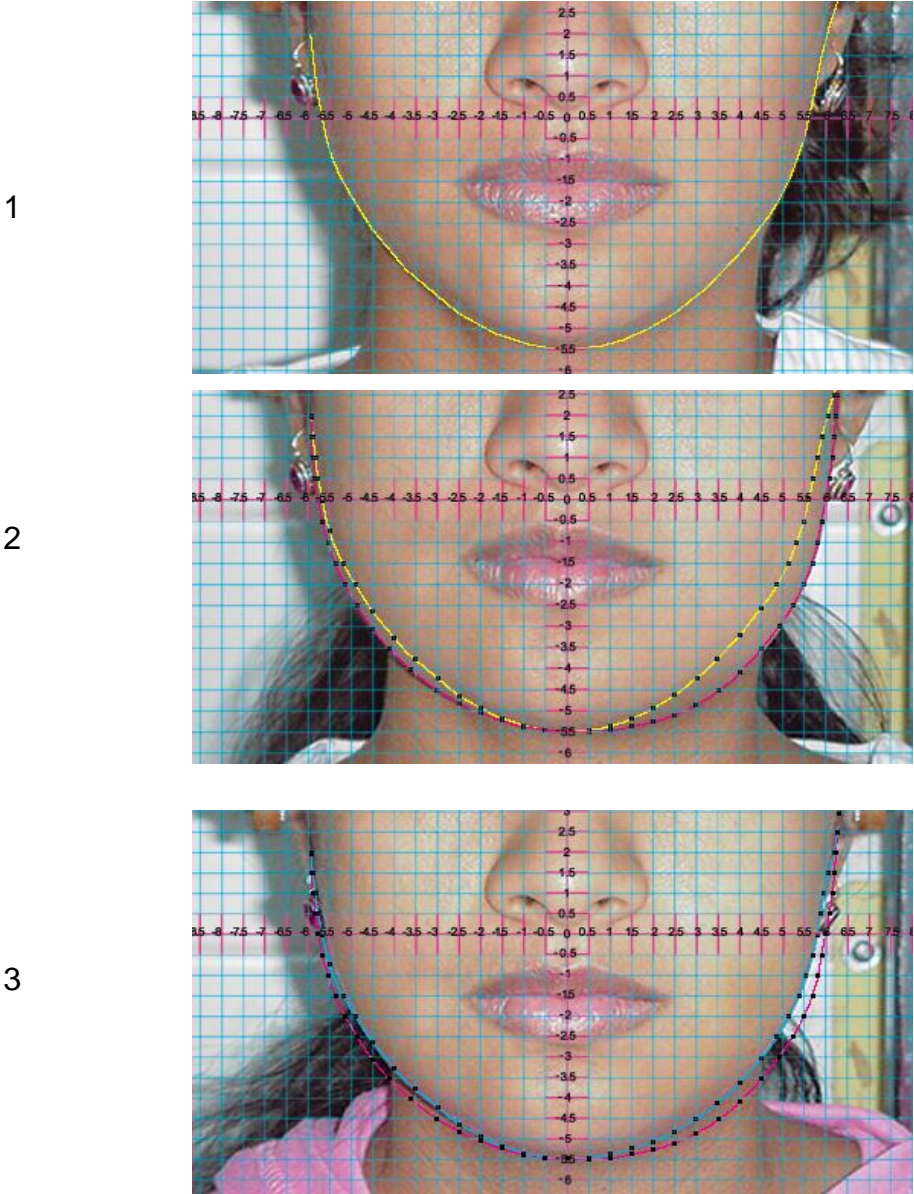
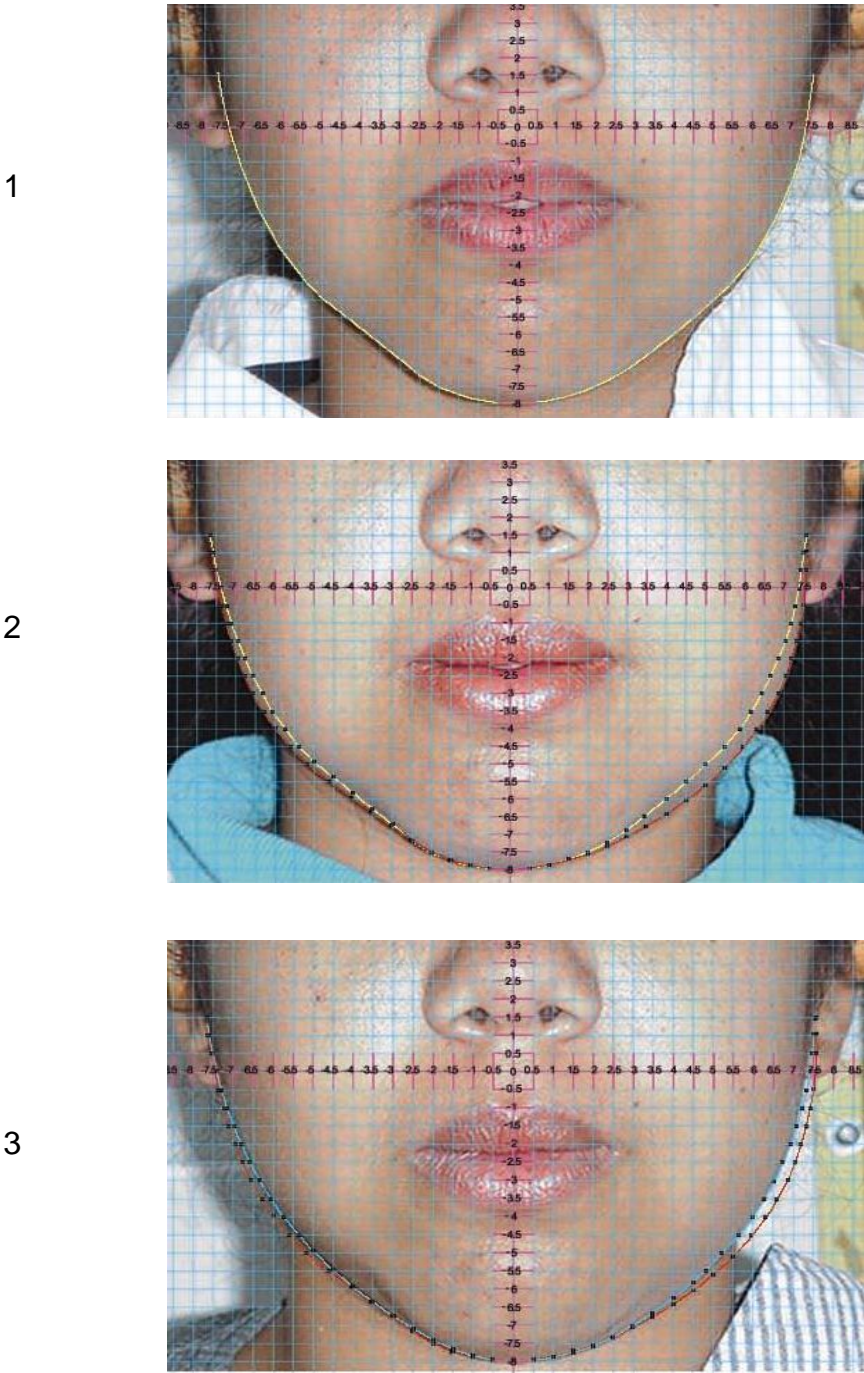


Figura 8. Fotografías de una paciente del grupo diclofenac sódico con sus tres controles.



En la figura 6 y en la figura 7 se pueden apreciar dos de los paciente incluidos en nuestra investigación a los cuales se le realizó la odontectomía de los terceros molares con sus respectivos tres controles. La foto 1 corresponde al control a las 0 horas (antes de la intervención) en donde se representa con una curva en amarillo el contorno normal externo del tercio inferior de la cara del paciente, la foto 2 corresponde al control a las 48 horas después de la intervención y se representa con una curva de color rojo, nótese la diferencia que existe con la curva amarilla, ambas curvas coinciden en un punto cero obteniéndose de esta manera un área de superficie que nos permitió obtener el área inflamada a través de un programa computarizado y la foto 3 es el control a las 72 horas representada con una curva de color azul que al compararla con la curva roja se aprecia una disminución del edema en donde de igual forma ambas curvas se unen en un punto cero permitiendo la obtención del área de superficie y de esta manera evaluar el efecto antiinflamatorio de ambos medicamentos.

## VI. DISCUSIÓN

Es un hecho determinante que el edema extraoral postoperatorio es algo que ocurre casi inevitablemente y esto ha permitido el uso de diversos medicamentos antiinflamatorios para poder controlar esta complicación, no obstante se han realizado diversos estudios para medir la inflamación extraoral posterior a la odontectomía de tercer molar retenido.

Se han publicado trabajos como el de medición objetiva de la inflamación postoperatoria <sup>(49)</sup> en el que se realizó un estudio controlado doble-ciego evaluando la eficacia y la tolerabilidad de ciertas drogas antiinflamatorias sobre el edema postoperatorio después de la odontectomía del tercer molar en una muestra de 600 pacientes. En este trabajo se han evaluado una serie de métodos para medir el edema extrabucal que incluían: a) el uso de calibreadores extrabucales, b) la utilización de hilo de sutura seda negra siguiendo el contorno externo mandibular desde la oreja del lado izquierdo hasta la oreja del derecho, c) fotografías preoperatorias y postoperatorias de la cara del paciente tomadas a la misma distancia y en la misma posición y evaluadas bajo una rejilla cuadrangular, d) estereo-fotómetro de la cara del paciente lo cual es un método tridimensional que permitía a partir

de dos fotografías pre y postoperatoria la obtención de dos líneas y la comparación de las mismas y e) evaluación clínica del edema evaluado diariamente después de la intervención utilizando una escala que incluía valores del 0 al 3 de acuerdo a la severidad de la inflamación. Los resultados de este estudio demostraron que en todos los métodos si se podía evidenciar que existía inflamación y que el método mas efectivo era el del estereo-fotómetro sin embargo comparando los métodos antes mencionados con nuestro modelo directo de medición de inflamación podemos notar, y a pesar de que los autores no lo refieren, que dichos métodos son manuales y que podrían presentarse modificaciones de los puntos de referencia y dolor en los sitios de referencia (zonas intervenidas quirúrgicamente) ya que es muy difícil realizar la medición en el punto correcto por lo que se hacia casi imposible el hecho de obtener valores exactos para medir inflamación. Por esta subjetividad de los métodos directos para evaluar inflamación se decidió desarrollar una metodología completamente cuantitativa a través de un programa computarizado y así obtener de manera más confiable la verdadera área de superficie de la zona inflamada pudiendo por esta razón realizar una evaluación correcta de cuan efectivo era un medicamento antiinflamatorio.

Otro factor importante en la medición directa, es que el trayecto de las líneas de medición no logro medir la zona donde el paciente presentó la mayor área de inflamación.

Los resultados obtenidos por Antonioli y Held (1972) para la determinación del área de inflamación en el cual se le realizaron fotografías control a los pacientes, sentados en una especie de cefalostato con guías para el pabellón auricular y cabezal, para lograr repetir la posición exacta del paciente en cada control, entre la cámara y la cara del paciente se colocó una rejilla de 11 x 11 cm con el centro de la rejilla, coincidiendo con la punta de la nariz del paciente, luego con un planímetro manualmente se determinó en la fotografía la superficie de circunscripción del contorno del paciente se realizó la superposición de las diferentes fotos y se calculó el área de inflamación de cada uno de los pacientes. Este método al ser un poco más objetivo permite el cálculo más preciso del área de inflamación pero sigue teniendo cierto grado de subjetividad al tener que realizar todo el procedimiento manualmente. Mientras que en el método empleado por nosotros el programa de manejo de imágenes nos da las coordenadas automáticamente al colocar el punto en la línea del contorno del paciente, y con estos datos pasados al programa de calculo del área obtenemos los



resultados inmediatamente. Lo que permite que este método sea más objetivo. <sup>(50)</sup>

Al comparar los resultados obtenidos en esta investigación, con el trabajo anterior, en el punto donde ellos evaluaron pacientes a los cuales se les realizó la extracción de tercer molar retenido y que recibieron bencidamina 50mg o placebo repartidas en 4 grageas diarias, observaron que durante los primeros tres días hubo diferencias estadísticamente significativas que tendían a igualarse con los días. En nuestro trabajo realizamos un seguimiento de tres días, evaluando la bencidamina con el diclofenac sódico y en donde pudimos obtener que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos por lo que ambos medicamentos tienen efecto antiinflamatorio.

En los resultados obtenidos por los Odontólogos Cedeño, García-Arocha y González <sup>(51)</sup> en Octubre de 2002 en donde se realizó un estudio controlado sobre el efecto de la bencidamina vs. placebo después de tres días de tratamiento, en ese ensayo si hubo diferencias estadísticamente significativas a favor de la bencidamina. En tal sentido, dicho estudio demostró el efecto de la bencidamina como antiinflamatorio, lo cual al compararlo con

los resultados obtenidos en el presente trabajo nos lleva a concluir que tanto la bencidamina y el diclofenac sódico son dos antiinflamatorios con actividad estadísticamente similar. <sup>(51)</sup>

En la evaluación de los cambios de temperatura en la inflamación posterior a la odontectomía de los terceros molares, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, ello probablemente estuvo relacionado con el hecho de que durante todo el periodo de evaluación todos tomaron acetaminofen además en el grupo diclofenac sódico debe agregarse el efecto antipirético de ese medicamento.

Con relación al estudio termográfico, no se pudo evidenciar cambios termográficos entre las temperaturas de la boca y el oído, posiblemente por la modificación que sobre la temperatura tienen los medicamentos utilizados. <sup>(52)</sup>

## VII. CONCLUSIONES

De acuerdo con nuestra investigación podemos concluir lo siguiente:

1. El uso tanto de la bencidamina como del diclofenac sódico, ambos por vía oral demostraron tener el mismo efecto antiinflamatorio al ser administrados posterior a la odontectomía del tercer molar.

2. De acuerdo con los resultados obtenidos se puede recomendar el uso de la bencidamina como agente antiinflamatorio al igual que el diclofenac sódico.

3. Es importante incentivar la utilización de este método computarizado para medir la inflamación en vista de que los métodos manuales son subjetivos trayendo como consecuencias medidas inexactas y dificultad al utilizarlos con los pacientes.

4. Con este método para medir inflamación extrabucal ahora se puede realizar la comparación entre otras drogas antiinflamatorias.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bender A. Inflamación. Cátedra de Cirugía, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Córdoba. República Argentina.2002. (serial online) (consultado 10/6/02)  
<http://www.eco.uncor.edu/docentes/bender/inflamac.htm>
2. Marulanda S. La inflamación y el cirujano, Primera parte, Universidad de la Samaritana, Bogota D.C. Colombia.2002. (serial online) (consultado 15/6/02)  
<http://www.encolombia.com/medicina/cirugia/cirugia15400-re-inflamacion.htm>
3. Contran R, Kumar V, Robbins S. Patología Estructural y Funcional. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2000. (53-84)
4. Kumar V, Contran R, Robbins S. Patología Humana. Sexta edición. McGraw-Hill-interamericana. México D.F. 2000 (27-44).
5. Slarkousky P., Inflammation, tue jun 27, 14:33:11, Met DST 1995. (serial online) (consultado 20/06/02)

<http://nic.sav.sk/logos/books/scientific/node4.html>

6. Bravo M y Lopez A. Radicales libres e Inflamación. (serial online) (consultado 12/07/02)

<http://pegasus.ucla.edu/ve/ccr/revista/actualizacion/Revista%20N6%20a%C3%B1o4%20N2/REVSECC3.htm>

7. Guyton A, Hall E. Tratado de Fisiología Médica, Décima edición, McGraw-Hill-interamericana. Madrid-España, 2001, (215, 482-484).

8. Mateos J. Inflamación aguda. (serial online) (consultado 12/07/02)

<http://www.cirugest.com/Revisiones/Cir02-02/02-02-01.htm>

9. Inflamación. (serial online) (consultado 18/07/02)

<http://www.unap.cl/index.pl?iid=3215>

10. Stephen J. Ganong R. Livigappa J, Lange. Fisiopatología Médica; Segunda edición; Editorial Manual Moderno, México D.F. 2000

11. Respuesta celular y tisular a la injuria (serial online)  
(consultado 20/08/02)  
<http://lightning.prohosting.com>
  
12. Las moléculas de adhesión celular tienen un papel muy importante en la fisiología de las células. (serial online) (consultado 10/09/02)  
<http://www.geocities.com/oarranzli/lflma.htm>
  
13. Saenz E. Moléculas de adhesión celular (CAMS).  
Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina,  
Universidad de Concepción. (serial online) (consultado 02/10/02)  
<http://www.Udec.cl/~ofem/remedica/VOL1/cams.htm>
  
14. Rosales C. Del viaje de los leucocitos durante el proceso inflamatorio. (serial online) (consultado 12/09/02)  
<http://www.Biomédicas.UNAM.mx/html/period/mar5.htm>
  
15. Respuesta Metabólica y Endocrina ante una intervención. (serial online) (consultado 20/09/02)  
<http://medicina.uhm.es/docencia/medicina/3/4225.htm>

16. Stiles D, Terr A, Parslow T: Inmunología básica y clínica. Novena edición. Editorial Manual Moderno S.A. México. 1998 (29, 209 – 218).
17. Marval E. Estudio de la hemostasia y trombosis, memoria Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina, Escuela de Bioanálisis, cátedra de hematología. 1999.
18. Collen D y Linjnen H: Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis. Blood 1991; 78:3114-3124.
19. Vassalli J. y Dano K. Fibrinolysis, 1994 ; 8(1) :172-181.
20. Mediadores de la Inflamación (serial online) (consultado 2/10/02) [http:// www. uam.es / departamentos/medicina/farmacologia/especifica/F\\_General/FG\\_T39.pdf](http://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacologia/especifica/F_General/FG_T39.pdf)
21. Abul A, Andrew L, Jordan P. Inmunología celular y molecular. Tercera edición, Mc Graw-Hill-Interamericana. España. 1999

22. El papel del óxido nítrico en la hemodinámica, hemostasia e inflamación (serial online) (consultado 10/10/02)  
[http://gbsystems.com/papers /general/c07297.htm](http://gbsystems.com/papers/general/c07297.htm)
23. British Pharmacopoeia. Benzydamine hydrochloride. volumen 1, 1999. (175-176)
24. Muller-Peddinghaus R et al. New pharmacological and biochemical results as to the mechanism of action of the non-steroidal antiinflammatory drug benzydamine. *Arzneim Forsch* (1987):37:601-605.
25. Tobias L y Hamilton J Ady *Prostag Trom Res.* (1980):6:453-456.
26. Segre G y Hammarstrón S. Aspects of the mecanism of action of benzydamine. *mt j Tiss Reac* (1985): 8(3):187-193.
27. Damerau B et al. *Arzneim Forsch.* Influence of benzydamine on several functions of human



polimorphonuclear leukocytes and their interaction with endothelial cells (1987):37:606-613.

28. Catanese B et al. Biochem Pharmacol. (1969): 18: 1707-1710.
29. Goto K et al. Biochem Pharmacol. (1977):26: 11-18.
30. Sironi, M et al. Inhibition of inflammatory cytokine production and protection against endotoxina toxicity by densidanine. Citokine,(1996): 8(9): 7 10-716.
31. Catanese, B et al. Bou Chim Farm (1986):125:228-233.
32. Tsurimi, K et al. Arzneim Forsch. (1972)22716-723
33. Prooker, M et al. Arzneim Forsch. (1976):26: 1393-1397.
34. Cioli, y et al. Review of pharmacological data on Benzydamine. mt J Tiss Reac (1985):8(3):205-2 13.

35. Salazar-Bookaman, M y col. Evaluación de la actividad de diferentes agentes anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) en el modelo del edema de la pata de la rata. Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela (1998).
36. López J y col. Estudio Comparativo de las propiedades anti- inflamatorias, analgésicas y antipiréticas de los fármacos Tantum, Voltaren, Synaprosyn y Feldene. Centro de Biofisica y Bioquímica, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (1997)
37. Schoenwald, RD et al. Pharmacokinetics of benzydamine. mt J Tiss Reac. (1987):9(2): 93-97.
38. Catanese B et al. Serum levels of benzydamine following the topical use of this drug in gynecology. Clin Exp Qbst Gyn. (1980):7(2):84-88.
39. Baldock, GA et al. Pharmacokinetics of benzydanúne after intravenous, oral, and topical doses to human subjects. Biopharmac & Drug Disp. (1991): 12: 481-492

40. Adame R y Gómez A. Pract Odontol. (1990):7:3 1-34.
41. Intercon 97-98, Índice de especialidades farmacéuticas. Octava edición. Editorial Tribuna Médica Venezolana c.a. Venezuela. 1997. (39)
42. Reacciones adversas a los AINEs. (serial online)  
(consultado 06/08/02)  
[http://www.clinicasubiza.com/data/enfermedades/reacciones\\_adversasalosaine.html](http://www.clinicasubiza.com/data/enfermedades/reacciones_adversasalosaine.html)
43. Mendez Gutierrez, “Antiinflamatorio No Esteroide(Diclofenac Sodico) en Traumatología”. Sociedad Iberoamericana de Información Científica(SIIC)2002.
44. Sallmann A.R. “La historia del Diclofenac” , the american journal of medicine. (1986):80: 29-33.
45. Todd P.A.A, Sorkin E. M. “ Diclofenac Sodico” Una reevaluacion de sus propiedades, Drugs(1988):244-285.
46. Davies Neal, Anderson Keith, Clinical

Pharmacokinetics of diclofenac, Clin Pharmacokinet 1997  
Sep:33 184-213.

47. Willis J., Kendall M. Pharmacokinetic studies on diclofenac sodium in young and old volunteers, Scand J Rheumatology. Suppl, (1978):22:36-41.
48. Peñaranda M., Sanchis J. M., Sáez U., Gay C., Bagán J.V. Oral hygiene and postoperative pain after mandibular third molar surgery. Oral Surg Oral med Oral pathol Oral Radiol Endod (2001):92:260-4
49. Breytenbach H. Objective measurement of postoperative swelling. Int. J. Oral Surg. (1978): 7: 386-392.
50. C. A. Antonioli, A. J. Held. Evaluation clinique d'un médicament antiphlogistique (Tantum) après mise au point d'un modèle experimental. Rev. mens. suisse Odonto-stomatol. (1972):82:473
51. Cedeño J., Garcia-Arocha R., Gonzalez O. Estudio controlado de la bencidamina vs placebo en la

inflamación posterior a la odontectomía del tercer molar,  
Trabajo de grado, Noviembre 2002.

52. Ventä I, Hyrkäs, Ilari Paakkari, Pekka Ylipavalniemi.  
Thermographic imaging of postoperative inflammation  
modified by anti-inflammatory pretreatment. J Oral  
maxilofac Surg. (2001):59: 145-150.

# ANEXOS

# ANEXO 1

Paciente No.

Investigador: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: M  F  No. Historia: \_\_\_\_\_ Iniciales: \_\_\_\_\_

## CRITERIOS DE INCLUSION

	SI	NO
Pacientes de sexo masculino o femenino entre 18 y 30 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Necesidad de extracción del tercer molar (extracción dentaria complicada)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Firma del consentimiento escrito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**El paciente solo será incluido en el estudio si la respuesta a todas las preguntas formuladas es SI.**

## CRITERIOS DE EXCLUSION

	SI	NO
Historia de alergia a analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, acetaminofen, codeína o penicilina.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paciente con patologías reumáticas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tratamiento concomitante con AINES.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Úlcera gástrica o duodenal activa o presencia de hemorragias digestivas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conocida alteración de la función hepática o renal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteraciones hematológicas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dependencia a medicamentos o drogas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedades neoplásicas o patologías que por su severidad puedan interferir con la Interpretación de los datos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedades infecciosas odontológicas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patología inflamatoria de la boca antes de la odontectomía.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Embarazo o lactancia.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paciente fumador.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**El paciente solo será incluido en el estudio si la respuesta a todas las preguntas formuladas es NO.**

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

<b>Asignación del tratamiento:</b>	Antiinflamatorio A <input type="checkbox"/>	Antiinflamatorio B <input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

## ANEXO 2

### CONSENTIMIENTO ESCRITO

<b>Investigadores:</b>	<b>Dr. Raúl García Arocha</b> <b>Dra. Olga González</b> <b>Dra. Ana Lorena Solórzano</b> <b>Dr. Alexis Ghanem</b>	<b>:0414 3202233</b> <b>0416 6081430</b> <b>0414 3243350</b> <b>0414 2404709</b>
<b>Coordinador:</b>	<b>Dr. Raúl Cardona</b>	<b>0416 6301307</b>
<b>Monitor:</b>	<b>Dra. Yaira Mathison</b>	<b>0416 6303834</b>

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

#### ESTUDIO CONTROLADO SOBRE EL EFECTO DE LA BENCIDAMINA vs DICLOFENAC SODICO EN EL TRATAMIENTO DE LA INFLAMACION POSTODONTECTOMIA DEL TERCER MOLAR

He sido informado que el objetivo de este estudio es evaluar el efecto de la bencidamida (medicamento aprobado en Venezuela como antiinflamatorio) sobre la inflamación que se producirá posterior a la extracción del tercer molar (muela cordal), operación que se realizará en la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela, de acuerdo con los procedimientos quirúrgicos del Postgrado de Cirugía Bucal de dicha Facultad. Para ello, se me ha explicado que **una vez que el examen odontológico certifique la necesidad de la extracción del o de los molar(es)**, se realizará una placa radiográfica de la boca para complementar el diagnóstico odontológico y en el laboratorio UNIDEME del Instituto de Medicina Experimental de la UCV, se tomará una muestra de sangre venosa del antebrazo (aproximadamente 20 ml) para exámenes preoperatorios de rutina; por ningún tratamiento, médico o quirúrgico, ni por los estudios complementarios deberá pagar cantidad alguna, ya que esto será responsabilidad del auspiciador del estudio.

Inmediatamente a la extracción del o de los terceros molares se administrará uno de los dos tratamientos antiinflamatorios siguientes: bencidamina, un comprimido de 50 mg cada 8 horas o diclofenac sódico un comprimido de 50 mg cada 8 horas, durante 3 días. Debido a que el dolor es un síntoma frecuente en este procedimiento se administrará un medicamento que tiene dos **analgésicos (codeína+acetaminofén)** pero que no tienen efectos antiinflamatorios; así mismo, ya que el dolor por la extracción de las cordales puede ser importante, los analgésicos se prescribirán dosis con fuerte efecto analgésico lo cual podrá controlar el dolor, pero podrá ocasionar efectos secundarios como náuseas, vómitos, estreñimiento, sedación, mareos y palpitaciones. En el caso que se produzcan algunos de esos efectos y considere necesario llamar al Odontólogo o al responsable del estudio, dispondré de sus teléfonos de oficina y celulares para recibir de ellos orientación o atención inmediata. Igualmente recibiré tratamiento con antibiótico, amoxicilina, 1500 mg diarios durante siete (7) días.



## ANEXO 2

Certifico, así mismo, que he sido informado que así como soy completamente libre de participar o no en este estudio de investigación, igualmente me puedo retirar del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicación alguna. El Investigador Responsable del estudio me ha garantizado que de no querer participar o en el caso de retirarme, ello no me traerá ningún inconveniente ni perderé ningún derecho como paciente en la Facultad de Odontología de la UCV. Igualmente, sé que el Dr. Alexis Ghanem es la persona responsable para que me asista en relación con cualquier hecho de salud (médico-odontológico) durante la investigación y, así mismo, que el Laboratorio Elmor S.A. cubrirá cualquier gasto que se derive de mi participación en el estudio.

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

Firma del paciente

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

Firma del Investigador

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

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

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

## ANEXO 3

### VALORES NORMALES DE LOS EXAMENES DE LABORATORIO

#### Laboratorio Clínico:

##### Hematología Completa:

Hematíes	<u>3.5-5.5</u>	(x10 <sup>-6</sup> )	CHCM	<u>33-37</u>	(g/dl)
Hemoglobina	<u>12.0-15.0</u>	(g/dl)	Amp. Dist. Erit.	<u></u>	(%)
Hematocrito	<u>36-43</u>	(%)	Plaquetas	<u>140-440</u>	(x10 <sup>-3</sup> )
VCM	<u>76-100</u>	(f <sup>1</sup> )	Amp. Dist. Plaq.	<u></u>	(%)
HCM	<u>29.1</u>	(pg)	Leucocitos	<u>4.5-10</u>	(x10 <sup>-3</sup> )

##### Fórmula Leucocitaria:

Neutrófilos	<u>43-76</u>	(%)
Linfocitos	<u>17-48</u>	(%)
Monocitos	<u>4-10</u>	(%)
Eosinófilos	<u>2-4</u>	(%)

##### Tiempo Control

P.T.	<u>0.8-1-2</u>	(seg.)
P.T.T.	<u>±6</u>	(seg.)

Glicemia	<u>65-110 mg/dl</u>
V.D.R.L	<u></u>

## ANEXO 4

Visita: 1  
Hora: 0

Paciente N°

Fecha		
<input type="text"/>	/	<input type="text"/>
<input type="text"/>	/	<input type="text"/>

### Datos Socio Demográficos

Iniciales:   Sexo: M  F  Edad: \_\_\_\_\_

### Hallazgos Objetivos

M3:  18  28  38  48

### Edema (medición manual)

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

Distancia Tragus -a la nariz \_\_\_\_\_ mm

### Edema (medición en imagen fotográfica computarizada)

Derecho \_\_\_\_\_ mm

Izquierdo \_\_\_\_\_ mm

### Termometría diferencial oído – boca

Temperatura oído \_\_\_\_\_ °C

Temperatura boca \_\_\_\_\_ °C

Temperatura diferencial \_\_\_\_\_ °C

### Eritema (observación directa intraoral)

Rosado pálido (normal) Grado I

Rojo oscuro Grado II

Rojo con petequias Grado III

### Eritema (medición por imagen fotográfica digitalizada)

Derecho \_\_\_\_\_

Izquierdo \_\_\_\_\_

### Movilidad mandibular

Máxima apertura (Borde a borde, incisivos centrales) \_\_\_\_\_ mm

## ANEXO 4

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

Visita: 2 a las 48 horas

Paciente N°

Fecha:  /  /

### Datos Socio Demográficos

Iniciales:

Sexo: M  F

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

### Edema (medición manual)

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

Distancia Tragus -a la nariz \_\_\_\_\_ mm

### Edema (medición en imagen fotográfica computarizada)

Derecho \_\_\_\_\_ mm

Izquierdo \_\_\_\_\_ mm

### Termometría diferencial oído – boca

Temperatura oído \_\_\_\_\_ °C

Temperatura boca \_\_\_\_\_ °C

Temperatura diferencial \_\_\_\_\_ °C

### Eritema (observación directa intraoral)

Rosado pálido (normal) Grado I

Rojo oscuro Grado II

Rojo con petequias Grado III

### Eritema (medición por imagen fotográfica digitalizada)

Derecho \_\_\_\_\_

Izquierdo \_\_\_\_\_

### Movilidad mandibular

Máxima apertura (Borde a borde, incisivos centrales) \_\_\_\_\_ mm

Reporte espontáneo de efectos adversos: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

		Número de comprimidos, táb. o cáps.
Cumplió el tratamiento:	Si <input type="checkbox"/>	Antiinflamatorio "A" o "B"
	No <input type="checkbox"/>	Acuten®

## ANEXO 4

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

Visita: 3 a las 72 horas

Paciente N°

Fecha:  /  /

### Datos Socio Demográficos

Iniciales:

Sexo: M  F

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

### Edema (medición manual)

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

Distancia Tragus -a la nariz \_\_\_\_\_ mm

### Edema (medición en imagen fotográfica computarizada)

Derecho \_\_\_\_\_ mm

Izquierdo \_\_\_\_\_ mm

### Termometría diferencial oído – boca

Temperatura oído \_\_\_\_\_ °C

Temperatura boca \_\_\_\_\_ °C

Temperatura diferencial \_\_\_\_\_ °C

### Eritema (observación directa intraoral)

Rosado pálido (normal) Grado I

Rojo oscuro Grado II

Rojo con petequias Grado III

### Eritema (medición por imagen fotográfica digitalizada)

Derecho \_\_\_\_\_

Izquierdo \_\_\_\_\_

### Movilidad mandibular

Máxima apertura (Borde a borde, incisivos centrales) \_\_\_\_\_ mm

Reporte espontáneo de efectos adversos: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Cumplió el tratamiento: Si

No

Antiinflamatorio "A" o "B"

Acuten®

Número de comprimidos, táb. o cáps.

ANEXO 5

Universidad Central de Venezuela  
Facultad de Odontología  
Cátedra de Cirugía Estomatológica

**HISTORIA CLINICA**

Fecha: \_\_\_\_\_

N°: \_\_\_\_\_

**I. DATOS PERSONALES**

Apellidos y nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Raza: \_\_\_\_\_ Edo. Civil: \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_

Lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

Telef.: \_\_\_\_\_

Referencia: \_\_\_\_\_

Estudiante: \_\_\_\_\_

**II. EXAMEN SUBJETIVO**

Motivo de consulta: \_\_\_\_\_

Curso de la enfermedad actual: \_\_\_\_\_

Está tomando algún medicamento: \_\_\_\_\_ Cuál: \_\_\_\_\_

Ha sido hospitalizado alguna vez: \_\_\_\_\_ Por qué: \_\_\_\_\_

Ha sido intervenido quirúrgicamente: \_\_\_\_\_ Por qué: \_\_\_\_\_

Fuma Ud.: \_\_\_\_\_ Cuantos cigarrillos: \_\_\_\_\_ Desde cuando: \_\_\_\_\_

Toma Ud.: \_\_\_\_\_ Que cantidad: \_\_\_\_\_

**III. ANTECEDENTES DEL PACIENTE**

**Cardiovasculares**

Se cansa al subir escaleras: \_\_\_\_\_

Ha presentado edema de los miembros inferiores: \_\_\_\_\_

Ha sentido palpitaciones: \_\_\_\_\_ Dolores en el pecho: \_\_\_\_\_

Ha sufrido algún infarto: \_\_\_\_\_ Cuándo: \_\_\_\_\_

Ha sufrido o sufre Endocarditis Bacteriana: \_\_\_\_\_

Presenta alguna valvulopatía (soplos, prolapso valvular): \_\_\_\_\_

Es Ud. Hipertenso: \_\_\_\_\_ Hipotenso: \_\_\_\_\_ Está en tratamiento: \_\_\_\_\_

**Alérgicos**

Es Ud. alérgico a algún medicamento: \_\_\_\_\_ Cuál: \_\_\_\_\_

Ha presentado urticaria: \_\_\_\_\_ Dificultad para tragar: \_\_\_\_\_

Dificultad para respirar: \_\_\_\_\_ Ha sufrido o sufre de Asma: \_\_\_\_\_ última crisis: \_\_\_\_\_

Ha tenido alguna reacción a la anestesia local: \_\_\_\_\_

## ANEXO 5

### Nutricionales y Metabólicos

Ha padecido de anemia alguna vez: \_\_\_\_\_ Ha perdido peso: \_\_\_\_\_ Se encuentra realizando alguna dieta: \_\_\_\_\_ Siente decaimiento: \_\_\_\_\_ Malestar general: \_\_\_\_\_ Fiebre: \_\_\_\_\_ Es Ud. Diabético: \_\_\_\_\_ Está en tratamiento: \_\_\_\_\_ Se levanta a orinar de noche: \_\_\_\_\_ Cuantas veces: \_\_\_\_\_ Siente mucha sed: \_\_\_\_\_ Sufre de insomnio: \_\_\_\_\_ Ha padecido de la Tiroides: \_\_\_\_\_

### Infecciosas

Ha padecido enfermedades venéreas: \_\_\_\_\_ Hace cuanto tiempo: \_\_\_\_\_ Ha recibido alguna transfusión de sangre: \_\_\_\_\_ Ha sufrido Hepatitis: \_\_\_\_\_ Hace cuanto tiempo: \_\_\_\_\_ De qué tipo: \_\_\_\_\_ Ha padecido alguna otra enfermedad hepática: \_\_\_\_\_ Cuál: \_\_\_\_\_ Ha padecido de Tuberculosis: \_\_\_\_\_

### Renales y Gastrointestinales

Ha padecido alguna enfermedad renal: \_\_\_\_\_ Cuantas veces orina al día: \_\_\_\_\_ De qué color: \_\_\_\_\_ Ha tenido cálculos renales: \_\_\_\_\_ Sufre Ud. de acidéz estomacal: \_\_\_\_\_ Ha tenido o tiene úlcera péptica: \_\_\_\_\_ Sufre Ud. diarreas con frecuencia: \_\_\_\_\_

### Neurológicos

Ha sufrido alguna vez convulsiones: \_\_\_\_\_ hace cuanto tiempo: \_\_\_\_\_ Sufre Ud. de Epilepsia: \_\_\_\_\_ fecha de la última crisis: \_\_\_\_\_ Ha sentido neurálgias o neuritis en la cara: \_\_\_\_\_ Ha tenido alguna vez una parálisis facial: \_\_\_\_\_ Ha sentido alguna vez parestésia en la cara: \_\_\_\_\_ Se altera Ud. con facilidad: \_\_\_\_\_ Presenta cefaleas frecuentes: \_\_\_\_\_

### Femeninos

Menstruación: Regular: \_\_\_\_\_ Irregular: \_\_\_\_\_ Duración: \_\_\_\_\_ Está Ud. embarazada: \_\_\_\_\_ cuantos meses: \_\_\_\_\_ Toma Ud. pastillas anticonceptivas: \_\_\_\_\_ Presenta Ud. la menopausia: \_\_\_\_\_

### Hematológicos

Ha sufrido hemorragias importantes: \_\_\_\_\_ Causa: \_\_\_\_\_ Duración: \_\_\_\_\_ Presenta hematomas espontáneos en la piel: \_\_\_\_\_ le sangran las encías espontáneamente: \_\_\_\_\_ Sangra Ud. por la nariz frecuentemente: \_\_\_\_\_

## IV. ANTECEDENTES FAMILIARES



Cáncer:                      Enf. Pulmonares:                      Enf. Hepáticas:  
Diabetes:                      Enf. Cardiovasculares:                      Otros:

Nota: Coloque al lado de cada enfermedad la figura correspondiente al familiar que la sufre

## ANEXO 5

### V. EXAMEN CLINICO

Tensión Arterial : Máxima: \_\_\_\_\_ mmHg Mínima: \_\_\_\_\_ mmHg

#### Palpación de los Gánglios

No palpables: \_\_\_\_\_

Palpables: \_\_\_\_\_ Localización: \_\_\_\_\_

Características: \_\_\_\_\_

#### Examen de la Cavidad Bucal

Labios: \_\_\_\_\_

Frenillos labiales: \_\_\_\_\_

Vestíbulo bucal: \_\_\_\_\_

Mucosa palatina: \_\_\_\_\_

Mucosa del piso de la boca: \_\_\_\_\_

Frenillo lingual: \_\_\_\_\_

Lengua

Cara dorsal: \_\_\_\_\_

Cara ventral: \_\_\_\_\_

Bordes laterales: \_\_\_\_\_

Encía: \_\_\_\_\_

Dientes: \_\_\_\_\_

### VI. EXAMENES COMPLEMENTARIOS

#### Examen Radiográfico

Rx. Panorámica: \_\_\_\_\_

Rx. Periapical: \_\_\_\_\_

Rx. Oclusal: \_\_\_\_\_

Otros: \_\_\_\_\_

#### Exámenes de Laboratorio

Perfil Hematológico: \_\_\_\_\_

Perfil de Coagulación: \_\_\_\_\_

Glicemia: \_\_\_\_\_

VDRL: \_\_\_\_\_

VIH: \_\_\_\_\_

Otros: \_\_\_\_\_



ANEXO 5

**VII. DIAGNOSTICO**

Presuntivo: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Estudio Histopatológico: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Definitivo: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**VIII. PLAN DE TRATAMIENTO**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**IX. OBSERVACIONES**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

V° B°

\_\_\_\_\_

FIRMA

Profesor: \_\_\_\_\_

## ANEXO 6

**Universidad Central de Venezuela  
Facultad de Odontología  
Post-grado de Cirugía Bucal**

### **PARA SER LLENADO POR EL CIRUJANO**

\_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_ HCNo. \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_

Procedencia: \_\_\_\_\_

Diagnóstico Clínico: \_\_\_\_\_

Analgesia Post-cirugía: si no

#### **Terceros Molares**

Retenidos Izq. \_\_\_ Mesio: \_\_\_ Disto: \_\_\_ Hor: \_\_\_ Vert: \_\_\_ Inv: \_\_\_ A \_\_\_ B \_\_\_ C \_\_\_ 1 \_\_\_ 2 \_\_\_ 3 \_\_\_  
Superiores Der. \_\_\_ Mesio: \_\_\_ Disto: \_\_\_ Hor: \_\_\_ Vert: \_\_\_ Inv: \_\_\_ A \_\_\_ B \_\_\_ C \_\_\_ 1 \_\_\_ 2 \_\_\_ 3 \_\_\_

Retenidos Izq. \_\_\_ Mesio: \_\_\_ Disto: \_\_\_ Hor: \_\_\_ Vert: \_\_\_ Inv: \_\_\_ A \_\_\_ B \_\_\_ C \_\_\_ 1 \_\_\_ 2 \_\_\_ 3 \_\_\_  
Inferiores Der. \_\_\_ Mesio: \_\_\_ Disto: \_\_\_ Hor: \_\_\_ Vert: \_\_\_ Inv: \_\_\_ A \_\_\_ B \_\_\_ C \_\_\_ 1 \_\_\_ 2 \_\_\_ 3 \_\_\_

Semiretenidos Izq. \_\_\_ Mesio: \_\_\_ Disto: \_\_\_ Hor: \_\_\_ Vert: \_\_\_ Inv: \_\_\_ A \_\_\_ B \_\_\_ C \_\_\_ 1 \_\_\_ 2 \_\_\_ 3 \_\_\_  
Superiores Der. \_\_\_ Mesio: \_\_\_ Disto: \_\_\_ Hor: \_\_\_ Vert: \_\_\_ Inv: \_\_\_ A \_\_\_ B \_\_\_ C \_\_\_ 1 \_\_\_ 2 \_\_\_ 3 \_\_\_

Semiretenidos Izq. \_\_\_ Mesio: \_\_\_ Disto: \_\_\_ Hor: \_\_\_ Vert: \_\_\_ Inv: \_\_\_ A \_\_\_ B \_\_\_ C \_\_\_ 1 \_\_\_ 2 \_\_\_ 3 \_\_\_  
Inferiores Der. \_\_\_ Mesio: \_\_\_ Disto: \_\_\_ Hor: \_\_\_ Vert: \_\_\_ Inv: \_\_\_ A \_\_\_ B \_\_\_ C \_\_\_ 1 \_\_\_ 2 \_\_\_ 3 \_\_\_

No. de dientes extraídos: 18 28 38 48

Osteotomía: Amplia: \_\_\_\_\_ Moderada: \_\_\_\_\_ Pequeña: \_\_\_\_\_

Odontosección: 18 28 38 48

Trauma durante la Cirugía: Leve: \_\_\_\_\_ Moderado: \_\_\_\_\_

Severo: \_\_\_\_\_

## ANEXO 7

### **UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA FACULTAD DE ODONTOLOGIA POSTGRADO DE CIRUGIA BUCAL**

Caracas, / / .

### **INDICACIONES POST-OPERATORIAS**

1. Mantener la gasa mordida por treinta (30) minutos y luego desecharla sin tocarla con los dedos.
2. Mantener reposo relativo las primeras veinticuatro (24) horas, posterior a la intervención.
3. Colocar compresas de hielo, a los lados de la cara, a intervalos de quince (15) minutos, durante las primeras seis (6) horas siguientes a la intervención.
4. No realizar buches, ni enjuagatorios las primeras veinticuatro 24 horas, posterior a la intervención.
5. Dieta balanceada y blanda las primeras cuarenta y ocho (48) horas posterior a la intervención.
6. No tocar la herida con los dedos, la lengua y/o pañuelos, ya que se puede contaminar y producir un nuevo sangramiento.
7. Dormir semiacostado la primera noche posterior a la intervención.
8. En caso de sangramiento, colocar una gasa limpia en la zona intervenida y mantenerla mordida durante treinta (30) minutos. Si el sangrado no se detiene, llamar por teléfono a su odontólogo.
9. Mantener una buena higiene bucal, cepillándose los dientes con cuidado de no maltratar la zona intervenida veinticuatro (24) horas después a la intervención.
10. No se alarme si observa inflamación, esto es un mecanismo de defensa de su organismo, la cual se producirá las primeras cuarenta y ocho (48) después a la intervención y posteriormente comenzará a disminuir.
11. Analgésico: ACUTEN TOMAR UNA (1) TABLETA CADA SEIS (6) HORAS POR DOS (2) DÍAS, LUEGO EN CASO DE DOLOR.
12. Antiinflamatorio: ANTIINFLAMATORIO TOMAR UNA (1) GRAGEA CADA OCHO (8) HORAS POR TRES (3) DÍAS (tomarlas en el siguiente horario: 6:00 de la mañana, 2:00 de la tarde y 10:00 de la noche)
13. Antibiótico: Amoxicilina 500 mg TOMAR UNA (1) CAPSULA CADA OCHO (8) HORAS POR SIETE (7) DÍAS (tomarlas en el siguiente horario: 6:00 de la mañana, 2:00 de la tarde y 10:00 de la noche)

# Cálculo del área del edema

ANEXO 8

Paciente # 27

Curva A			Curva B			Curva C	
x	y		x	y		x	y
-6.970	-3.390	1	-6.970	-3.390	1	-6.970	-3.390
-6.860	-2.950	2	-6.930	-2.930	2	-6.910	-2.940
-6.760	-2.430	3	-6.860	-2.450	3	-6.820	-2.450
-6.650	-1.940	4	-6.790	-1.940	4	-6.720	-1.940
-6.540	-1.450	5	-6.720	-1.450	5	-6.610	-1.450
-6.440	-0.950	6	-6.750	-0.950	6	-6.510	-0.960
-6.300	-0.460	7	-6.540	-0.460	7	-6.400	-0.470
-6.160	0.050	8	-6.470	0.040	8	-6.300	0.020
-6.010	0.550	9	-6.330	0.560	9	-6.160	0.550
-5.840	1.060	10	-6.230	1.060	10	-6.020	1.050
-5.700	1.550	11	-6.120	1.530	11	-5.880	1.550
-5.490	2.080	12	-5.940	2.050	12	-5.690	2.040
-5.270	2.540	13	-5.800	2.540	13	-5.530	2.530
-5.030	3.030	14	-5.630	3.030	14	-5.340	3.020
-4.710	3.560	15	-5.400	3.560	15	-5.070	3.550
-4.430	4.060	16	-5.120	4.060	16	-4.850	4.050
-4.060	4.570	17	-4.850	4.550	17	-4.500	4.550
-3.690	5.040	18	-4.500	5.040	18	-4.100	5.040
-3.250	5.560	19	-3.970	5.540	19	-3.650	5.530
-2.730	6.030	20	-3.510	5.930	20	-3.150	6.010
-2.080	6.530	21	-2.980	6.240	21	-2.490	6.410
-1.480	6.790	22	-2.490	6.530	22	-1.990	6.620
0.990	6.910	23	-1.990	6.700	23	-1.490	6.770
-0.510	6.950	24	-1.500	6.840	24	-1.000	6.910
0.020	6.990	25	-1.010	6.930	25	-0.510	6.940
0.020	6.990	26	-0.490	6.950	26	0.020	6.990
0.020	6.990	27	0.020	6.990	27	0.020	6.990
0.020	6.990	28	0.020	6.990	28	0.020	6.990
0.020	6.990	29	0.020	6.990	29	0.020	6.990
0.020	6.990	30	0.020	6.990	30	0.020	6.990
0.020	6.990	31	0.020	6.990	31	0.020	6.990
0.020	6.990	32	0.020	6.990	32	0.020	6.990
0.020	6.990	33	0.020	6.990	33	0.020	6.990
0.020	6.990	34	0.020	6.990	34	0.020	6.990
0.020	6.990	35	0.020	6.990	35	0.020	6.990

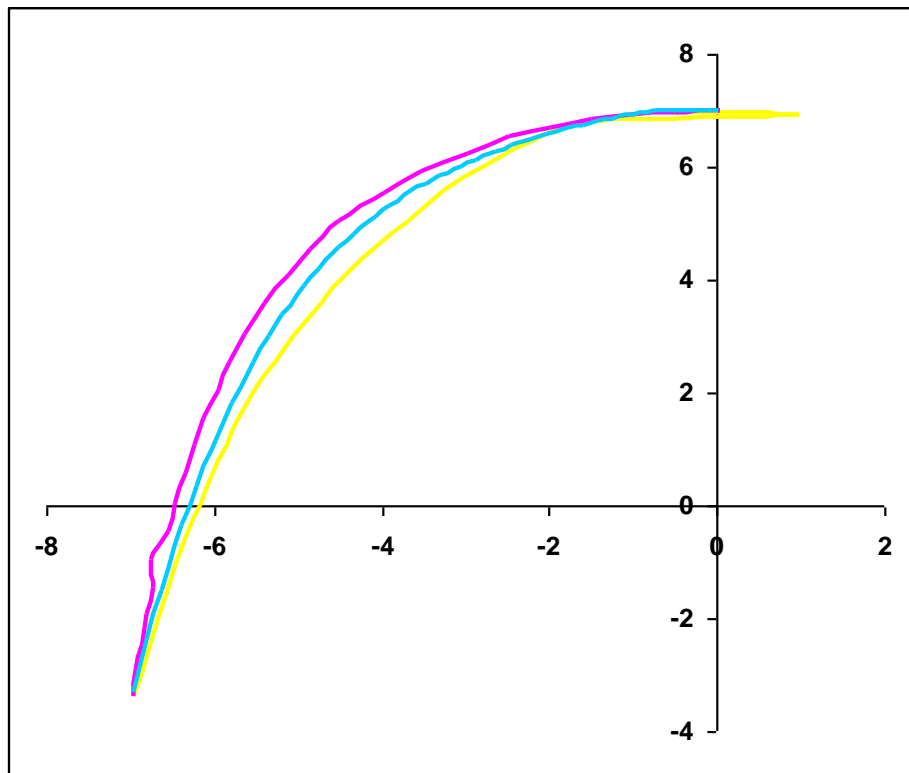
## ANEXO 8

Defina los valores de

<b>lím izq.</b>	<b>-6.970</b>
<b>lím der.</b>	<b>0.020</b>

<b>AREA A-B</b>	<b>4.5524</b>	<b>cm<sup>2</sup></b>
<b>AREA A-C</b>	<b>2.2726</b>	<b>cm<sup>2</sup></b>

<b>diferenciaAREA (ab-ac)</b>	<b>2.2799</b>	<b>cm<sup>2</sup></b>
-------------------------------	---------------	-----------------------



ANEXO 9

Error Estandar de la media (ESM) Grupo A							
	A/G	TRAGUS	T.OIDO	T. BOCA	A. BUCAL	A. I. DER.	A. I. IZQ.
			TP				
Control 0	1.277	1.499	0.097	0.104	1.636	-----	-----
Control 48	1.499	1.667	0.153	0.101	2.653	0.285	0.372
Control 72	1.564	1.686	0.125	0.588	2.103	0.313	0.388

Error Estandar de la media (ESM) Grupo B							
	A/G	TRAGUS	T.OIDO	T. BOCA	A. BUCAL	A. I. DER.	A. I. IZQ.
			TP				
Control 0	2.025	1.327	0.108	0.065	1.568	-----	-----
Control 48	1.918	1.475	0.193	0.118	1.489	0.380	0.484
Control 72	1.871	1.403	0.158	0.142	2.209	0.294	0.305