

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

POSTGRADO DE CIRUGÍA BUCAL

ESTUDIO CONTROLADO DEL EFECTO DE LA BENCIDAMINA 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 José Adolfo Cedeño Martínez  
para optar al título de Especialista en  
Cirugía Bucal

Caracas, Noviembre de 2002

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
POSTGRADO DE CIRUGÍA BUCAL

ESTUDIO CONTROLADO DEL EFECTO DE LA BENCIDAMINA  
EN EL TRATAMIENTO DE LA INFLAMACIÓN POSTERIOR A LA  
ODONTECTOMIA DEL TERCER MOLAR

Autor: Od. José Adolfo Cedeño Martínez

Tutor: Od. Raúl Adolfo García-Arocha

Tutor: Od. Olga González

Caracas, Noviembre de 2002

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

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

Observaciones: El jurado por unanimidad acordó otorgarle “MECIÓN HONORIFICA”, que consiste en un diploma que será entregado en acto público de graduación universitaria de acuerdo a lo establecido en el Capitulo V, artículo 16 de Reglamento de Menciones Honoríficas de la UCV.

Caracas, Noviembre de 2002

## DEDICATORIA

A mi familia en especial a mi Madre Luisa y a mi Abuela Petra y con gran cariño a mis Tías Esther, Rosa, Haidee y Marisol y a mi Tío Julio, que siempre me han apoyado en cada uno de mis objetivos.

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar a Dios por haberme permitido culminar esta etapa de mi vida con éxito. Por la salud que me acompaña cada día y por la oportunidad de tener personas valiosas a mi alrededor que siempre han estado dispuestas a brindarme su apoyo.

Al Prof. Raúl García Arocha, por brindarme todos sus conocimientos, amistad y apoyo, en todo momento. Además de abrirme una ventana al amplio mundo de la Cirugía Bucal y Maxilofacial

A la Prof. Tania Navarro por ser un ejemplo de rectitud y perfil académico tan necesario en la actualidad.

A Alexis, por su amistad incondicional y sincera,

durante todo el tiempo que nos conocemos. A demás quiero agradecer a sus Padres que me abrieron la puerta de su casa durante casi todo el postgrado.

A mis compañeros de postgrado tanto de primero como de segundo año de quienes siempre tuve algo nuevo que aprender.

A Sol Cristina y Carolina por su apoyo como docentes durante mi formación.

A mis primos: Marco, por ayudarme durante los días que trabajamos en el diseños del programa, parte fundamental de esta tesis. Alejandro por la ayuda en el área estadística y Carlos Federico por su apoyo incondicional.

A la profesora Yaira Mathison y el Dr. Raúl Cardona por su orientación y apoyo durante la realización de esta trabajo.

A todos los Doctores y Profesores que dieron lo mejor de sí, para formarnos durante estos dos año.

## LISTA DE CONTENIDOS

	Página
I. Resumen	xviii
II. Introducción	1
III. Revisión de la literatura	3
1. Inflamación	3
1.1. Definición de la Inflamación	3
1.2. Consideraciones Históricas	4
1.3. Factores Implicados en el daño celular	6
1.4. Clasificación de la Inflamación	7
1.5. Inflamación Aguda	7
1.5.1. Características de la Inflamación Aguda	8
1.5.2. Células que intervienen en la Inflamación Aguda	8
1.5.3. Procesos de la Inflamación Aguda	9

1.5.3.1. Cambios en el flujo y calibre de los vasos	10
1.5.3.2. Aumento de la permeabilidad vascular	12
1.5.3.3. Participación celular	14
1.5.3.3.1. Marginación y Rodamiento	14
1.5.3.3.2. Adhesión y Transmigración	16
1.5.3.3.3. Migración por Quimiotaxis	16
1.5.3.4. Mediadores químicos de la inflamación	17
1.5.3.4.1. Histamina	19
1.5.3.4.2. Serotonina	20
1.5.3.4.3. Proteasas Plasmáticas	21
1.5.3.4.3.1. Sistema de Complemento	21
1.5.3.4.3.2. Sistema de las Cininas	23
1.5.3.4.3.3. Sistema de la Coagulación y Fibrinolítico	25
1.5.3.4.4. Metabolitos de Ácido Araquidónico	27
1.5.3.4.5. Factor Activador de Plaquetas	30
1.5.3.4.6. Citocinas	31

1.5.3.4.7.	Oxido Nítrico	33
1.5.3.4.8.	Radicales Libres del Oxígeno	35
1.5.3.4.9.	Constituyentes Lisosómicos	36
1.5.3.4.10.	Otros Mediadores	38
2.	Bencidamina	38
2.1.	Mecanismo de acción de la Bencidamina	39
2.2.	Farmacodinamia de la Bencidamina	41
2.3.	Farmacocinética de la Bencidamina	43
2.4.	Efectos Secundarios	44
2.5.	Estudios en el área de la Cirugía bucal	45
IV.	Objetivos	46
i.	Objetivo General	46
ii.	Objetivos Específicos	46
V.	Materiales y Métodos	48
1.	Lugar de la investigación	48
2.	Tamaño de la muestra	48
3.	Definición de la población	49
i.	Criterios de inclusión	49
ii.	Criterios de exclusión	49
iii.	Criterios para excluir pacientes con tratamiento iniciado	50

4. Método	51
5. Método para asignar el tratamiento medicamentoso	53
6. Medidas a tomar durante la investigación	54
7. Metodología de la evaluación	58
i. Edema	58
ii. Calor	60
iii. Movilidad mandibular	60
8. Metodología estadística	61
9. Seguridad	61
VI. Resultados	62
VII. Discusión	83
VIII. Conclusiones	89
IX. Referencias	91
X. Anexos	100

## LISTA DE GRÁFICOS

	Página
Gráfico 1 Distribución por sexo de los grupos A y B	63
Gráfico 2: Total de pacientes reclutados	64
Gráfico 3: Comparación distancia ángulo externo del ojo – ángulo gonial en cada uno de los	

controles, de los dos grupos.

66

Gráfico 4: Comparación distancia Tragus en cada uno de los controles, de los dos grupos.

67

Gráfico 5: Comparación áreas de inflamación del lado derecho, en cada uno de los controles, de los dos grupos. 71

Gráfico 6: Comparación áreas de inflamación del lado izquierdo, en cada uno de los controles, de los dos grupos. 73

Gráfico 7: Comparación de áreas de inflamación en  $\text{cm}^2$  del grupo placebo A con el grupo bencidamina B, en el control 48 horas. 74

Gráfico 8: Comparación de áreas de inflamación en  $\text{cm}^2$  del grupo placebo A con el grupo bencidamina B, en el control 48 horas. 75

Gráfico 9: Comparación en °C de la temperatura a nivel del oído en cada uno de los controles, de los dos grupos.

77

Gráfico 10: Comparación en °C de la temperatura bucal en cada uno de los controles, de los dos grupos.

78

Gráfico 11: Promedio de temperatura del control 0, comparando la temperatura del oído con la temperatura de la boca en el mismo grupo.

80

Gráfico 12: Promedio de temperatura del control 48, comparando la temperatura del oído con la temperatura de la boca en el mismo grupo.

Gráfico 13: Promedio de temperatura del control 72.

comparando la temperatura del oído

con la temperatura de la boca en el

mismo grupo.

Gráfico 14: Comparación de la apertura bucal en

cada uno de los controles, de los dos

grupos. 82

## LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla I: Efecto de los derivados de la vía de la ciclooxigenasa	29
Tabla II: Efectos de los derivados de la vía 5-lipoxigenassa	30
Tabla III: Método para la asignación del tratamiento.	54
Tabla IV: Limites de valores normales de pruebas de laboratorio	63
Tabla V. Muestra los promedios de las distancias en mm. de la distancia entre el ángulo externo del ojo y el ángulo gonial entre los diferentes controles y grupos.	65
Tabla VI. Muestra los promedios de las distancias en mm. de la distancia entre la zona inferior de implantación del pabellón auricular y borde	

inferior del ala de la nariz, entre los diferentes controles y grupos.	67
Tabla VII. Muestra los promedios de las áreas de inflamación en $\text{cm}^2$ del lado derecho, obtenidas por el programa en los diferentes controles y grupos.	72
Tabla VIII. Muestra los promedios de las áreas de inflamación del lado izquierdo, obtenidas por el programa en los diferentes controles y grupos.	71
Tabla IX: Muestra los promedios en $\text{cm}^2$ y más o menos el error estándar del promedio ( $\pm\text{ESM}$ ) de cada grupo en el control correspondiente.	74
Tabla X. Muestra los promedios de las temperaturas en $^{\circ}\text{C}$ a nivel del oído entre los diferentes controles y grupos.	76

Tabla XI. Muestra los promedios de las temperaturas en °C a nivel de la boca entre los diferentes controles y grupos.	78
Tabla XII: Valores de los promedios en °C de la temperatura de oído y la temperatura bucal.	79
Tabla XIII. Muestra los promedios de la apertura bucal medida en mm. entre los diferentes controles y grupos.	82

## LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1: Origen de los mediadores de la inflamación	19
Figura 2: Vías de activación del sistema del complemento	23
Figura 3: Mecanismo de activación de la bradicinina	24
Figura 4: Diferentes fuentes para la síntesis del AA	28
Figura 5: Se muestra una foto con el contorno del paciente en el preoperatorio o control 0, demarcado con una línea de color amarillo	(línea A).
	69
Figura 6: Se muestra una foto con el contorno del paciente en el preoperatorio o control 48, marcado con una línea de color rojo	(línea B) y
superpuesta sobre esta foto se observa la línea A.	

Figura 7: Se muestra una foto con el contorno del paciente en el preoperatorio o control 72, demarcado con una línea de color azul (línea C) de se observa el grado de desinflamación del paciente y superpuesta sobre esta foto se observa la línea B.



# I. RESUMEN

El objetivo de esta investigación es evaluar el efecto anti-inflamatorio de la bencidamina administrada por vía oral, posterior a la odontectomía del tercer molar. Para lo cual se realizó un estudio doble ciego, en una muestra de 40 pacientes del servicio de Postgrado de Cirugía Bucal de la F.O. de la U.C.V., quienes tenían indicación de extracción de los terceros molares retenidos y los cuales autorizaron por escrito su participación en el estudio. La muestra se dividió en 2 grupos de 20 pacientes, el grupo A recibió placebo y el grupo B bencidamina. A los pacientes se les realizaron 3 controles a las 0, 48 y 72 horas. Se creó un programa para el cálculo del área del edema en el contorno facial al superponer las fotos de los controles a las 0 y 48 horas y de las 0 y 72 horas de cada uno de los grupos. Además se tomaron mediciones faciales en mm., se evaluó la temperatura bucal, del oído y la apertura bucal en cada uno de los controles. Donde se observó que el grupo tratado con la bencidamina presentó un área de edema menor, con diferencias estadísticamente significativamente en comparación con el placebo tanto a las 48 horas como a las 72 horas. Las otras evaluaciones no presentan diferencias significativas. Por lo que se puede concluir que la bencidamina tiene efecto anti-inflamatorio importante. Además podemos observar que el

método computarizado es más objetivo al evaluar el edema que los métodos manuales.



## II INTRODUCCIÓN

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 en los tejidos lo que se denomina inflamación. La inflamación se presenta como una reacción compleja

estandarizada del cuerpo expresando respuesta al daño de sus células y tejido vascularizado.

En el campo de la Odontología, la inflamación puede presentarse por acción de irritantes locales como prótesis defectuosas, cálculo, 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. Siendo importante destacar que la inflamación, es una de las preocupaciones principales de nuestros pacientes y de nosotros como profesionales, durante el postoperatorio de la extracción del tercer molar.

En el mercado existe una gran variedad de medicamentos que son utilizados para el control de los procesos inflamatorios. Dentro de los cuales se encuentra la bencidamina un anti-inflamatorio con mucho tiempo en el mercado, y el cual es utilizado en odontología. Pero hasta la fecha en nuestra especialidad la cirugía bucal, no se han realizados estudios para evaluar el efecto de este medicamento a nivel nacional.

El edema es uno de los signos de la inflamación que evaluaremos durante esta investigación, para lo cual trabajamos en la creación de un método más objetivo, para el cálculo del mismo. Nosotros podemos observar y cuantificar el edema que se produce posterior a la odontectomía del tercer molar, por medio de fotos que nos permiten registrar los cambios y con estos datos calcular a través de un programa, diseñado para esta investigación, el área de inflamación. También evaluamos el edema con mediciones directas sobre la cara del paciente, la diferencia de temperatura entre oído y la cavidad bucal y la apertura bucal durante el control 0 y el postoperatorio a las 48 y 72 horas.

# **I. REVISIÓN DE LA LITERATURA**

## 1.- LA INFLAMACIÓN

### 1.1.- DEFINICIÓN DE INFLAMACIÓN

La inflamación es una reacción vascular localizada en el tejido conjuntivo, que ocurre como un mecanismo de defensa ante una agresión. <sup>(1)</sup>

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

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

Marulanda 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>(3)</sup>

La inflamación defiende, destruye o aísla el agente lesivo, para luego iniciar una fase de reparación, sin ella no sería posible controlar las infecciones, ni curarían las heridas. <sup>(5)</sup>

La inflamación la podemos definir como un proceso del tejido vascularizado, que tiene como objetivo defender al organismo ante una agresión de una agente externo o interno, a través de diferentes mecanismos químicos, vasculares y celulares, para lograr de esta forma la curación del tejido lesionado.

## 1.2. CONSIDERACIONES HISTÓRICAS

Cornelio Celso, un autor romano del siglo primero citado por Robbins, describió los cuatro signos cardinales de la inflamación: rubor, tumor, calor y dolor. A esto Galeno (130-200 d. de C.), que fue la primera persona que escribió extensivamente sobre inflamación, agregó el quinto signo, "*functio laesa*", pérdida de la función. Boerhaave, (1668-1738), un investigador, puso énfasis en los cambios de estado de los vasos sanguíneos en la inflamación.<sup>2</sup>

En 1793 John Hunter plantea que la inflamación no es una enfermedad sino una respuesta inespecífica de organismo que tiene un efecto saludable para el hospedero. Julius Cohnheim (1839-1884) proporcionó una de las primeras descripciones microscópicas de la inflamación, observó la vasodilatación y los

cambios de flujo sanguíneo en membranas finas y traslucidas, de mesenterio y de la lengua de ranas.<sup>(1)</sup> 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 de la migración leucocitaria.<sup>(2)</sup>

Pero es importante destacar a Sir Thomas Lewis, quien basado en simples experimentos sobre la respuesta inflamatoria en la piel, estableció el concepto de las sustancias químicas liberadas localmente por la agresión, siendo estas las que influyen 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 anti-inflamatorios.<sup>(1, 2)</sup>

### 1.3. FACTORES IMPLICADOS EN EL DAÑO CELULAR

Existen dos causas capaces de inducir el daño celular o tisular, los cuales pueden tener un origen exógeno (externo) o endógeno (interno).<sup>(1, 5, 6)</sup>

Los factores perjudiciales endógenos, dentro de los cuales se incluyen las reacciones inmunológicas, trastornos patológicos y algunos desordenes neurológicos genéticos. <sup>(6)</sup>

Los factores exógenos pueden ser divididos, de acuerdo a su origen en:

- Mecánicos (lesiones traumáticas y quirúrgicas)
- Físicos (temperatura, radiación)
- Químicos (agentes cáusticos)
- Nutritivos (deficiencia de O<sub>2</sub>, vitaminas y nutrientes básicos)
- Biológicos (virus, bacterias, protozoarios, entre otros)

#### 1.4. CLASIFICACIÓN DE LA INFLAMACIÓN

La inflamación a su vez se clasifica en aguda, crónica y sub-aguda.

## 1.5. INFLAMACIÓN AGUDA

La inflamación aguda tiene una duración relativamente corta, la cual va desde unos minutos, horas o uno o dos días, continuando con la reparación del tejido lesionado y sus principales características son el edema y la emigración leucocitaria, predominantemente de neutrófilos. Independientemente de agente lesivo, la inflamación aguda es mantiene sus mismas patrón característico. <sup>(1, 5)</sup> No obstante, en términos generales, la inflamación aguda puede presentar alguna de las siguientes formas de evolución: resolución completa, curación mediante sustitución por tejido conjuntivo (fibrosis), formación de abscesos o progresión hacia inflamación crónica. <sup>(5, 8)</sup>

### 1.5.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA INFLAMACIÓN AGUDA

La inflamación aguda es la respuesta inmediata que se produce frente al agente lesivo. Clínicamente la inflamación se

caracteriza por la presencia de dolor, edema, calor, rubor y limitación funcional; signos que varían de acuerdo con el grado de daño que se ha producido.<sup>(4)</sup>

Los mecanismos fisiológicos que producen estos cambios clínicos se explicaran conjuntamente con la revisión de la revisión de la literatura.

#### 1.5.2. CÉLULAS QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO INFLAMATORIO AGUDO

Las primeras células que reacciona ante la agresión local, son los macrófagos que se encuentran previamente asentados en la zona, los cuales aumentan de tamaño, rompen sus adherencias y se tornan móviles. El número de macrófagos que se movilizan no es grande. <sup>(1, 7)</sup>

Como consecuencia de los productos del tejido lesionado, se inicia una migración del segundo grupo de células, los neutrófilos quienes se desplazan desde la sangre hacia el tejido lesionado y a su vez en las primeras horas de la inflamación aguda se produce un aumento brusco, del número de estos, hasta multiplicarse por cuatro o cinco veces su valor normal. Este

proceso es conocido como neutrofilia, la cual se produce por el viaje de productos de la inflamación por el torrente sanguíneo, hasta los capilares medulares y allí actúan sobre estos y sobre los neutrófilos almacenados para incorporarlos a la sangre y al área del tejido inflamado.<sup>(5, 7, 9,10)</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. Debido a que el número de monocitos en sangre es poco y que la cantidad almacenada en la médula es menor que la de los neutrófilos, la concentración de estos en el área inflamada es más lenta y dura varios días.<sup>(11)</sup>

### 1.5.3. PROCESOS DE LA INFLAMACIÓN AGUDA

En los primeros momentos de la inflamación aguda, se van a producir los siguientes fenómenos los cuales se presentan conjuntamente:

1. Cambio de flujo y calibre de los vasos
2. Cambios de la permeabilidad vascular
3. Participación celular
4. Exudación leucocitaria y fagocitosis

## 5. Liberación, formación y activación de los Mediadores químicos de la inflamación

### 1.5.3.1. CAMBIOS EN EL FLUJO Y CALIBRE DE LOS VASOS

Posterior a la lesión traumática se inicia de forma muy rápida, la reacción del tejido, la cual se presenta de la siguiente forma: la reacción inicial del 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>(1)</sup> Este cambio se observa clínicamente como un blanqueamiento de la piel. <sup>(3)</sup>

Inmediatamente después se produce, vasodilatación a nivel de las arteriolas y pequeños capilares. Esta es la causa del aumento en el flujo de sangre (hiperemia) en la zona lesionada, lo que produce a su vez los signos clínicos de enrojecimiento y calor en la zona de la inflamación <sup>(12)</sup> . Este aumento de volumen de sangre en los vasos dilatados, produce un aumento de la presión hidrostática, con la consecuente salida de trasudado (líquido pobre en proteínas) al espacio extravascular. <sup>(1, 7)</sup> Esta salida de líquido hacia el tejido extravascular, pasa de ser trasudado a un líquido rico en proteínas (exudado) que se pasa al tejido extravascular, lo que produce variación en la presión

osmótica disminuyendo intravascularmente y aumentado en el tejido extravascular, lo que produce mayor salida de líquido al espacio extravascular, que lleva a un aumento de la viscosidad de la sangre en los pequeños vasos de la zona lesionada, conjuntamente con el aumento del calibre de los pequeños vasos, produce lentitud de la circulación y concentración de hematíes en los pequeños vasos, lo cual es denominado estasis. (1, 5)

Con el desarrollo del estasis, se inicia el desplazamiento de los leucocitos, hacia el endotelio vascular y la zona afectada. (1, 5, 8)

#### 1.5.3.2. AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR

Este cambio en la permeabilidad vascular produce un aumento del flujo de exudado del espacio intravascular hacia el espacio extracelular, lo cual es un hecho característico del edema en la inflamación aguda. Este aumento de la permeabilidad se presenta en la microcirculación, que comprende las pequeñas vénulas, arteriolas y capilares. (5)

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

1.- La contracción de las células endoteliales, por acción de los mediadores químicos como la histamina, bradicinina, leucotrienos, entre otros. Lo que produce ensanchamiento de las uniones intercelulares. Esta contracción se produce desde el contacto de las células con los mediadores químicos y se revierte a los pocos minutos (15 a 30 minutos), afectando principalmente a las vénulas. (1, 5, 11)

2.- Aproximadamente 4 a 6 horas después de la lesión se produce una reorganización estructural del citoesqueleto de las células endoteliales produciendo retracción por acción de las citocinas (FNT y la IL-1), persistiendo este efecto por 24 horas. (1, 5, 11)

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

traumatismos.<sup>(1,5)</sup> La filtración se inicia inmediatamente después de la lesión y persiste durante varias horas hasta que los vasos lesionados se trombosan. Esta reacción se denomina respuesta inmediata sostenida, la cual puede afectar a capilares vénulas y arterias. <sup>(1)</sup>

4.- La filtración prolongada retardada que se inicia entre las dos a doce horas posteriores a la lesión y puede durar horas o días, se presenta posterior a lesiones térmicas de intensidad leve a moderada, lo que produce aumento del edema. <sup>(5)</sup>

5.- Lesión epitelial dependiente de los leucocitos, se produce por parte de los leucocitos acumulados en la zona de inflamación, posterior a la degranulación de los leucocitos hacia el medio extracelular hacia el medio extracelular de especies tóxicas de oxígeno y enzimas proteolíticas. Produciendo estas daño al endotelio vascular y en consecuencia aumento de la permeabilidad. <sup>(5)</sup>

6.- Simultáneamente a todos los procesos citados se produce un aumento de la transcitosis a través de una vía vesiculovacuolar intracelular por la estimulación de algunos mediadores químicos de la inflamación como el factor de crecimiento endotelial vascular. <sup>(5)</sup>

### 1.5.3.3. PARTICIPACIÓN CELULAR

La participación celular consiste en el paso de las células principalmente neutrófilos y monocitos del sistema circulatorio o vascular, hacia el espacio extravascular de la zona de inflamación y se divide en una secuencia de acontecimientos: 1) marginación y rodamiento; 2) adherencia y transmigración entre las células endoteliales, y 3) migración en los intersticios tisulares hacia un estímulo quimiotáctico. <sup>(10, 13)</sup>

#### 1.5.3.3.1. MARGINACIÓN Y RODAMIENTO

En condiciones normales, las células sanguíneas viajan a lo largo del eje central del vaso, con un escaso contacto con las células endoteliales. Al presentarse aumento de la permeabilidad en el proceso inflamatorio y producirse la disminución de la velocidad del flujo sanguíneo, los leucocitos abandonan la columna central y se marginan hacia la periferia del vaso. Al entrar en contacto los leucocitos con las células endoteliales, ruedan sobre la superficie, fijándose de manera transitoria, por la unión de moléculas adhesivas entre los leucocitos y las células endoteliales. <sup>(5, 13)</sup>

Este proceso de rodamiento se produce por la adherencia, relativamente laxa y transitoria, por la acción de una moléculas denominadas selectina. La Selectina L, que se expresan sobre la superficie de los leucocitos y las que se encuentran sobre la superficies de las células endoteliales, como son la selectina E (ELAM-1) y la selectina P. Las selectinas endoteliales no se encuentran en condiciones normales en la superficie del endotelio vascular, sino que luego de varios minutos de entrar en contacto con mediadores químicos, como la histamina, trombina o el factor activador de plaquetas es que aparece en la superficie de las células la selectina P y para la selectina E, la IL-1 y el factor de necrosis tumoral, es que se produce la aparición de estas selectinas sobre la superficie endotelial permitiendo de esta forma a unión transitoria de los leucocitos al endotelio vascular para de esta forma producir el proceso de rodamiento.

(1, 5)

#### 1.5.3.3.2. ADHESIÓN Y TRANSMIGRACIÓN

Posterior al rodamiento, se produce la adhesión de los leucocitos a la superficie endotelial, para dar inicio al paso del leucocito hacia el espacio extravascular por medio de la

diapédesis. Esta adhesión esta regulada por un grupo de moléculas endoteliales de adhesión de la familia de las inmunoglobulinas como lo son ICAM-1 (molécula 1 de adhesión intercelular) y VCAM-1(molécula 1 de adhesión de células vasculares) estas moléculas incrementan su presencia en la superficie después de la estimulación endotelial por diferentes citocinas, estas a su vez se unirán a su contraparte, varias integrinas observadas sobre la superficie de las células leucocitarias activadas. (1, 5, 14, 15)

Las integrinas que se observan en la superficie del leucocito previamente activado por agentes quimiotácticos u otros estímulos, los receptores para el ICAM-1 son, las proteínas LFA-1 y MAC-1, mientras que para el VCAM-1 es la integrina VLA-4. (5, 14)

Luego de la adhesión estable entre el leucocito y la superficie endotelial, se inicia el paso del leucocito a través de la unión intercelular endotelial, para posteriormente penetrar la membrana basal, desintegrándola por medio de la secreción de colagenasa. El paso del leucocito por el endotelio vascular hacia el espacio extravascular produce un incremento de la permeabilidad. (1, 5, 14)

#### 1.5.3.3.3. MIGRACIÓN POR QUIMIOTAXIS

Al salir el leucocito del vaso sanguíneo, se desplaza hacia el sitio de la lesión a lo largo de un gradiente químico producido por diferentes sustancias como son los productos bacterianos solubles, componentes del sistema de complemento, metabolitos del ácido araquidónico y citocinas. Este proceso es denominado quimiotaxia. <sup>(1)</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>(9)</sup>

#### 1.5.3.4. MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN

El proceso inflamatorio es controlado por una serie de mediadores químicos que van a producir los cuadros clínicos de la inflamación al desencadenarse sus mecanismos de acción. Estas sustancias pueden tener su origen en el plasma, en las células y en los tejidos lesionados. Estos mediadores químicos

pueden estar preformados o almacenados en gránulos dentro de las diferentes células, o sintetizados en el momento por un efecto de activación en cascada a nivel del plasma, o elaborados por distintas células. <sup>(1, 5)</sup> (Figura1)

Los mediadores que se originan del plasma, se encuentran presentes en éste de forma inactiva. Estos deben ser activados por componentes o sustancias liberadas por el tejido lesionado. <sup>(1, 5)</sup>

### Mediadores Químicos de la Inflamación

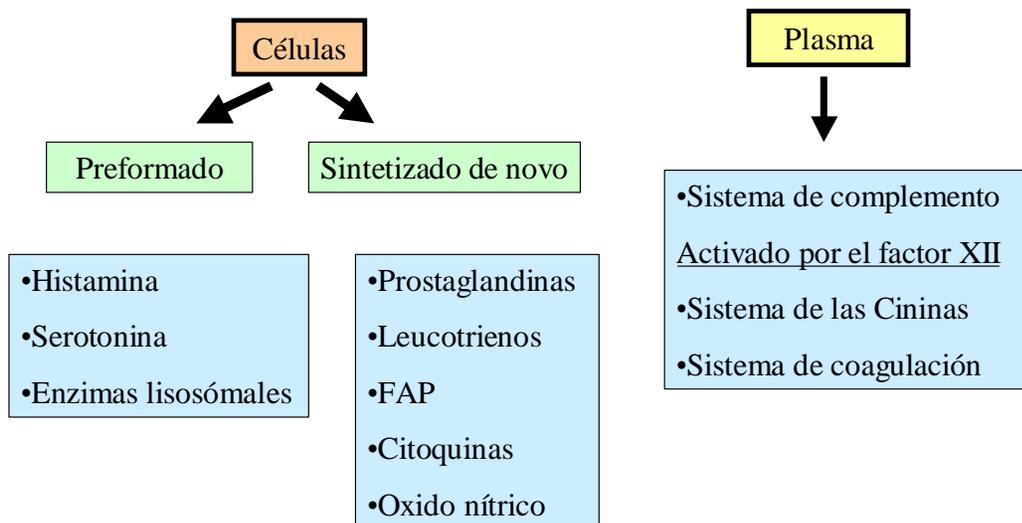


Fig. 1: *Origen de los mediadores de la inflamación. Fuente: Robbins, Patología Estructural y Funcional. 2000*

#### 1.5.3.4.1. HISTAMINA

La histamina es una amina vasoactiva se encuentra ampliamente distribuida en los tejidos, almacenada en los gránulos de las células cebadas, basófilos y plaquetas. <sup>(1, 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 (traumatismos entre otros), reacciones de hipersensibilidad, por acción de fracciones del sistema de complemento (C3a y C5a), citocinas, entre otros mediadores químicos <sup>(1)</sup>. Este mediador vasoactivo tiene sus efectos fisiológicos al interactuar con cualquiera de los tres subtipos de receptores blanco. A través de estos receptores específicamente el H1, se produce vasodilatación de las arteriolas <sup>(3)</sup> y aumento de la permeabilidad de las vénulas postcapilares <sup>(16)</sup>, sin embargo produce constricción de las arterias de mayor calibre. <sup>(1, 17)</sup>

#### 1.5.3.4.2. SEROTONINA

Es un mediador vasoactivo cuyas acciones son similares a las de la histamina. Está presente en las plaquetas y en las células enterocromafines. <sup>(1, 3)</sup>

La liberación de la serotonina por parte de las plaquetas, se produce al ser estas estimuladas por el contacto del colágeno, la trombina, el complejo antígeno-anticuerpo, la adenosina difosfato (ADP) y el factor activador de plaquetas. <sup>(1)</sup>

#### 1.5.3.4.3. PROTEASAS PLASMÁTICAS

Están constituidas por un grupo de proteínas que se encuentran presentes en el plasma, las cuales están relacionadas en cuatro procesos, como lo son el sistema del complemento, de la coagulación, la vía fibrinolítica y las cininas. <sup>(1, 5, 16)</sup>

#### 1.5.3.4.3.1. SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento es un término utilizado para referirse a más de 25 proteínas que desempeñan diferentes funciones, dentro de las cuales se encuentran:

Primero la lisis de células, bacterias y virus recubiertos por acción de su producto final el C5-9 o complejo de ataque de membrana.

Segundo lugar mediar el proceso de opsonización por medio de los fragmentos C3b y C3bi.

Tercero regular la respuesta inflamatoria a través de fenómenos vasculares por acción de productos de fragmentación de los componentes del complemento, produciendo aumento de la permeabilidad vascular por acción del fragmento C3a, vasodilatación por activación de otras células como las cebadas y C5a activando la vía de la lipoxigenasa en los neutrófilos y monocitos. (1, 5, 7, 16, 18)

Cuarto lugar, produce aglutinación al alterar la superficie de los microorganismos invasores produciendo que se adhieran entre sí, por acción de los productos del complemento. <sup>(7)</sup>

Quinto, tiene un efecto quimiotáctico a través del fragmento C5a sobre los monocitos-macrófagos, eosinófilos y neutrófilos. <sup>(1, 5, 7, 16)</sup>

Sexto, produce la activación de mastocitos y basófilos para liberar histamina. <sup>(18)</sup>

El sistema de complemento es activado por dos vías una alterna y una clásica las cuales cuentan con una secuencia activadora y efectora, las cuales se producen en la vía clásica por complejos antígenos-anticuerpos o más lentamente por la vía alterna por diversos estímulos no inmunitarios, con la finalidad de formar el complejo de ataque de membrana y los fragmentos del complemento que son activados durante el proceso (Figura 2). <sup>(1, 16)</sup>

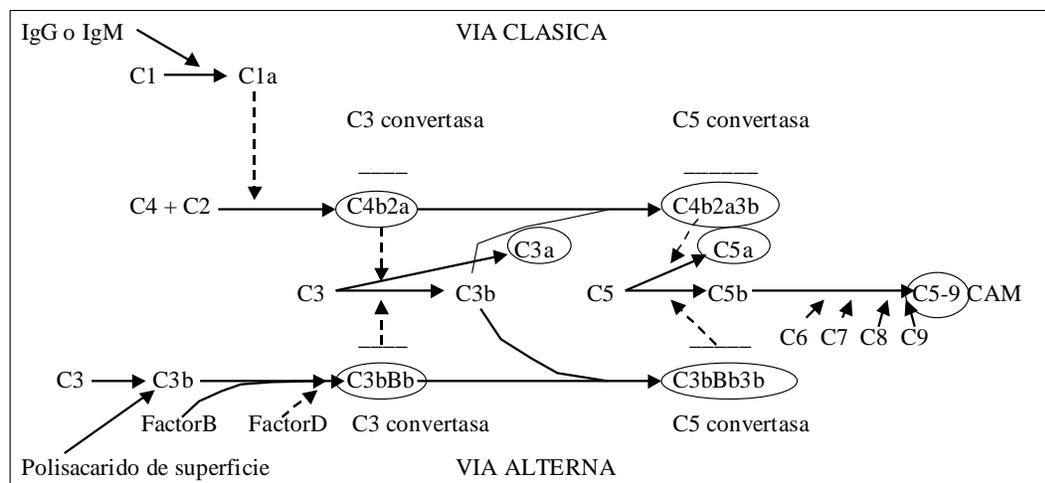


Fig. 2: *Vías de activación del sistema del complemento. Fuente Robbins, Patología Estructural y Funcional. 2000*

#### 1.5.3.4.3.2. SISTEMA DE LAS CININAS (BRADICININA)

El sistema de las cininas, se pone en marcha directamente por la activación de contacto con el factor XII dando lugar un producto final la bradiginina, que es un nonapeptido vasoactivo capaz de producir aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso extravascular (p. Ej., músculo liso bronquial), vasodilatación, hipotensión y dolor cuando se inyecta en la piel. <sup>(1, 5)</sup>

La síntesis de este mediador, se inicia con activación del Factor de Hageman a través de contacto con superficies de carga negativa como el colágeno y las membranas basales. El factor XIIa activado que convierte la precalicreína plasmática en su forma proteolítica activa, la enzima calicreína. Esta enzima

actúa fragmentando el cininógeno de alto peso molecular (HMWK) dando lugar a la bradicinina. <sup>(1,18)</sup> (Figura 3)

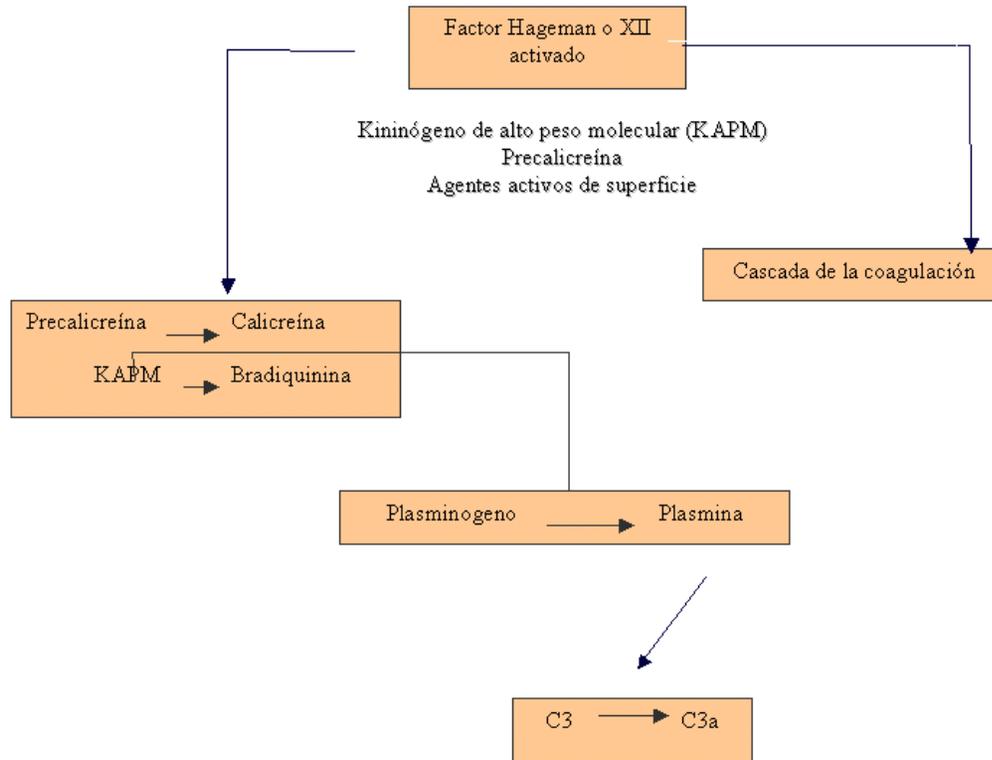


Fig. 3: *Mecanismo de activación de la bradicinina. Tomado de Robbins, Patología estructural y funcional. 2000*

La acción de la bradicinina tiene una escasa duración debido a que es inactivada por una enzima denominada cininasa. <sup>(1)</sup>

#### 1.5.3.4.3.3. SISTEMA DE LA COAGULACIÓN Y FIBRINOLITICO

Se considera el mecanismo de la coagulación un sistema enzimático de amplificación biológica, donde cada uno de los factores que lo integran, a excepción del fibrinógeno, circula como pro-enzimas, activándose durante el proceso de coagulación por una serie de reacciones bioquímicas que conducen a la activación del precursor siguiente <sup>(20)</sup>. Estos factores están constituidos por una serie de proteínas plasmáticas, gran parte de ellas elaboradas por el hígado y las cuales son activadas por el factor de Hageman (Factor XII) de la vía intrínseca de la coagulación. El paso final de la cascada es la conversión del fibrinógeno en fibrina insoluble por acción de la trombina. 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 como mediador químico, produciendo aumento de la adhesión de los leucocitos y aumento de la proliferación de fibroblastos. <sup>(1)</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>(20)</sup>

La función del sistema fibrinolítico es la de disolver los coágulos de fibrina que se forman por activación del sistema de la coagulación, ya que estos no deben ser permanentes por ello una vez cumplida su labor hemostática es necesaria que sean eliminados para permitir nuevamente el flujo de sangre por el vaso y evitar que cualquier coágulo que se desprenda de la zona lesiona obstruya algún vaso distante. (20, 21, 22)

De igual forma el sistema fibrinolítico contribuye a los fenómenos vasculares de la inflamación. La calicreína es el activador del plasminógeno, está es liberada por el endotelio, leucocitos y otros tejidos. Siendo una de sus funciones fragmentar el plasminógeno y transformarlo en plasmina. La plasmina es una proteasa multifactorial que descompone la fibrina para lograr la lisis del coágulo. (5, 20)

La plasmina también actúa sobre el C3 transformándolo en C3a y como resultado se produce vasodilatación e incremento la permeabilidad. (1)

#### 1.5.3.4.4. METABOLITOS DEL ACIDO ARAQUIDONICO

Los productos derivados del metabolismo del ácido araquidónico (AA) (denominados eicosanoides) ejercen su acción

sobre diversos procesos biológicos como la inflamación y la hemostasia.<sup>(1)</sup>

El AA es un ácido graso poliinsaturado de 20 átomos de carbono que contiene cuatro enlaces dobles, que procede directamente de la dieta o de la conversión a partir de un ácido graso esencial, el ácido linoleico o a partir de otras fuentes como lo son los fosfoglicéridos, lipoproteínas, ésteres de colesterol y triacilglicéridos (Figura 4). Se libera de los fosfolípidos por la activación de las fosfolipasas celulares a través de estímulos mecánicos, químicos y físicos y por la acción de otros mediadores.<sup>(1, 16)</sup>

Una vez liberado el AA puede metabolizarse por dos vías las cuales son la vía de la cicloxigenasa o la vía de la lipoxigenasa.

El producto principal de la vía de la cicloxigenasa son las prostaglandinas. Entre estas se incluyen la PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>(alfa), PGI<sub>2</sub> (prostaciclina) y tromboxano (TxA<sub>2</sub>), todas las cuales se forman por acción de una enzima específica.<sup>(1, 5, 16)</sup>

### Metabolitos del ácido araquidónico (AA):

- El AA es un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos (ácido 5, 8, 11, 14-eicosatetraenoico)
- Deriva

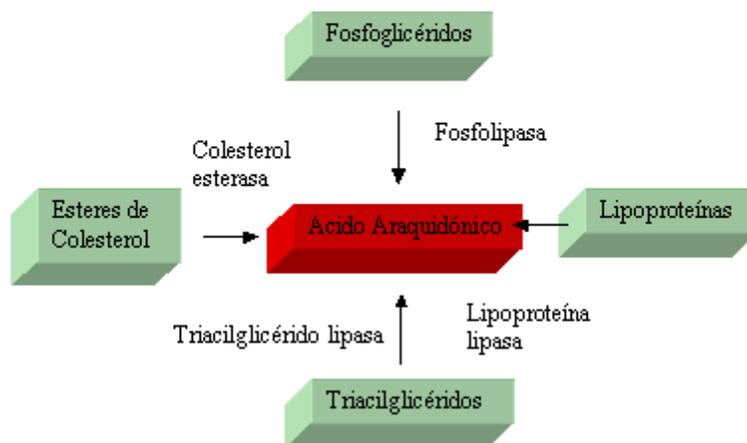


Fig. 4: *Diferentes fuentes para la síntesis del AA*

Las prostaglandinas: son ácidos carboxílicos que contienen un anillo de ciclopentano con dos cadenas. Actúan provocando la liberación de ACTH, GH y gonadotrofinas. También son mediadoras de los efectos pirogénicos de los lipopolisacáridos (LPS) y las citocinas. Algunas prostaglandinas pueden compartir ciertas acciones biológicas entre ellas y en otros casos actúan como produciendo efectos antagónicos entre sí.<sup>(19)</sup>

Los tromboxanos: se dividen en dos tipos moleculares: el 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 y un periodo de vida corto (periodo de semidesintegración de segundos)<sup>(1)</sup>, mientras que  $TxB_2$  es inactivo. Los efectos biológicos conocidos del  $TxA_2$  incluyen broncoconstricción, vasoconstricción, contracción uterina y agregación plaquetaria. <sup>(5, 20)</sup>

Efecto de los derivados de la vía de la cicloxigenasa o vía cíclica presentados en la tabla I.

Metabolitos	Acción
PGI <sub>2</sub> (Prostaciclina)	Vasodilatación e inhibe la agregación plaquetaria
Tromboxano A <sub>2</sub>	Vasoconstricción y facilita la agregación plaquetaria
PGD <sub>2</sub> , PGE <sub>2</sub> , PGF <sub>2</sub>	Vasodilatación y Potencia el edema

Tabla I: Fuente: *Robbins, Patología estructural 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 (LT). Los cuatro leucotrienos principales de la vía de la lipoxigenasa son: LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>. <sup>(1, 16)</sup>

Efectos de los derivados de la vía 5-lipoxigenasa o vía lineal presentados en la tabla II.

Metabolitos	Acción
5HETE y LTB <sub>4</sub>	Quimiotaxis
LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> y LTE <sub>4</sub>	Vasoconstriccion, Broncoespasmo y aumento de la permeabilidad vascular

Tabla II: Fuente: *Robbins. Patología estructural y funcional 2000*

#### 1.5.3.4.5. FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS (FAP)

Este FAP es derivado de los fosfolípidos es liberado por el endotelio, las células cebadas, las plaquetas, los neutrófilos, los monocitos y los basófilos en el sitio de la lesión, produciendo agregación de plaquetas con liberación de histamina y serotonina, también estimula el metabolismo del ácido araquidónico en los neutrófilos para la formación de otros mediadores químicos inflamatorios.<sup>(5, 18)</sup>

Tiene acción directa de broncoconstricción y provoca retracción de células endoteliales.<sup>(6, 16)</sup> A concentraciones extremadamente bajas induce vasoconstricción e incremento de la permeabilidad vascular. El FAP también aumenta la adhesión leucocitaria al endotelio, la quimiotaxis, la degranulación y el estallido oxidativo, de igual forma es capaz de iniciar la mayor parte de los signos cardinales de la inflamación.<sup>(1)</sup>

#### 1.5.3.4.6. CITOCINAS

Son polipéptidos producidos por varios tipos de células, estas citocinas tiene como función modular o mediar la respuesta inflamatoria. <sup>(18)</sup>

Existe gran variedad de citocinas aproximadamente unas 21, pero las principales citocinas que actúan como mediadores de la respuesta inflamatoria del huésped en la inmunidad innata<sup>23</sup>, son la interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (FNT). Además existen otras como la interleucina-8 (IL-8) que tiene un efecto quimiotáctico y interleucina-6 (IL-6) que produce fiebre. <sup>(1, 5, 7, 16)</sup>

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

La secreción de estos mediadores es estimulada por endotoxinas, complejos inmunitarios, toxinas, lesiones físicas o varios mediadores inflamatorios. <sup>(5)</sup>

La IL-1 es un polipéptido que se produce prácticamente por todos los tipos de células nucleadas, como la línea celular monocito-macrófago, linfocitos B, células asesinas naturales (NK), clonas de linfocitos T, queratinocitos, células dendríticas, fibroblastos, neutrófilos, entre otras células. Hay dos formas principales de IL-1 las cuales son la IL-1 alfa y la IL-1 beta, ambas se unen a los mismos receptores de superficie y sus actividades biológicas son esencialmente idénticas.<sup>(23)</sup>

El FNT y la IL-1 son citocinas que no están relacionadas estructuralmente y se enlazan en receptores celulares distintos pero producen efectos similares entre sí.<sup>(7)</sup>

El FNT es producido principalmente por macrófagos y linfocitos T, entre otras células. Este tiene formas diferentes como son el FNT-alfa y el FNT-beta.<sup>(24)</sup>

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

En la reacción de fase aguda produce fiebre, aumento del sueño y disminución del apetito.

Sobre el endotelio produce: aumento de la adherencia de leucocitos, incremento de la síntesis de prostaciclina, aumento de la actividad procoagulante, disminución de la actividad anticoagulantes, y aumento de la producción de otras citocinas.<sup>(5)</sup>

Sobre los fibroblastos produce aumento de los mismos, aumento de la síntesis de colágeno, colágenasa, proteasa y aumento de la síntesis de prostaglandina E.<sup>(1)</sup>

Estimulan la secreción por parte de los leucocitos de citocinas.<sup>(1, 5)</sup>

#### 1.5.3.4.7. ÓXIDO NITRICO

El óxido nítrico (ON) es considerado un vasodilatador endógeno, ya que produce la relajación del músculo liso, cuando es producido a nivel del endotelio vascular.<sup>(3, 5)</sup>

El ON es un radical libre soluble y gaseoso que es secretado por las células endoteliales, macrófagos, neuronas cerebrales específicas, entre otra gran variedad de células.<sup>(1, 5)</sup>

Se sintetiza a partir de L-arginina , oxígeno molecular y NADPH por acción de la enzima sintetasa del oxido nítrico (SON). En las neuronas y en las células endoteliales la SON 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>(17)</sup>

Se ha demostrado que el óxido nítrico inhibe la agregación plaquetaria, la adhesión de plaquetas a fibras de colágeno y a otras proteínas adhesivas, así mismo el óxido nítrico producido por macrófagos actúa como un radical libre y es citotóxico para ciertos microorganismos y células tumorales. <sup>(1, 12, 16)</sup>

Otro de los múltiples papeles del ON es que actúa como agente microbicida en los macrófagos activados. <sup>(5)</sup>

#### 1.5.3.4.8. RADICALES LIBRES DERIVADOS DEL OXIGENO

Se sintetizan a través de la vía NADPH oxidasa, en la membrana celular de los neutrófilos y macrófagos, luego de la

estimulación por agentes quimiotácticos, complejos inmunitarios o actividad fagocítica. Este proceso produce un aumento del consumo de oxígeno, proceso conocido como (estallido respiratorio).<sup>(24)</sup>

Los radicales libres producidos por las distintas células inflamatorias tienen una acción bactericida, fungicida y citotóxica contra ciertos parásitos.<sup>(1, 5, 24)</sup>

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

- Lesión celular endotelial, con el consiguiente incremento de la permeabilidad vascular.
- Activación de proteasa e inactivación de las antiproteasas, con incremento del desdoblamiento de la matriz extracelular.
- Lesión de otros tipos celulares (células tumorales, hematíes, células parenquimatosas).<sup>(1, 5, 6, 24)</sup>

#### 1.5.3.4.9. CONSTITUYENTES LISOSÓMICOS DE LOS LEUCOCITOS

Estas enzimas lisosómicas se encuentran en los gránulos de los neutrófilos y monocitos-macrófagos. <sup>(1, 7)</sup>

Los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN) maduros, almacenan en su citoplasma tres tipos de gránulos los cuales contienen agentes bactericidas y enzimas lisosómicas, las cuales permanecen almacenadas hasta que son necesarios. <sup>(1, 16)</sup>

Los gránulos contenidos en los neutrófilos son:

- Los gránulos azurófilos o primarios se desarrollan en la etapa de promielocitos y contienen una enzima antibacteriana llamada mieloperoxidasa, así como enzimas lisosómicas <sup>(16)</sup>, hidrolasas ácidas y diversas proteasas neutras como elastasas, colagenasas inespecíficas y proteinasa. El contenido de estos gránulos es liberado principalmente hacia el interior del fagosoma y se necesita gran concentración de agonistas para su liberación hacia el medio extracelular. <sup>(1)</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 y lactoferrina, así como varios receptores de membrana importantes, grupos de integrinas intracitoplásmicas y una colagenasa.<sup>(1, 16)</sup> El contenido de estos gránulos es liberado con mayor facilidad, ya que necesita menor concentración de agonistas estimulando a el neutrófilo. <sup>(1)</sup>
- El tercer grupo de gránulos son de gelatinasa, que se forman al final de la etapa de metamielocito.

Los macrófagos también contienen diferentes constituyentes lisosómicos como son, las proteasas neutras, hidrolasas ácidas, colagenasa, elastasa, activador del complemento que activa la elaboración del agente fibrinolítico plasmina. <sup>(1, 5)</sup>

Los constituyentes lisosómicos tienen múltiples efectos en el proceso inflamatorio además de estimular la activación de otros mediadores químicos, ya que ellos pueden potenciar, el aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis y lesión tisular. <sup>(1, 5)</sup>

#### 1.5.3.4.10. OTROS MEDIADORES

Los neuropéptidos como la sustancia P, producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, incrementan la adhesión de los neutrófilos y su quimiotaxis, tanto de forma directa como a través de la estimulación de las células cebadas. <sup>(1)</sup>

Los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el 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 citocinas. <sup>(1)</sup>

## 2.- LA BENCIDAMINA

La bencidamina (BCD) es un agente anti-inflamatorio no esteroideo (AINEs) que fue sintetizado en el año de 1960 en el Instituto de Investigación Angelini, Italia. De acuerdo con la **British Pharmacopoeia 1999** <sup>(25)</sup>, esta sustancia es clorhidrato de 3-(3-yloxy-1-bencil-indazol3) propildimetilamina; así mismo, esa publicación oficial señala que su efecto y uso aprobado es como “anti-inflamatorio y analgésico”.

## 2.1. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA BENCIDAMINA

El mecanismo de acción de la BCD ha sido estudiado mediante diferentes modelos experimentales. De acuerdo con los modelos clásicos de acción de las drogas anti-inflamatorias no esteroideas, la BCD sólo inhibe la ciclooxygenasa y lipooxygenasa a dosis altas ( $> 1\mu\text{M}$ )<sup>(26, 27)</sup>; sin embargo, en diferentes diseños experimentales este fármaco 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, el bufexarnac o la fenilbutazona tienen poca actividad ( $> 1 \times 10^{-4}$ )<sup>(28, 29)</sup>. Este efecto o mecanismo de acción 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>30</sup> y lisosomas hepáticos<sup>31</sup>. Más recientemente, en 1996, se estudió 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 µM, los autores proponen que este es un mecanismo de acción que diferencia a la BCD de otras drogas anti-inflamatorias que actúan preferentemente a través de la inhibición de la cascada de las prostaglandinas.<sup>(32)</sup>

Por otra parte, la BCD ha demostrado poseer un efecto sobre la agregación plaquetaria como los demás AINEs; es así como, en diferentes modelos experimentales este fármaco al comparar la BCD con la indometacina, se observó que cuando es inducida la agregación plaquetaria por acción del ADP o fibrinógeno la BCD a concentraciones de 0,5 a 80 µM inhibe dicha agregación (plaquetas humanas) y la indometacina es inefectiva, mientras que cuando la inducción se efectuó con ácido araquidónico, la indometacina fue muy activa y la BCD requirió dosis alrededor de los 300 µM. para lograr el efecto. Lo que demuestra que eso dos tipos de drogas si son activas, pero sus mecanismos básicos de acción son diferentes.<sup>(33)</sup>

## 2.2. FARMACODINAMIA DE LA BENCIDAMINA

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, carrageenina, 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>(37)</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).

- 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 intraperitoneal, nimesulide, ketoprofeno y diclofenac y, finalmente, en el nivel de menor actividad la aspirina <sup>(37)</sup>. Por su parte, Mijares A. y col.<sup>(38)</sup> (IVIC) realizaron un estudio similar al efectuado en la Universidad Central de Venezuela 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>(38)</sup>

### 2.3. FARMACOCINÉTICA DE LA BENCIDAMINA

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. 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. <sup>(39)</sup>

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 8 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 bencidamina N-óxido. <sup>(41)</sup>

En 1991, Baldock . <sup>(41)</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>(41)</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.

#### 2.4. EFECTOS SECUNDARIOS

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

#### 2.5. ESTUDIO EN EL AREA DE LA CIRUGÍA BUCAL

La bencidamina en el área de cirugía bucal ha sido estudiada por su uso de forma tópica por Adame Sosa y col.<sup>(44)</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 spray placebo y al segundo se le aplicó un spray 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>(44)</sup>

## **IV. OBJETIVOS**

i. OBJETIVOS GENERALES

- 1º. Evaluar el efecto anti-inflamatorio de la bencidamina administrada por vía oral, en la

inflamación que se presenta después de la odontectomía del tercer molar.

2º. Elaborar un método computarizado que nos permita evaluar el edema de forma más objetiva.

## ii. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Evaluar el efecto de la bencidamina sobre la inflamación.
- Cuantificar el edema postoperatorio utilizando medición manual de la distancias entre puntos anatómicos y una técnica de medición computarizada.
- Cuantificar la diferencia en temperatura entre oído y cavidad bucal .
- Medir la apertura bucal como indicador de la movilidad mandibular secundario a el edema.

- Registrar la posible aparición de reacciones adversas, producto de la administración de los diferentes tratamientos durante el postoperatorio de los pacientes.
- Evaluar la objetividad del método computarizado en la medición del edema al comparar la bencidamina y el placebo

## VI. MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio, se realizó en pacientes que tenían indicación de extracción el tercer molar y para evaluar el efecto anti-inflamatorio de la bencidamina por vía oral comparándola

con un placebo, administrado posterior a la odontectomía del tercer molar.

## 1. LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN

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

## 2. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se seleccionó una muestra experimental de 40 pacientes de la Clínica del Postgrado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela, que asistieron entre el mes de enero y marzo de 2002, de los cuales, 20 fueron tratados con bencidamina y 20 con un placebo. Todos los pacientes del estudio, cumplieron con los criterios de definición de la muestra.

## 3. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN.

Se seleccionó un total de 40 pacientes, de los que asisten a la Clínica del Postgrado de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología, los cuales debieron cumplir con una serie de criterios para su selección. Para ser incluidos los pacientes se enmarcaron dentro de los criterios mencionados a continuación:

- i. Criterios de inclusión:
  - a. Pacientes hombres y mujeres, entre 18 y 30 años de edad.
  - b. Tener indicada la extracción del tercer molar, en el cual se tenga que realizar osteotomía.
  - c. Firmar el consentimiento escrito.
  
- ii. Los pacientes serán excluidos de este estudio en los siguientes casos:
  - a. Pacientes con patologías reumáticas.
  - b. Pacientes bajo tratamiento con AINEs.
  - c. Úlcera gástrica o duodenal activa o presentar hemorragias digestivas.
  - d. Alteraciones conocidas de la función hepática o renal.

- e. Alteraciones hematológicas.
  - f. Dependencia a medicamentos o drogas.
  - g. Enfermedades terminales o neoplasias o patologías que por su severidad puedan interferir en la interpretación de los datos.
  - h. Enfermedades infecciosas de origen odontológico.
  - i. Patologías inflamatorias presentes en la boca antes de la odontectomía.
  - j. Embarazo o lactancia.
  - k. Pacientes fumadores.
  - l. Pacientes alérgicos a analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos, penicilina, bencidamina, acetaminofén o codeína.
- iii. Criterios para excluir los pacientes con tratamiento iniciado:
- a. Pacientes que falten a alguno de los controles, serán sustituidos por otro.
  - b. 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 en la evaluación final de la seguridad y no subestimar la seguridad o efectos adversos.

- c. Los pacientes deberán cumplir toma de los medicamentos de la forma indicada, en caso de tomar más o menos de 3 grageas al día del medicamento en estudio, el paciente deberá salir del estudio, a menos que las causas de no tomar el medicamento sean las reacciones adversas.

#### 4. MÉTODO

Los pacientes recibieron bencidamina una tableta de 50 mg. cada 8 horas o una tableta de placebo 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 recibieron el mismo tratamiento con analgésico que no produzcan efecto anti-inflamatorio por lo que se le suministro 500 mg. de acetaminofén más 25mg. de codeína (ACUTEN®).

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

Para suministrar la bencidamina 50 mg. o el placebo se dividió la muestra en dos grupos I y II, 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 saben el producto que se está suministrando o recibiendo respectivamente. El grupo I recibió una (1) tableta recubierta marcada con la letra A, el grupo II recibió una (1) tableta recubierta marcada con la letra B; ambos grupos la tomaron cada ocho (8) horas por tres (3) días.

Fueron excluidos durante los controles a las 48 y 72 horas los pacientes que no cumplieron con el tratamiento.

A los siete días los pacientes fueron evaluados para el retiro de puntos; aunque este control no se utilizó para los fines de esta investigación.

Para esta investigación se aplicó el protocolo que está aprobado por la Junta Revisora de Medicamentos 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.

## 5. MÉTODO PARA ASIGNAR EL TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO

La asignación del tratamiento A y B se preparó de acuerdo con un esquema aleatorio o al azar y balanceado por tratamiento en bloque de cuatro unidades como se muestra en la tabla III. Las unidades terapéuticas que contienen los medicamentos para todo el tratamiento de los pacientes del estudio fueron enviadas en bloques de cuatro (o múltiplos de cuatro) al centro de investigación.

<b>Codificación estudio Bencidamina</b>	
01-A	02-B
03-A	04-B
06-A	05-B
08-A	07-B
09-A	11-B
10-A	12-B
15-A	13-B
16-A	14-B
18-A	17-B
20-A	19-B
21-A	22-B
23-A	24-B
25-A	26-B

Tabla III.  
Método para la  
asignación del  
tratamiento.  
(Codificación del  
tratamiento)

## 6. MEDIDAS A TOMAR DURANTE LA INVESTIGACIÓN

El paciente para su selección llenó un cuestionario sobre sus antecedentes personales donde están incluidos los criterios de selección o exclusión; y firmaron el consentimiento informado para ser incluidos en el estudio (Anexo1).

El paciente que cumplió con los criterios se le realizó 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 diferencial
- 2.- Plaquetas
- 3.- Tiempo de protrombina
- 4.- Tiempo parcial de tromboplastina
- 5.- Glicemia en ayunas de 10 horas
- 6.- VDRL

Cada paciente se sometió a tres exámenes de control que se registraron en las planillas control (Anexo 2):

Control día 1 (0 horas):

- 1º. Evaluación clínica, (Se llenó la historia clínica del Postgrado de Cirugía Bucal y se evaluaron los exámenes de laboratorio y radiografía panorámica) anexo 3.
- 2º. 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 se

ubicó a la altura de la cara del paciente, en un trípode a una distancia de un metro.

3º. Mediciones de control: se realizaron dos mediciones directas en milímetros donde se utilizaron los siguientes puntos de referencia, A: se tomó la distancia ángulo externo del ojo – ángulo gonial. B: la segunda medición se realizó tomando como referencia la zona inferior de implantación del pabellón auricular al borde inferior del ala de la nariz, que denominamos en nuestro estudio línea tragus, estas mediciones se realizaron con una regla milimetrada plástica flexible. Además se tomó la temperatura de la cavidad bucal con un termómetro de mercurio, así como la temperatura del conducto auditivo externo con un termómetro digital ótico y se midió la apertura bucal con una regla milimetrada.

4º. Intervención quirúrgica, (Todos los cirujanos que realizaron la cirugía fueron residentes de segundo año del Postgrado. Las características de la cirugía fueron anotadas en la hoja para el cirujano ver anexo 4).

- 5°. Prescribir los medicamentos, de acuerdo al protocolo, (se le entregaron al paciente las indicaciones postoperatorias y una hoja de diario del tratamiento donde tenía que registrar las horas en que tomó el medicamento) anexo 5.

Control día 2 (48 horas):

- 1°. Fotografía a color, tomada con el paciente sentado de frente en el cefalostato.
- 2°. Mediciones objetivas de control.
- 3°. Se verificó si el paciente cumplió el tratamiento y se registro en la planilla de control.
- 4°. Evaluación de eventos adversos.

Control día 3 (72 horas):

- 1°. Fotografía a color, tomada con el paciente sentado de frente en el cefalostato.

- 2º. Mediciones objetivas de control.
- 3º. Se verificó si el paciente cumplió el tratamiento y se registro en la planilla de control.
- 4º. Evaluación de eventos adversos.

## 7. METODOLOGÍA DE EVALUACIÓN

### i. EDEMA:

Para la medición del edema se utilizaron dos métodos, uno directo y otro computarizado. En el método directo se usó una regla milimetrada 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 método 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 dibujó sobre cada una de las fotos una línea, la cual siguió el contorno del tercio medio e inferior del paciente por medio del programa Adobe Photoshop 7.0 ®, en la cual se marcó 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 un programa llamado Modelo Facultad de Odontología U.C.V. para la medición del edema extrabucal (con registro de derechos de autor en tramitación), elaborado en el programa Excel de Microsoft Office 2000 en Español ®, (anexo 6) 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.

ii. CALOR:

La termografía (o termometría) diferencial oído – boca es un método adecuado para medir la temperatura del área inflamada.

<sup>20</sup> En el estudio se utilizó simultáneamente un termómetro óptico (ThermoScan pro 3000 marca BRAUN) y un termómetro bucal de mercurio, ambos con una sensibilidad de 0,1 °C. Para observar si existe diferencia entre ambas temperaturas y entre los diferentes controles 0, 48 y 72 horas.

iii. MOVILIDAD MANDIBULAR:

Se evaluó la máxima apertura de la boca midiendo con un regla milimetrada Medical Dental® de 14 mm. de longitud, la distancia entre bordes incisales en la línea media entre los incisivos centrales superiores y los inferiores,<sup>(46)</sup> indicándole al paciente que abra la boca lo máximo posible. Para de esta forma cuantificar la diferencia que existe en el paciente durante los diferentes controles 0, 48 y 72 horas.

## 8. 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 t de student, de dos colas para muestras no pareada utilizando el paquete de estadística SPSS 10.0 ® (para Windows), los valores de  $P < 0,05$  fueron considerados estadísticamente significativos.

## 9. SEGURIDAD

La seguridad del tratamiento farmacológico se evaluó 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, fue anotado en la hoja de control.

## **VI. RESULTADOS**

Una vez seleccionados los pacientes de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, se incorporaron al estudio. El número de pacientes reclutados fue un total de 42, de los cuales 2 fueron excluidos, uno por no asistir al día de la cirugía pautada y el otro por no asistir al primer control postoperatorio a las 48 horas, quedando un total de 40 pacientes divididos en dos

grupos uno “A” de 2º pacientes que recibió placebo y un grupo “B” de 20 pacientes que recibió bencidamina. Posterior a la primera evaluación o control 0 horas, se les practicó la odontectomía del tercer molar. Posteriormente a las 48 horas se realizó la segunda evaluación o control 48 horas, donde se verificó que los pacientes cumplieran con el tratamiento y evaluar cualquier efecto adverso, además de las mediciones correspondientes al control y en el control de las 72 horas se repite el mismo procedimiento.

El grupo A presentó un promedio de edad de 22.3 años y una distribución por sexo de 13 mujeres y 7 hombres. El grupo B presentó un promedio de edad de 21.8 años y una distribución por sexo de 13 mujeres y 7 hombres como se muestra en el gráfico 1. Los valores de los exámenes de sangre de todos los pacientes estuvieron dentro de los límites normales los cuales se muestran en la tabla IV.

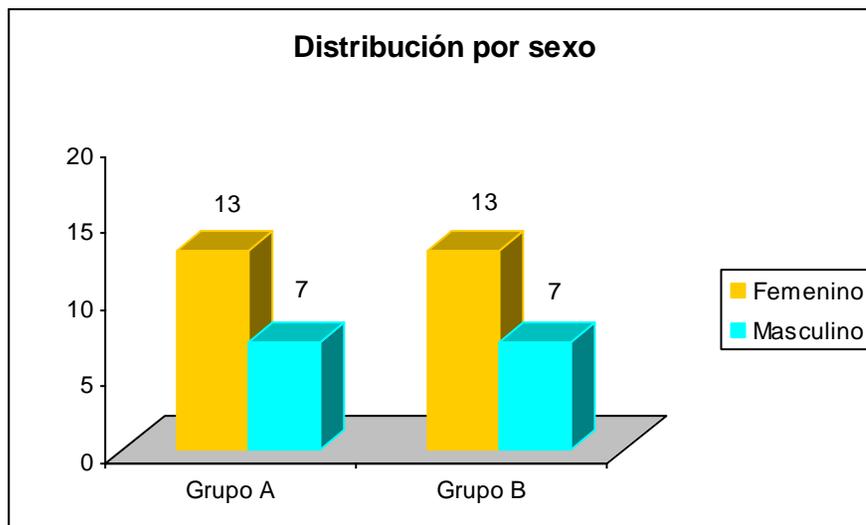


Gráfico 1 Distribución por sexo de los grupos A y B

<b>Valores normales de los exámenes de laboratorio</b>	
<b>Prueba</b>	Rangos/Referencia
<b>Eritrocitos</b>	3.5 - 5.5 x 10 <sup>6</sup>
<b>Hemoglobina</b>	12.0 - 15.0 g/dl
<b>Hematócrito</b>	36 - 43 %
<b>VCM</b>	76 - 100 fl.
<b>HCM</b>	27 - 33 pg
<b>CHCM</b>	33 -37 g/dl
<b>Plaquetas</b>	140 - 440 x 10 <sup>3</sup>
<b>Leucocitos</b>	4.5 - 10.0 x 10 <sup>3</sup>
<b>Glucosa</b>	Femenino: 65 - 105 mg/dl
	Masculino: 75 - 110 mg/dl
<b>PT</b>	Rangos entre control y pac. de 0,8 a 1,2 seg.
<b>PTT</b>	± 6 seg. Entre control y pac.

Tabla IV: Límites de valores normales de pruebas de laboratorio. Fuente: rangos de referencia usados por el Instituto de Medicina Experimental y Química Clínica, del Instituto de Medicina Experimental de la Universidad Central de Venezuela.

Posteriormente se procedió a calcular el número de pacientes que presentaron efectos adversos que fueron 8 en total, cuatro en cada uno de los grupos, los pacientes que presentaron efectos adversos fueron excluidos del cálculo de la efectividad del tratamiento, debido a que no hay garantía de que hayan cumplido con el tratamiento indicado (los efectos adversos

que se presentaron fueron náuseas y vómitos). Quedando en cada uno de los grupos 16 pacientes, con un total de 32 pacientes en el cálculo de la efectividad del medicamento como se muestra en el gráfico 2. Los datos por paciente y promedios  $\pm$  ESM se muestran en el anexo 7.

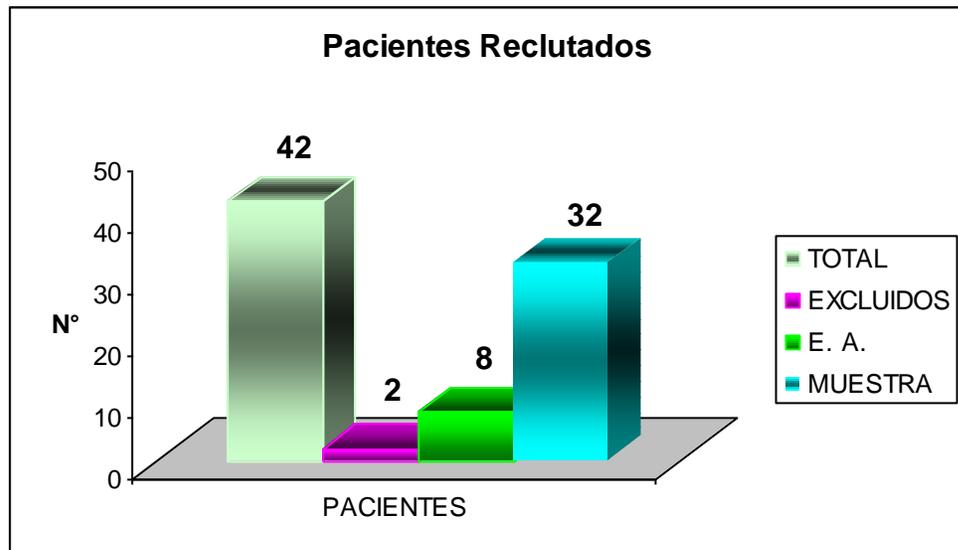


Gráfico 2: Total de pacientes reclutados, efectos adversos (E.A.).

La muestra evaluada es de 16 pacientes en cada uno de los grupos

ÁNGULO EXTERNO DEL OJO Y ÁNGULO GONIAL (A/G)

Al observar los resultados a las 0, 48 y 72 horas que se muestran en la tabla V y el gráfico 3, posterior a la intervención en las mediciones ángulo externo del ojo – ángulo gonial. Se demuestra que el grupo bencidamina y el grupo placebo no presentan diferencias estadísticamente significativas, en el control 0 ( $P= 0,311$ ), el control 48 horas ( $P= 0,703$ ) y el control 72 horas ( $P= 0,138$ ).

<b>A/G</b>		
	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>
<b>Control 0</b>	96,50	100,25
<b>Control 48</b>	103,69	104,81
<b>Control 72</b>	99,81	103,94

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

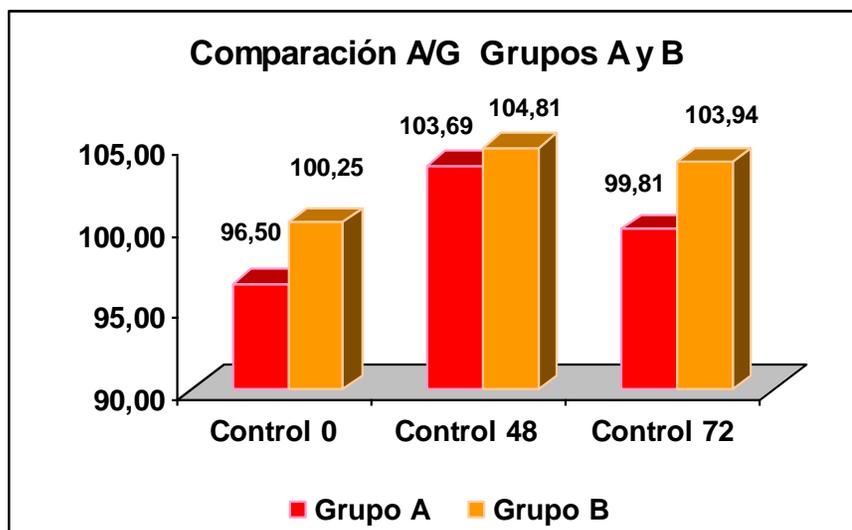


Gráfico 3: Comparación distancia ángulo externo del ojo – ángulo gonial en cada uno de los controles, de los dos grupos.

## TRAGUS

Al observar los resultados a las 0, 48 y 72 horas que se muestran en la tabla VI y el gráfico 4, posterior a la intervención, se puede observar que la medición que se realizó tomando como referencia la zona inferior de implantación del pabellón auricular y borde inferior del ala de la nariz. Se demuestra que el grupo bencidamina y el grupo placebo no presentan diferencias estadísticamente significativa, en el control 0 ( $P= 0,124$ ) el control 48 horas ( $P= 0,276$ ) y el control 72 horas ( $P= 0,134$ ).

<b>TRAGUS</b>		
	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>
<b>Control 0</b>	110,44	113,50
<b>Control 48</b>	115,50	117,56
<b>Control 72</b>	112,94	115,81

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

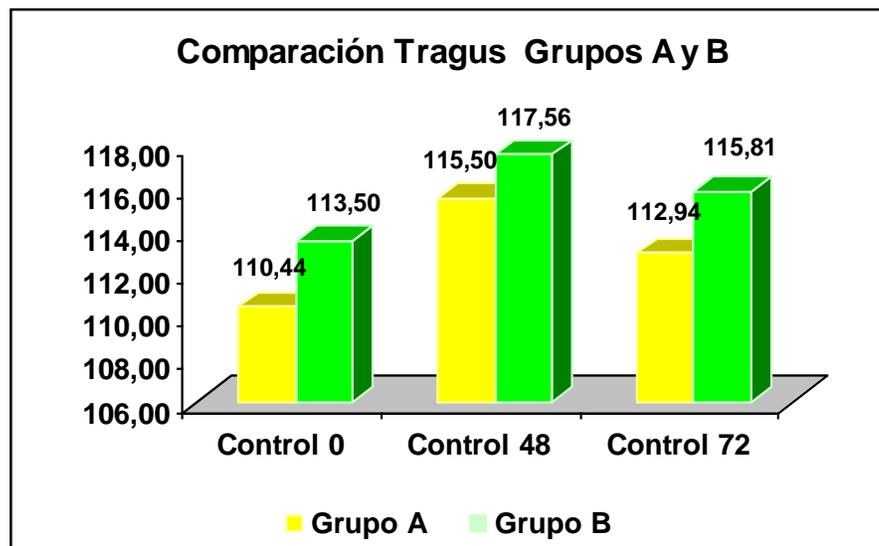


Gráfico 4: Comparación distancia Tragus en cada uno de los controles, de los dos grupos.

## AREA DE INFLAMACIÓN

### 1-.LADO DERECHO

Al observar los resultados del cálculo del área entre las líneas del control 0 y 48 horas y el área entre las líneas del control 0 y 72 horas que se muestran en la tabla VII y el gráfico 5, datos que se obtuvieron de las coordenadas de los puntos ubicados en las líneas del contorno de la cara del paciente como se muestra en las fotos (Figuras 5, 6 y 7) de los diferentes controles, donde se muestra el área de inflamación de los controles 48 y 72. Estos datos que se obtienen de las coordenadas de los puntos que conforman las líneas, se introdujeron en el programa para obtener el área en  $\text{cm}^2$ , de cada uno de los controles postquirúrgicos.

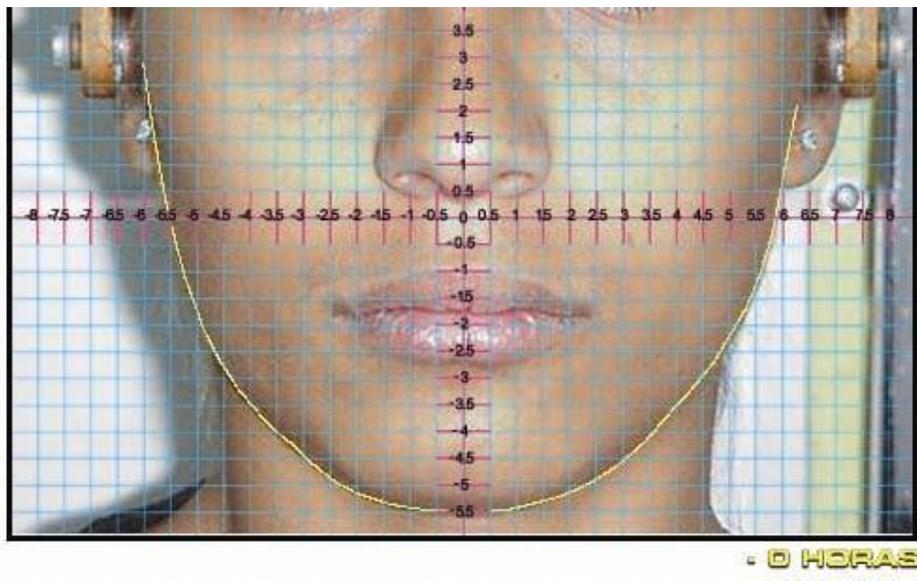


Fig. 5: Se muestra una foto con el contorno del paciente en el preoperatorio o control 0, demarcado con una línea de color amarillo (línea A).

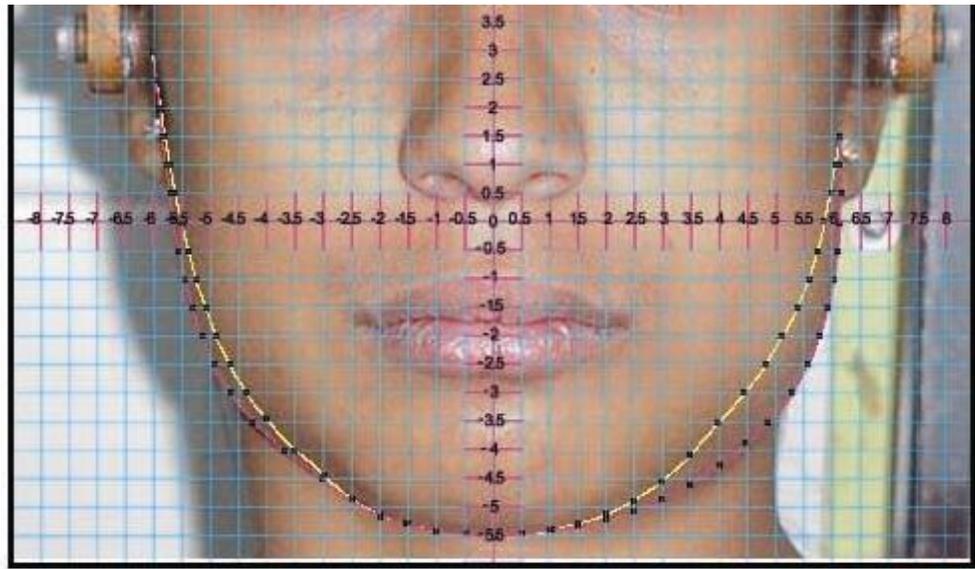


Fig. 6: Se muestra foto con el contorno del paciente en el postoperatorio o control 48, demarcado con una línea de color rojo (línea B) el área de inflamación y superpuesta sobre esta foto se observa la línea A del control 0.

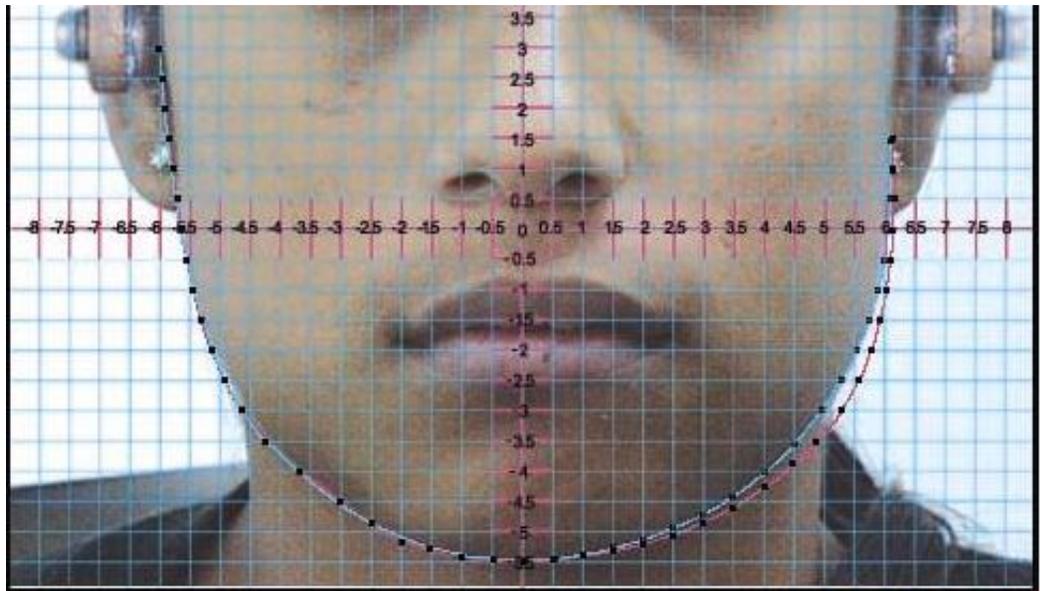


Fig. 7: Se muestra una foto con el contorno del paciente en el postoperatorio o control 72, demarcado con una línea de color azul (línea C) donde se observa el grado de desinflamación del paciente y superpuesta sobre esta foto se observa la línea B del control 48.

AREA DE INFLAMACIÓN DER.		
	Grupo A	Grupo B
Control 0	-	-
Control 48	3,68	1,71
Control 72	2,04	0,72

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

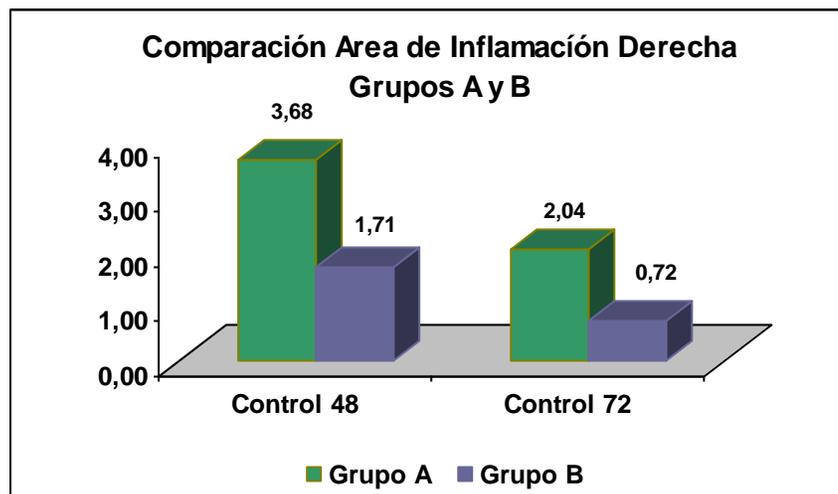


Gráfico 5: Comparación áreas de inflamación del lado derecho, en cada uno de los controles, de los dos grupos.

Con estos resultados se demuestra que el grupo bencidamina frente al grupo placebo presenta un efecto anti-inflamatorio mayor en el control de las 48 horas ( $P= 0,001$ ), lo que evidencia que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos. A las 72 horas se mantiene la tendencia ( $P= 0,021$ ), lo que indica que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos.

## 2-.LADO IZQUIERDO

Al observar los resultados del cálculo del área entre las líneas del control 0 y 48 horas y el área entre las líneas del control 0 y 72 horas que se muestran en la tabla VIII y el gráfico 6, estos datos se obtuvieron de las coordenadas de los puntos ubicados en las líneas del contorno de la cara del paciente como se muestra en la fotos (Figuras 5, 6 y 7). Estos datos se introdujeron en el programa para obtener el área de cada uno de los controles postquirúrgicos.

AREA DE INFLAMACIÓN. IZQ.		
	Grupo A	Grupo B
Control 0	-	-
Control 48	3,35	2,14
Control 72	1,42	1,23

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

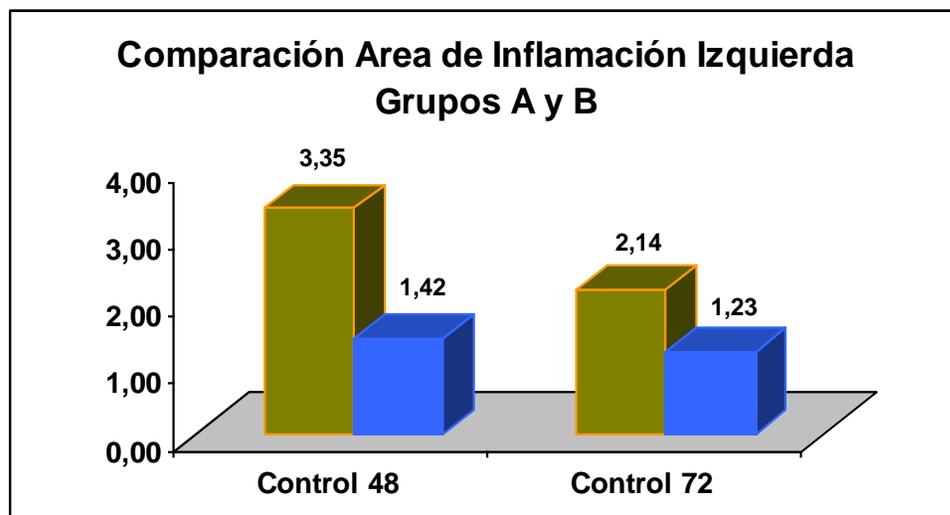


Gráfico 6: Comparación áreas de inflamación del lado izquierdo, en cada uno de los controles, de los dos grupos.

Con estos resultados se demuestra que el grupo bencidamina frente a el grupo placebo presenta un efecto anti-inflamatorio mayor en el control de las 48 horas ( $P= 0,017$ ), siendo la diferencia que existe entre los grupos estadísticamente significativa entre los dos grupos. A las 72 horas se mantiene la tendencia anti-inflamatoria del lado Izquierdo, pero desde el punto de vista estadístico ( $P= 0,744$ ), no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, pero desde el punto de vista clínico, se considera como una diferencia importantes.

#### ÁREA DE INFLAMACIÓN TOTAL

Al observar los resultados de la suma de las áreas del lado derecho e izquierdo por paciente y compararlas entre los dos

grupos y comparar entre cada uno de los controles 48 (tabla IX y grafico 7) y 72 horas (tabla IX y el gráfico 8).

Área de Inflamación. TOTAL			
control 1 (48 Horas)			
-	Grupo A	HC	Grupo B
<b>PROM</b>	<b>7,06</b>	<b>PROM</b>	<b>4,08</b>
<b>±ESM</b>	<b>0,53</b>	<b>±ESM</b>	<b>0,36</b>
control 2 (72 Horas)			
<b>PROM</b>	<b>3,47</b>	<b>PROM</b>	<b>1,95</b>
<b>±ESM</b>	<b>0.65</b>	<b>±ESM</b>	<b>0.43</b>

Tabla IX: Muestra los promedios en  $\text{cm}^2$  y más o menos el error estándar del promedio ( $\pm\text{ESM}$ ) de cada grupo en el control correspondiente.

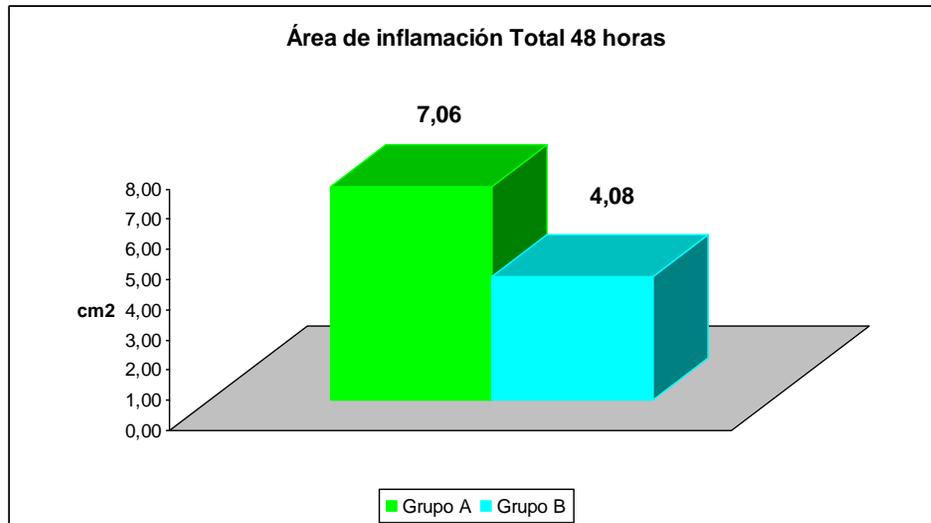


Gráfico 7: Comparación de áreas de inflamación en  $\text{cm}^2$  del grupo placebo A con el grupo bencidamina B, en el control 48 horas.

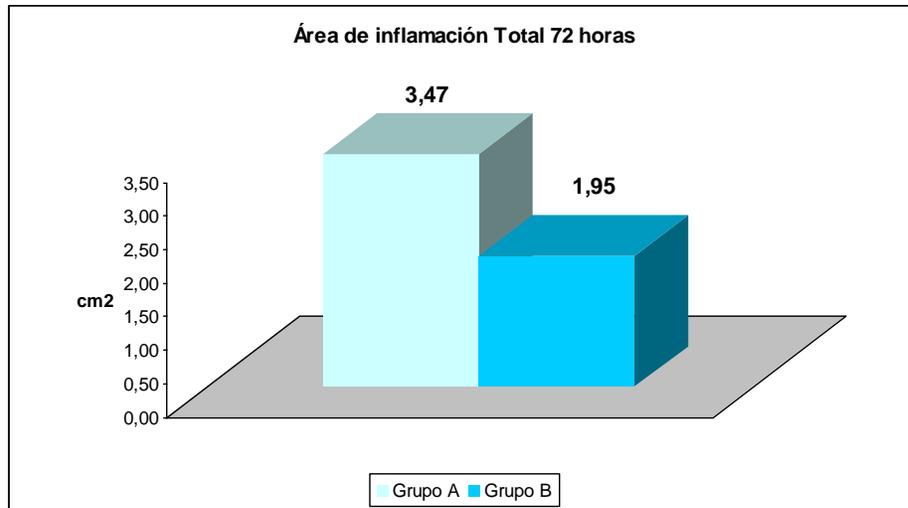


Gráfico 8: Comparación de áreas de inflamación en cm<sup>2</sup> del grupo placebo A con el grupo bencidamina B, en el control 48 horas.

Con estos resultados se demuestra que el grupo bencidamina frente a el grupo placebo presenta un efecto anti-inflamatorio mayor en el control de las 48 horas ( $P= 0,001$ ), con lo que demuestra que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos. A las 72 horas no se mantiene la tendencia desde el punto de vista estadístico en relación con el área de inflamación ( $P= 0,073$ ), lo que indica que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupo, ya que en esta investigación para que exista diferencia “P” debe ser menor de 0,05, es decir que debe haber un 95% de diferencia entre los grupos, pero si lo evaluamos desde el punto de vista

clínico de acuerdo a nuestros resultados, existe una diferencia de un 92,7% ( $P=0,073$ ) entre los grupos.

## TEMPERATURA OÍDO

Al observar los resultados a las 0, 48 y 72 horas que se muestran en la tabla X y el gráfico 9, posterior a la intervención se realizaron las mediciones de temperatura a nivel del oído. Y se demuestra que el grupo bencidamina y el grupo placebo no presentan diferencias estadísticamente significativas, en el control 0 ( $P= 0,191$ ), el control 48 horas ( $P= 0,057$ ) y el control 72 horas ( $P= 0,245$ ).

TEMPERATURA OIDO		
	Grupo A	Grupo B
Control 0	37,06	36,89
Control 48	37,15	36,80
Control 72	36,71	36,49

Tabla X. Muestra los promedios de las temperaturas en °C a nivel del oído entre los diferentes controles y grupos.

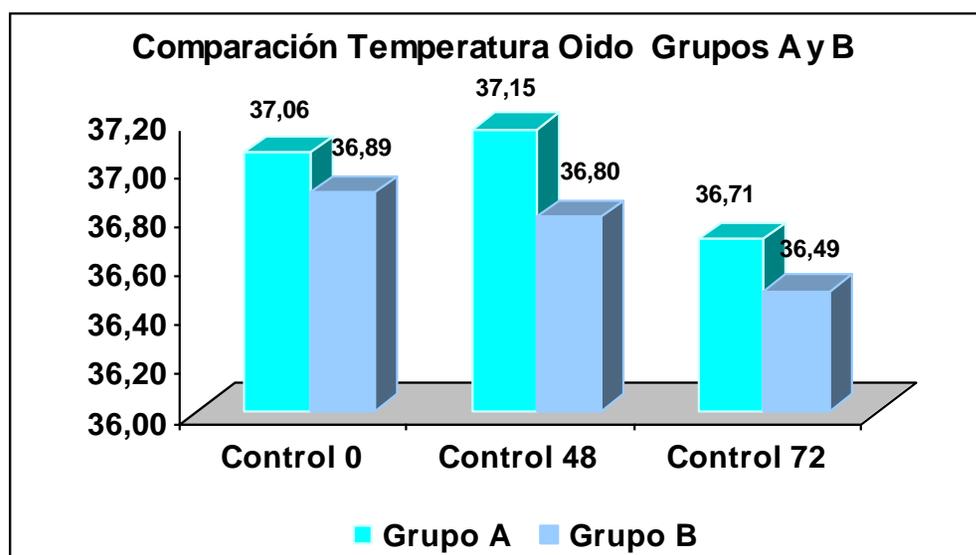


Gráfico 9: Comparación en °C de la temperatura a nivel del oído en cada uno de los controles, de los dos grupos.

Como se puede observar no se observan diferencias entre la temperatura de la cavidad bucal y la temperatura del conducto auditivo externo durante los diferentes controles en cada uno de los pacientes, que nos indiquen la presencia de fiebre durante el postoperatorio.

#### TEMPERATURA BUCAL

Al observar los resultados a las 0, 48 y 72 horas que se muestran en la tabla XI y el gráfico 10, posterior a la intervención. En la medición de la temperatura bucal se demuestra que el grupo bencidamina y el grupo placebo no presentan diferencias estadísticamente significativas, en el control 0 ( $P= 0,499$ ), el control 48 horas ( $P= 0,890$ ) y el control 72 horas ( $P= 0,572$ ).

<b>TEMPERATURA BUCAL</b>		
	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>
<b>Control 0</b>	36,83	36,89
<b>Control 48</b>	37,08	37,06
<b>Control 72</b>	36,87	36,78

Tabla XI. Muestra los promedios de las temperaturas en °C a nivel de la boca entre los diferentes controles y grupos.

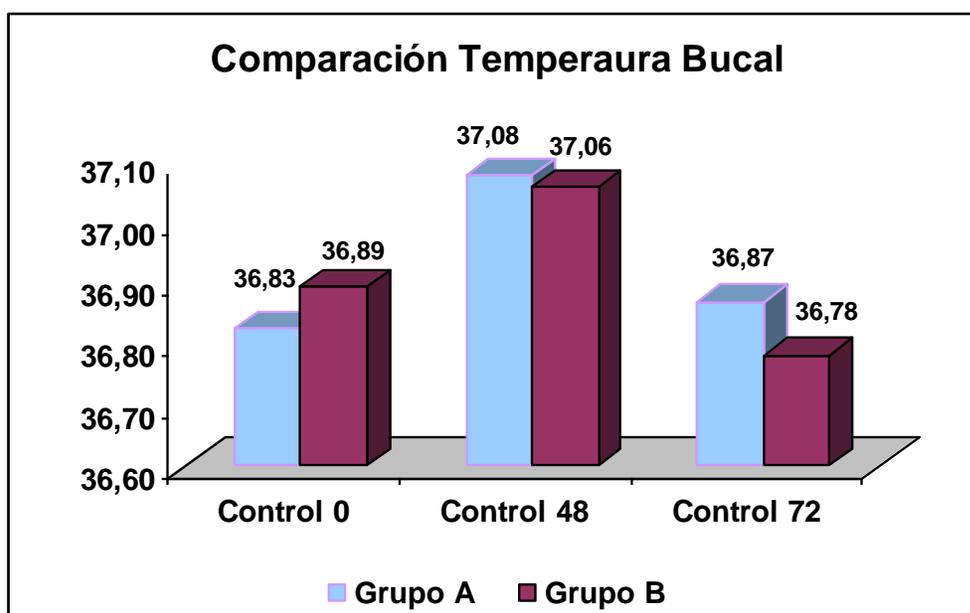


Gráfico 10: Comparación en °C de la temperatura bucal en cada uno de los controles, de los dos grupos.

#### COMPARACIÓN TEMPERATURAS OÍDO /BOCA

Al observar los resultados de los promedios a las 0, 48 y 72 horas que se muestran en la tabla XII y en los gráficos 11, 12 y

13. La temperatura del oído y la boca, no muestran diferencias estadísticamente significativas, al comparar cada grupo con si mismo, es decir la temperatura bucal del paciente contra la temperatura del oído del paciente, no presenta diferencias estadísticamente significativas en cada control. Solo en el grupo A en el control 0 se observan evidencias de diferencias significativas entre la temperatura del oído y de la boca. En el grupo A los valores fueron: control 0 horas (P= 0,049), el control 48 horas (P= 0,453) y el control 72 horas (P= 0,183). El grupo B los valores fueron: control 0 horas (P= 1,00), el control 48 horas (P= 0,204) y el control 72 horas (P= 0,167).

<b>Promedio de Temperaturas</b>		
<b>Grupo/control</b>	<b>T.OIDO</b>	<b>T. BOCA</b>
<b>A - 0</b>	37,06	36,83
<b>B - 0</b>	36,89	36,89
<b>A - 48</b>	37,15	37,08
<b>B - 48</b>	36,80	37,06
<b>A - 72</b>	36,71	36,87
<b>B - 72</b>	36,49	36,78

Tabla XII: Valores de los promedios en °C de la temperatura de oído y la temperatura bucal.

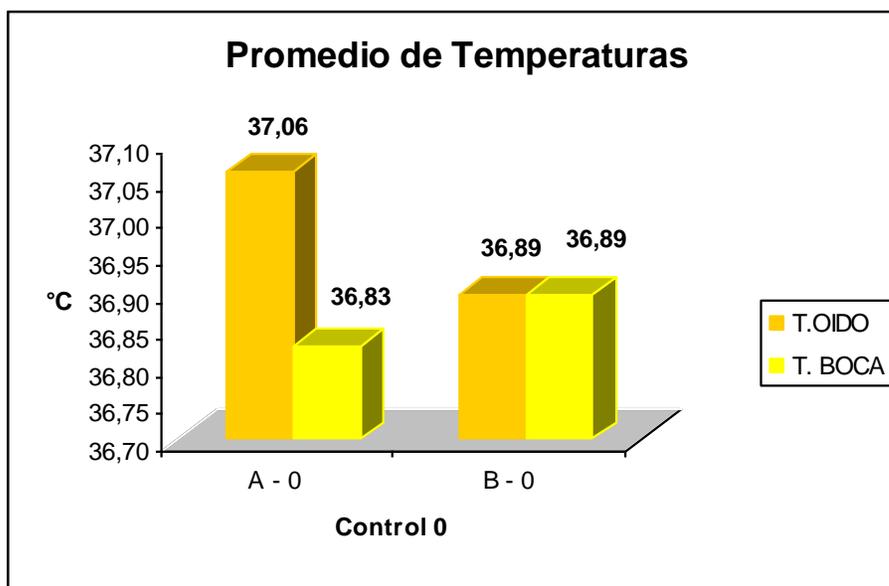


Gráfico 11: Promedio de temperatura del control 0, comparando la temperatura del oído con la temperatura de la boca en el mismo grupo.

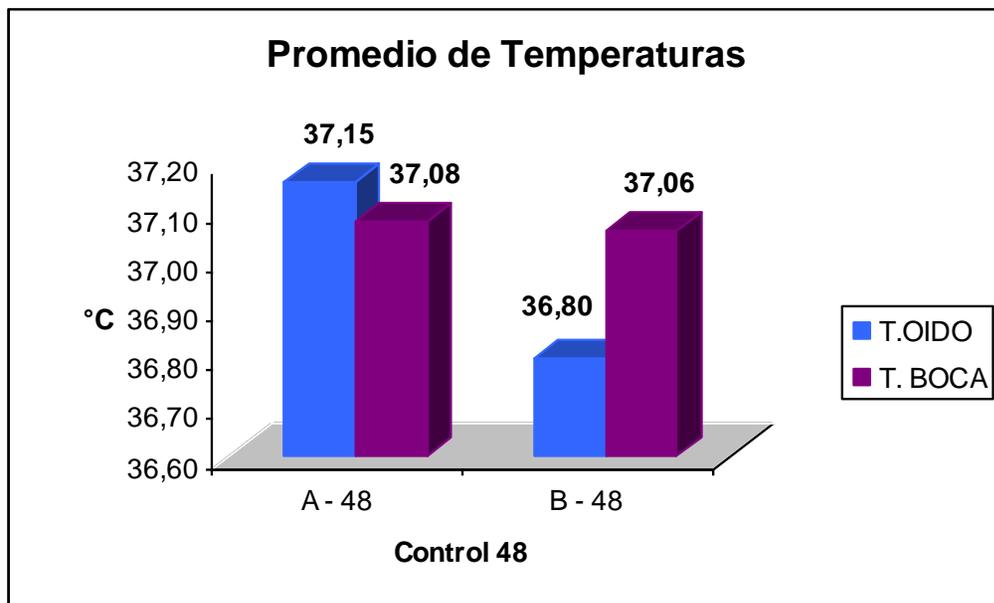


Gráfico 12: Promedio de temperatura del control 48 comparando la temperatura del oído con la temperatura de la boca en el mismo grupo.

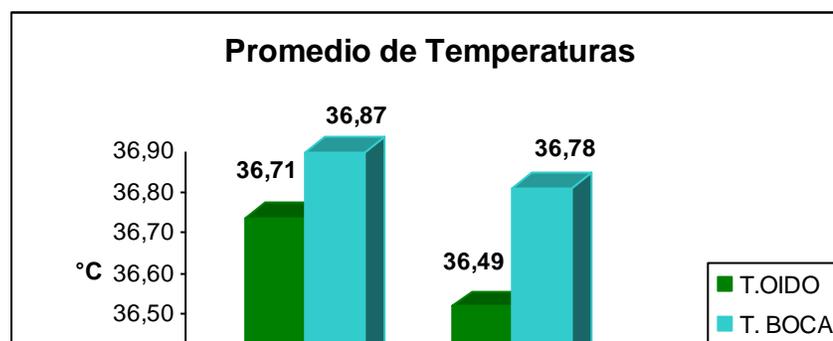


Gráfico 13: Promedio de temperatura del control 72. comparando la temperatura del oído con la temperatura de la boca en el mismo grupo.

#### APERTURA BUCAL

Al observar los resultados a las 0, 48 y 72 horas que se muestran en la tabla XIII y el gráfico 14, posterior a la intervención la medición en mm. de la distancia, entre bordes incisales a nivel de la línea media de los incisivos centrales superiores y los inferiores. Se demuestra que el grupo bencidamina y el grupo placebo no presentan diferencias estadísticamente significativas, en el control 0 horas ( $P= 0,175$ ), control 48 horas ( $P= 0,899$ ) y el control 72 horas ( $P= 0,594$ ). Lo que quiere decir que no existe diferencia entre la apertura bucal de los grupos en los diferentes controles.

APERTURA BUCAL		
	Grupo A	Grupo B
Control 0	44,81	47,50
Control 48	19,88	19,63
Control 72	24,44	25,00

Tabla XIII. Muestra los promedios de la apertura bucal medida en mm. entre los diferentes controles y grupos.

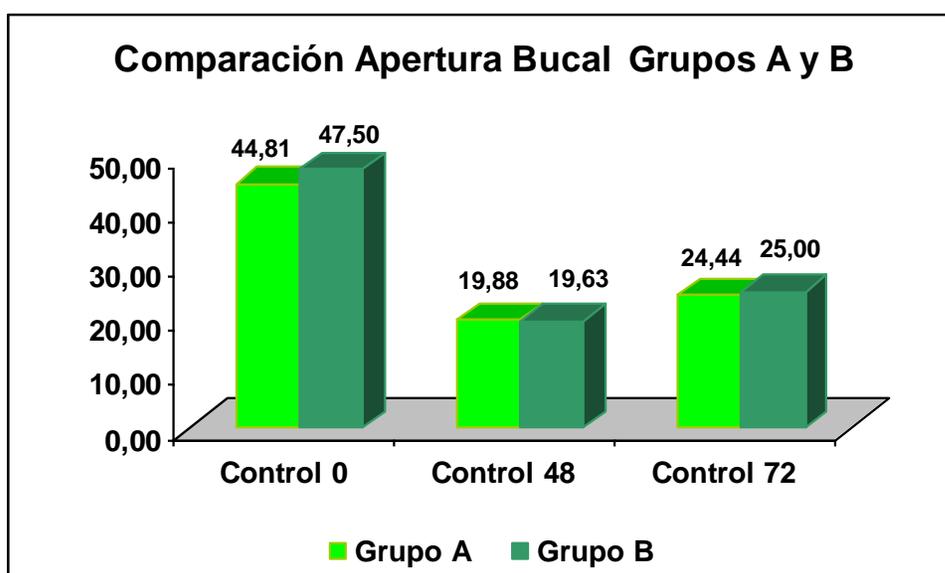


Gráfico 14: Comparación de la apertura bucal en mm. de cada uno de los controles, de los dos grupos.

## VII. DISCUSIÓN

Es un hecho determinante que el edema extrabucal postoperatorio es algo que ocurre casi inevitablemente y esto ha permitido el uso de diversos medicamentos anti-inflamatorios para poder controlar esta complicación, no obstante se han realizado diversos estudios para medir la inflamación extrabucal posterior a la odontectomía de tercer molar retenido <sup>(43, 44, 45, 46,</sup>

<sup>47)</sup> . También es importante destacar que la bencidamina es una alternativa de tratamiento anti-inflamatorio, en el caso de pacientes que refieren antecedentes alergia al ácido acetilsalicílico y sus derivados. <sup>(48)</sup>

En las evaluaciones realizadas durante los controles se pudo evidenciar que el método directo de mediciones, es demasiado subjetivo porque aunque tenemos referencias anatómicas precisas es muy difícil realizar la medición en el punto exacto nuevamente, ya que por el dolor que refiere el paciente al tratar de palpársele el ángulo mandibular o punto gonial durante el postoperatorio, o colocar la regla milimetrada en el punto que se colocó en el control anterior, es muy difícil, al darnos una diferencia de milímetros o un posible margen de error que puede modificar los resultados definitivos del estudio, obteniendo posibles valores no reales.

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

Se han intentado diversas maneras de medir, de manera objetiva la inflamación postoperatoria. Breytenbach<sup>(46)</sup>, en el cual

se han evaluado una serie de métodos para medir el edema extrabucal que incluían: a) el uso de calibradores 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. <sup>(46)</sup> Los resultados de este estudio demostraron que en todos los métodos se podía evidenciar la presencia de inflamación. Sin embargo todos los métodos aplicados en el estudio anterior, podrían presentar modificación de los puntos de referencia por causa del dolor en los sitios de referencia (zonas intervenidas quirúrgicamente) por lo que se hacía casi imposible obtener valores objetivos para medir la inflamación. Por esta inexactitud de los métodos clínicos para evaluar inflamación se decidió desarrollar una metodología completamente cuantitativa a través de un programa computarizado y así obtener de manera

más confiable el área de inflamación pudiendo realizar una correcta evaluación.

El método para la determinación del área de inflamación presentado por Antonioli y Held, en el cual se le realizaron fotografías control a los pacientes, sentados en una especie de cefalostato, el cual cuenta con guías para el pabellón auricular y cabezal, para lograr repetir la posición del paciente en cada control. Entre la cámara y la cara del paciente se colocó una rejilla de 11 x 11 cm. el centro de la rejilla, con la punta de la nariz del paciente y luego con un planímetro, manualmente se determinó en la fotografía la superficie de circunscripción del contorno del borde inferior de la cara del paciente, para luego realizar la superposición de las diferentes fotos y se calculó el área de inflamación de cada uno de los pacientes.<sup>47</sup> 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 elaborado para esta investigación utilizando 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 cálculo del área obtenemos los

resultados inmediatamente. Lo que permite que este método sea más objetivo. Además durante la revisión de la literatura no se encontró ningún método computarizado para el cálculo del edema a nivel de la región de la cara.

Al comparar los resultados obtenidos en esta investigación, con el trabajo realizado por Antonioli y Held <sup>(47)</sup>, en el punto donde ellos evaluaron pacientes en los cuales se les realizó la extracción del tercer molar retenido y que recibieron bencidamina 50 mg. o placebo repartidas en 4 grageas diarias, pudimos observar que en el control de las 48 horas y en el de 72 horas se evidenció un efecto anti-inflamatorio importante como en el trabajo citado y que también presentaba una tendencia a unirse en el grado de desinflamación del placebo con el tiempo ya que al ser la inflamación un proceso autolimitado tiende a ceder con el tiempo.

En los resultados del cálculo del área de la inflamación, se pudo observar que la bencidamina tiene un efecto importante como anti-inflamatorio, al disminuir el grado de inflamación del que presentan los pacientes durante el postoperatorio a las 48 horas, a las 72 horas se presenta una diferencia menor cuando se compara con el grupo que tomó placebo, lo que no da una

diferencia estadísticamente no significativa, pero que no significa lo mismo desde el punto de vista clínico, ya que al comparar las áreas de inflamación de los dos grupos se observa la diferencia importante entre un grupo y otro. También hay que destacar que la objetividad del método computarizado elaborado para este trabajo es mucho mayor a los métodos hasta la fecha descritos en la literatura.

En la evaluación de los cambios de temperatura en la inflamación posterior a la odontectomía de los terceros molares, no se observaron diferencias significativamente estadísticas, además que al estar los pacientes tomando acetaminofén un antipirético no se presentaron cambios marcados en la temperatura y generalmente la mayoría de los analgésicos indicados tienen este efecto antipirético.

En relación al estudio termográfico <sup>45</sup>, no pudimos evidenciar cambios termográficos entre las temperatura de la boca y el oído, quizás producto del poco grado de sensibilidad del método utilizado por nosotros. Solo en el control 0 de uno de los grupos, se observó una diferencia entre la temperatura del oído y la boca menor a 1 °C.

La relación de la apertura bucal con la toma de medicamentos anti-inflamatorios, no se pudo evidenciar durante el postoperatorio, ya que no se observan diferencias entre el grupo que tomó placebo y el que tomó bencidamina.

## VIII. CONCLUSIONES

Cuando se trató de medir el edema por los métodos de medición directos, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos tratados. Podemos considerar que esto se debe a la metodología directa o manual ya que al tratar de repetir los puntos anatómicos de medición, el dolor no permitía realizar la referencia de los mismos, y el edema perdía las referencias anatómicas por la inflamación.

El método computarizado, es un sistema confiable y objetivo que permite determinar el área de inflamación de forma más exacta que método directo y permite detectar diferencias estadísticamente significativas entre la bencidamina y el placebo.

De esta forma basándonos en el presente trabajo proponemos una nueva metodología para evaluar de manera precisa y reproducible la inflamación de la región maxilofacial.

En el presente trabajo queda demostrado la utilidad de la bencidamina de 50 mg. administrada por vía oral cada 8 horas durante las primeras 72 horas, como una sustancia activa con actividad anti-inflamatoria, posterior al procedimiento quirúrgico de extracción de los terceros molares y demostrable en condiciones clínicas de inflamación aguda.

No se pudo evidenciar diferencia entre la temperatura del oído y la cavidad bucal, como producto del proceso inflamatorio.

No se pudo evidenciar que la toma de bencidamina mejore la apertura bucal durante el postoperatorio del paciente, al compararla con el placebo.



## IX. REFERENCIAS

1. Contran R, Kumar V, Collins, Patología Estructural y Funcional. Sexta edición Editorial McGraw-Hill-interamericana 2000. (53-84)
2. Bender A. Inflamación. Cátedra de Cirugía. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Córdoba. República Argentina. 2002.(serial online) (consultado 15/06/02) <http://www.eco.uncor.edu/docentes/bender/inflamac.htm>

3. Marulanda S, La inflamación y el cirujano, Primera parte, Universidad de la Samaritana, Bogota D.C. Colombia. 2002 .(serial online) (consultado 15/06/02) <http://www.encolombia.com/medicina/cirugia/cirugia15400re-inflamacion.htm>
4. Inflamación aguda .(serial online) (consultado 26/09/02) <http://wwwlafacu.com>
5. Kumar V, Contra R, Robbins S. Patología Humana. Sexta edición. McGraw-Hill-interamericana. México D.F. 2000 (27-44).
6. 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>
7. Guyton A, Hall J, Tratado de Fisiología Médica, décima edición, McGraw-Hill-interamericana, Madrid-España, 2001, (215, 482-484).

8. Mateos J, Inflamación aguda .(serial online) (consultado 09/09/02) <http://www.cirugest.com/Revisiones/Cir02-02/02-02-01.htm>.
9. Inflamación .(serial online) (consultado 26/09/02) <http://www.unap.cl/index.pl?iid=3215>
10. Rosales C, Del viaje de los leucocitos durante el proceso inflamatorio. .(serial online) (consultado 12/07/02) [http://www.Biomédicas.UNAM.mx/html/\\_period/mar5.htm](http://www.Biomédicas.UNAM.mx/html/_period/mar5.htm)
11. Mcphee S, Ganong W, Livigappa V, y Lange J. Fisiopatología Médica, Segunda edición, Editorial Manual Moderno, México D.F. 2000
12. Dental Word, El papel del oxido nítrico en la hemodinamía, hemostasia e inflamación .(serial online) (consultado 10/10/02) <http://gbsystems.com/papers/general/c07297.htm>
13. Respuesta celular y tisular a la injuria .(serial online) (consultado 20/09/02) <http://lightning.prohosting.com>

14. Las moléculas de adhesión celular tienen un papel muy importante en la fisiología de las células. .(serial online) (consultado 20/09/02) <http://www.geocities.com/oarranzli/lflma.htm>
15. Saenz E, Moléculas de adhesión celular (CAMS). Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. .(serial online) (consultado 20/09/02) <http://www.Udec.cl/~ofem/remedica/VOL1/cams.htm>
16. Stiles D, Terr A, y Parslow T. Inmunología básica y clínica. Novena edición. Editorial Manual Moderno s.a. México. 1998 (29, 209 – 218).
17. Mediadores de la Inflamación. .(serial online) (consultado 04/09/02) [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)
18. Cirugía General, Respuesta Metabólica y Endocrina ante una intervención. .(serial online) (consultado 12/08/02) <http://medicina.umh.es/docencia/medicina/3/4225/tema13/tema13.htm>

19. Inflamación y reparación .(serial online) (consultado 02/10/02) <http://www.medmayor.cl>
20. Marval E. Estudio de la hemostasia y trombosis, memoria Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina, Escuela de Bioanálisis, Cátedra de Hematología. 1999. (14-22)
21. Collen D. and Linjnen HR. Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis. Blood 1991; 78:3114-3124.
22. Vassalli JD, and Dano K. Fibrinolysis, 1994; 8(1) :172-181.
23. Abbas A, Lichtman A, and Pober J. Inmunología celular y molecular. Tercera edición, Mc Graw-Hill-Interamericana. España. 1999
24. Bravo M, y Lopez-Ortega A. Radicales libres e Inflamación. Año 4, N-2, pp 31-40, 1998 .(serial online) (consultado 12/08/02) <http://pegasus.ucla.edu.ve/cc>

[/revista/actualizacion/Revista%20N6%20a%C3%B1o4%20N2/REVSECC3.htm](#)

25. British Pharmacopoeia. Benzydamine hydrochloride. volumen 1, 1999. (175-176)
26. Muller-Peddinghaus R,. New pharmacological and biochemical results as to the mechanism of action of the non-steroidal antiinflammatory drug benzydamine. *Arzneim Forsch* 1987;37:601-605.
27. Tobias LD. and Hamilton JG. *Prostag Trom Res. Ady* 1980;6:453-456.
28. Segre G, and Hammarstrón S. Aspects of the mecanismo of action of benzydamine. *Int. J. Tiss. Reac.*1985: 8(3):187-193.
29. Damerau, B, et al. *Arzneim Forsch.* Influence of benzydamine on several functions of human polimorphonuclear leukocytes and their interaction with endotelial cells 1987;37:606-613.

30. Catanese B, et al. *Biochem Pharmacol.* 1969;18:1707-1710.
31. Goto, K, et al. *Biochem Pharmacol.* 1977;26: 11-18.
32. Sironi M, Pozzi P, Polentarutti N, Benigni F, Coletta I, Guglielmotti, et al. Inhibition of inflammatory cytokine production and protection against endotoxina toxicity by densidanine. *Citokine*, 1996; 8(9): 710-716.
33. Catanese B, et al . *Boll Chim Farm* 1986;125:228-233.
34. Tsurimi K, et al. *Arzneim Forsch.* 1972;22:716-723
35. Prooker M, et al. *Arzneim Forsch.* 1976;26: 1393-1397.
36. Cioli V, Corrandino C, Scorza P,. Review of pharmacological data on Benzydamine. *mt J Tiss Reac* 1985;8(3):205-213.
37. Salazar-Bookaman M, Mathison Y, Bustamante J,. 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.

38. Mijares A, Linares N, López JR. Estudio Comparativo de las propiedades anti- inflamatorias, analgésicas y antipiréticas de los fármacos Tantum, Voltaren, Synaprosyn y Feldene. Centro de Biofísica y Bioquímica, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas 1997
39. Schoenwald RD, et al. Pharmacokinetics of benzydamine. *mt J Tiss Reac.* 1987;9(2): 93-97.
40. Catanese B, Facchini V, Barillari G, Putzolu S. Serum levels of benzydamine following the topical use of this drug in gynecology. *Clin Exp Qbst Gyn.* 1980;7(2):84-88.
41. Baldock GA, Brodie RR, Chasseaud LF, Taylor t and Walmsley LM,. Pharmacokinetics of benzydamine after intravenous, oral, and topical doses to human subjects. *Biopharmac & Drug Disp.* 1991;12: 481-492

42. Intercon 97-98, índice de especialidades farmaceuticas. Octava edición. Editorial Tribuna Médica Venezolana c.a. Venezuela. 1997. 39
43. Adame R, y Gómez A. Valoración de bencidamina en el tratamiento de la inflamación secundaria después de la extracción del terceros molares. Pract Odontol 1990 jul:11(7):29-31,34
44. Ventä I, Hyrkäs T, Paakkari I, and Ylipavalniemi P. Thermografic imaging of postoperative inflammation modified by anti-inflammatory pretreatment. J Oral maxilofac Surg. 2001:59:145-150.
45. Peñaranda M, Sanchis JM, Sáez U, Gay C, and Bagán JV. Oral hygiene and postoperative pain after mandibular third molar surgery. Oral Surg Oral med Oral pathol Oral Radiol Endod 2001;92:260-264
46. Breytenbach HS. Objective measurement of post-operative swelling. Int. J. Oral surg. 1978: 7: 386-392.

47. Antonioli CA, and Held AJ. Evaluation clinique d'un médicament antiphlogistique (Tantum) après mise au point d'un modèle experimental. Rev. mens. suisse Odonto-stomatol.1972. 82: 473-499.
48. Reacciones adversas a los AINEs. .(serial online) [consultado 06/08/02] <http://www.clinicasubiza.com/data/enfermedades/reaccionesadversasalosaine.html>

## X. ANEXOS

Anexo 1

CONSENTIMIENTO ESCRITO

**Investigadores:**

Dr. Raúl García Arocha      cel: 0414 3202233

Dra. Olga González                      0416 6081430

Dra. Ana Lorena Solórzano              0414 3243350

Dr. José Adolfo Cedeño M.              0414 2872935

Coordinador:

Dr. Raúl Cardona

0416 6301307

Monitor:

Dra. Yaira Mathison

0416 6303834

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 EN EL TRATAMIENTO DE LA INFLAMACIÓN POSTODONTECTOMIA DEL TERCER MOLAR**

He sido informado que el objetivo de este estudio es evaluar el efecto de la bencidamina (medicamento aprobado en Venezuela como anti-inflamatorio) 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 UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA, 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 deberé pagar cantidad alguna, ya que esto será responsabilidad del auspiciador del estudio.

Inmediatamente a la extracción del o de los terceros molares, se administrará 1 comprimido de 50 mg. de bencidamina por vía oral tres veces al día o una tableta de placebo (sustancia que no tiene efecto anti-inflamatorio) idéntico cada 8 horas, por 3 días. Debido a que el dolor es un síntoma frecuente en este procedimiento y ni la bencidamina ni el placebo presentan efectos analgésicos significativos, también se administrará un medicamento que tiene dos analgésicos (codeína+acetaminofén) pero que no tienen efectos anti-inflamatorios; 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 7 días.**

Después de la extracción del o de los molar(es) deberé asistir a la consulta en la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela, a las 48 y 72 horas para visitas de control, **y a los 7 días para la retirada de los puntos.**

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 UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA. Igualmente, sé que el Dr. José Adolfo Cedeño

Martínez (nombre del investigador) 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. 10.799.152

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

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

## Anexo 2

Visita: 1  
Hora: 0

Paciente N°

Fecha		
/	/	

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

Movilidad mandibular

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

\_\_\_\_\_  
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

**Movilidad mandibular**

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

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

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Cumplió el tratamiento: Si

No

**Número de comprimidos, táb. o cáps.**

Bencidamina "A" o "B"

Acuten®

Trimoxal®

\_\_\_\_\_  
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

**Movilidad mandibular**

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

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

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Cumplió el tratamiento: Si

No

	Número de comprimidos, táb. o cáps.
Bencidamina "A" o "B"	
Acuten®	
Trimoxal®	

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

## Anexo 3

**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: \_\_\_\_\_

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 4

**BENCIDAMINA EN EL TRATAMIENTO DE LA INFLAMACION POSTODONTECTOMIA DEL TERCER MOLAR  
FACULTAD DE ODONTOLOGIA U.C.V.**

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

PARA SER LLENADA POR EL CIRUJANO

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

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

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

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

Diagnóstico Clínico: \_\_\_\_\_

Analgesia Post-cirugía: Si no

### Terceros Molares

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

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

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

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

Nombre y Apellidos del Cirujano: \_\_\_\_\_

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

## Anexo 5

### **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) TABLETAS CADA SEIS (6) HORAS POR DOS (2) DIAS, LUEGO EN CASO DE DOLOR.
12. Anti-inflamatorio: BENCIDAMINA 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)

14. Usted tiene control postoperatorio en el servicio a los dos días (48 horas) de la intervención y el tercer día (72 horas) y a los siete (7) días para el retiro de puntos.

**En caso de emergencia comunicarse con Od. José Adolfo Cedeño M.**

**Teléfonos: Celular: 0414-2872935 Servicio: 6053825 / 6053826 hab. 0212- 7811407.**

**DIARIO DEL PACIENTE**

- Debe tomarse los medicamentos según las indicaciones de su odontólogo:  
Bencidamina: 1 gragea cada 8 horas (8:00 a.m., 2:00 p.m. y 10:00 p.m.)  
Trimoxal<sup>®</sup>: 1 cápsula de 500 mg cada 8 horas (8:00 a.m., 2:00 p.m. y 10:00 p.m.)  
Acuten<sup>®</sup>: 1-2 tabletas cada 6 horas los primeros 2 días y luego sólo si tiene dolor.
- Registre en este diario el número de grageas, cápsulas o tabletas que tomó cada día y la hora en que la tomó.

**DEBE PRESENTAR ESTE DIARIO EN CADA UNA DE SUS CITAS.**

**Día 1** Fecha: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

	<b>Dosis Inicial Hora:</b>	<b>2:00 p.m. Tarde</b>	<b>10:00 p.m. Noche</b>
Bencidamina			
Trimoxal <sup>®</sup>			

Acuten<sup>®</sup>: \_\_\_\_\_ ( ) \_\_\_\_\_ (2:00 p.m.) \_\_\_\_\_ (8:00 p.m.) \_\_\_\_\_ (2:00 a.m.)

**Día 2** Fecha: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

	<b>6:00 a.m. Mañana</b>	<b>2:00 p.m. Tarde</b>	<b>10:00 p.m. Noche</b>
Bencidamina			
Trimoxal <sup>®</sup>			

Acuten<sup>®</sup>: \_\_\_\_\_ (8:00 a.m.) \_\_\_\_\_ (2:00 p.m.) \_\_\_\_\_ (8:00 p.m.) \_\_\_\_\_ (2:00 a.m.)

**Día 3** Fecha: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

	<b>6:00 a.m. Mañana</b>	<b>2:00 p.m. Tarde</b>	<b>10:00 p.m. Noche</b>
Bencidamina			
Trimoxal <sup>®</sup>			

Acuten<sup>®</sup>: Sólo si tiene dolor, indique el número de tabletas y hora en que las tomó.

\_\_\_\_\_ ( Hora ) \_\_\_\_\_ ( Hora ) \_\_\_\_\_ ( Hora ) \_\_\_\_\_ ( Hora )

**Día 4** Fecha: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

	<b>6:00 a.m. Mañana</b>	<b>2:00 p.m. Tarde</b>	<b>10:00 p.m. Noche</b>
Bencidamina			
Trimoxal <sup>®</sup>			

Acuten<sup>®</sup>: Sólo si tiene dolor, indique el número de tabletas y hora en que las tomó.

\_\_\_\_\_ ( Hora ) \_\_\_\_\_ ( Hora ) \_\_\_\_\_ ( Hora ) \_\_\_\_\_ ( Hora )

## Anexo 6

# Cálculo del área del edema

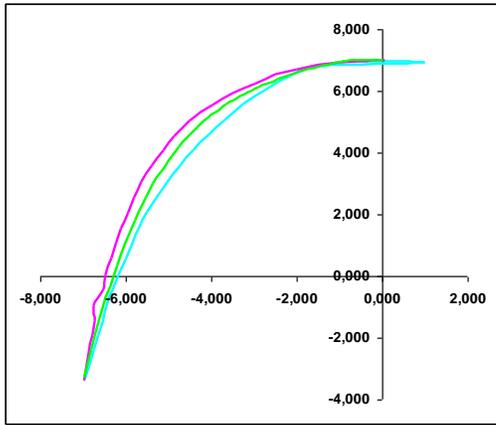
Paciente # 01

Defina los valores de

lím izq.	-6,970
lím der.	0,020

AREA A-B	4,5524 cm <sup>2</sup>
AREA A-C	2,2726 cm <sup>2</sup>

Diferencia AREA (AB) - (AC)	2,2799 cm <sup>2</sup>
-----------------------------	------------------------



Curva A	
x	y
-6,970	-3,390
-6,860	-2,950
-6,760	-2,430
-6,650	-1,940
-6,540	-1,450
-6,440	-0,950
-6,300	-0,460
-6,160	0,050
-6,010	0,550
-5,840	1,060
-5,700	1,550
-5,490	2,080
-5,270	2,540
-5,030	3,030
-4,710	3,560
-4,430	4,060
-4,060	4,570
-3,690	5,040
-3,250	5,560
-2,730	6,030
-2,080	6,530
-1,480	6,790
0,990	6,910
-0,510	6,950
0,020	6,990
0,020	6,990
0,020	6,990

Curva B	
x	y
-6,970	-3,390
-6,930	-2,930
-6,860	-2,450
-6,790	-1,940
-6,720	-1,450
-6,750	-0,950
-6,540	-0,460
-6,470	0,040
-6,330	0,560
-6,230	1,060
-6,120	1,530
-5,940	2,050
-5,800	2,540
-5,630	3,030
-5,400	3,560
-5,120	4,060
-4,850	4,550
-4,500	5,040
-3,970	5,540
-3,510	5,930
-2,980	6,240
-2,490	6,530
-1,990	6,700
-1,500	6,840
-1,010	6,930
-0,490	6,950
0,020	6,990

Curva C	
x	y
-6,970	-3,390
-6,910	-2,940
-6,820	-2,450
-6,720	-1,940
-6,610	-1,450
-6,510	-0,960
-6,400	-0,470
-6,300	0,020
-6,160	0,550
-6,020	1,050
-5,880	1,550
-5,690	2,040
-5,530	2,530
-5,340	3,020
-5,070	3,550
-4,850	4,050
-4,500	4,550
-4,100	5,040
-3,650	5,530
-3,150	6,010
-2,490	6,410
-1,990	6,620
-1,490	6,770
-1,000	6,910
-0,510	6,940
0,020	6,990
0,020	6,990

# PROGRAMA DE CÁLCULO DEL ÁREA DE INFLAMACIÓN

<b>A<sub>4</sub></b>	<b>A<sub>3</sub></b>	<b>A<sub>2</sub></b>	<b>A<sub>1</sub></b>	<b>A<sub>0</sub></b>
-0,0052	-0,0324	-0,1831	0,0160	7,0116

<b>B<sub>4</sub></b>	<b>B<sub>3</sub></b>	<b>B<sub>2</sub></b>	<b>B<sub>1</sub></b>	<b>B<sub>0</sub></b>
-0,0170	-0,1654	-0,6097	-0,5184	6,9852

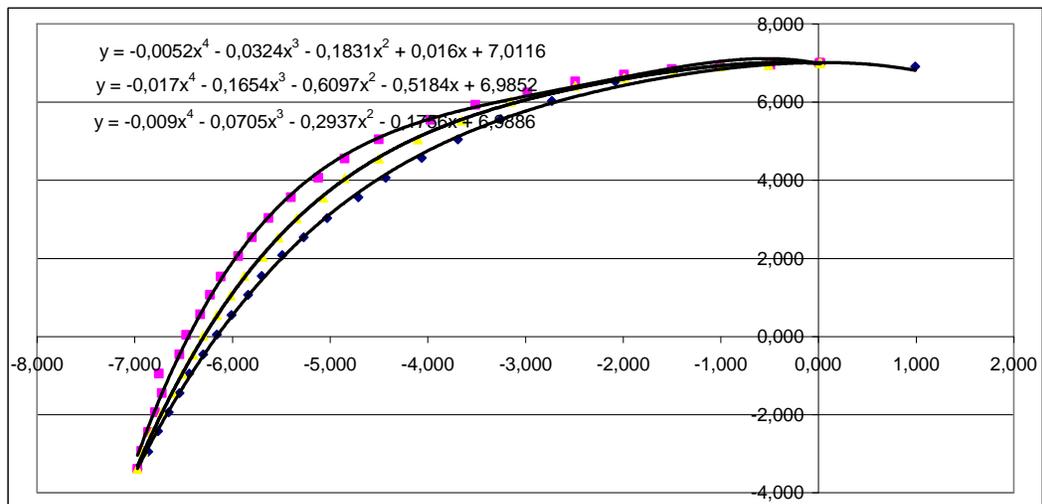
<b>C<sub>4</sub></b>	<b>C<sub>3</sub></b>	<b>C<sub>2</sub></b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>0</sub></b>
-0,0090	-0,0705	-0,2937	-0,1756	6,9886

**Resultados del área**

**area A-B = 4,5524**

**entre las líneas**

**area A-C = 2,2726**









## Área entre líneas A y B

### Cálculos

$X^4$	$X^3$	$X^2$	$X^1$	$X^0$
-0,011732569	-0,133050203	-0,426566741	-0,534398289	-0,02645216

$X^4$	$X^3$	$X^2$	$X^1$	$X^0$
-16449,9238	2360,103845	-338,608873	48,5809	-6,97
0,000000003	0,000	0,000	0,000	0,020

$X^4$	$X^3$	$X^2$	$X^1$	$X^0$
-0,002346514	-0,033262551	-0,142188914	-0,267199144	-0,02645216

$X^4$	$X^3$	$X^2$	$X^1$	$X^0$
38,59997381	-78,50307409	48,14642781	-12,98077491	0,184371552
-7,50884E-12	-5,32201E-09	-1,13751E-06	-0,00010688	-0,000529043

<b>area AB</b>	<b>4,552438761</b>	<b>cm<sup>2</sup></b>
----------------	--------------------	-----------------------

## Área entre líneas A y C

### Cálculos

$X^4$	$X^3$	$X^2$	$X^1$	$X^0$
-0,003725984	-0,038157603	-0,110527792	-0,191565434	-0,023023372

$X^4$	$X^3$	$X^2$	$X^1$	$X^0$
-16449,9238	2360,103845	-338,608873	48,5809	-6,97
0,000	0,000	0,000	0,000	0,020

$X^4$	$X^3$	$X^2$	$X^1$	$X^0$
-0,000745197	-0,009539401	-0,036842597	-0,095782717	-0,023023372

$X^4$	$X^3$	$X^2$	$X^1$	$X^0$
12,25843038	-22,5139765	12,47523041	-4,653210605	0,160472904
-2,38463E-12	-1,5263E-09	-2,94741E-07	-3,83131E-05	-0,000460467

<b>area AC</b>	<b>2,272554339</b>	<b>cm<sup>2</sup></b>
----------------	--------------------	-----------------------

## Anexo 7

### GRUPO A

#### control 0

H.C.	pac #	A/G	TRAGUS	T.OIDO			T. BOCA	A. BUCA	A. I. DER.	A. I. IZQ.	EDAD	SEXO
				T1	T2	TP						
01-A	1	90	105	37,1	37,5	37,3	37,2	40	-	-	23	F
03-A	2	67	100	37,2	37,3	37,3	36,2	41	-	-	24	F
08-A	3	115	110	37,7	37,7	37,7	37,4	49	-	-	20	F
09-A	4	105	115	37,6	36,9	37,3	36,7	50	-	-	21	M
10-A	5	85	115	36,8	36,9	36,9	36,7	50	-	-	23	F
15-A	6	115	122	36,9	36,7	36,8	37,1	45	-	-	26	M
16-A	7	94	105	37,4	37,3	37,4	37,0	44	-	-	21	M
20-A	8	90	101	36,2	36,6	37,0	36,3	40	-	-	24	F
21-A	9	97	109	36,9	36,7	36,8	36,8	36	-	-	24	F
23-A	10	94	118	37,2	36,9	37,1	36,8	51	-	-	23	M
25-A	11	100	116	36,8	36,9	36,9	36,4	44	-	-	21	F
27-A	12	115	110	37,3	37,1	37,2	36,6	44	-	-	21	M
32-A	13	95	113	37,2	36,9	37,1	36,9	45	-	-	18	F
33-A	14	95	103	37,0	37,3	37,2	37,2	44	-	-	22	F
34-A	15	96	113	35,9	36,7	36,3	36,9	49	-	-	18	F
40-A	16	91	112	37,0	37,1	37,1	37,0	45	-	-	22	F
PROM	-	96,50	110,44	37,01	37,03	37,06	36,83	44,81	-	-	21,94	-

### GRUPO A

#### control 1 (48 HORAS)

H.C.	pac #	A/G	TRAGUS	T.OIDO			T. BOCA	A. BUCA	A. I. DER.	A. I. IZQ.	EDAD	SEXO
				T1	T2	TP						
01-A	1	95	112	36,8	37,0	36,9	37,3	21	3,49	4,55	24	F
03-A	2	91	115	37,7	37,8	37,8	36,8	15	7,11	3,54	21	F
08-A	3	120	115	37,2	37,5	37,4	37,0	15	5,20	4,19	20	F
09-A	4	106	115	37,1	37,3	37,2	37,2	21	2,11	3,95	21	M
10-A	5	98	117	37,2	36,7	37,0	37,0	17	3,73	5,23	23	F
15-A	6	117	127	37,8	37,2	37,5	37,2	25	3,72	5,37	26	M
16-A	7	95	113	37,4	37,2	37,3	37,4	30	4,70	2,51	21	M
20-A	8	105	104	36,9	36,7	36,8	37,0	15	2,33	4,80	24	F
21-A	9	116	115	37,2	37,1	37,2	36,8	13	3,86	4,66	24	F
23-A	10	100	122	37,6	37,0	37,3	37,6	20	3,02	2,39	23	M
25-A	11	101	119	36,9	37,1	37,0	36,8	27	4,08	4,71	21	F
27-A	12	117	123	37,7	37,8	37,8	37,1	15	3,92	2,61	21	M
32-A	13	100	115	37,0	37,3	37,2	36,8	28	3,05	1,81	18	F
33-A	14	98	107	37,2	36,9	37,1	37,2	20	2,52	1,33	22	F
34-A	15	105	116	36,8	36,7	36,8	37,1	15	4,50	0,72	18	F
40-A	16	95	113	36,5	36,6	36,6	36,9	21	1,51	1,80	22	F
PROM	-	103,69	115,50	37,19	37,12	37,15	37,08	19,88	3,68	3,35	21,81	-

### GRUPO A

#### control 2 (72 HORAS)

H.C.	pac #	A/G	TRAGUS	T.OIDO			T. BOCA	A. BUCA	A. I. DER.	A. I. IZQ.	EDAD	SEXO
				T1	T2	TP						
01-A	1	94	111	36,6	36,9	36,8	37,2	21	6,82	2,27	24	F
03-A	2	85	105	37,0	37,0	37,0	36,5	17	0,36	0,00	24	F
08-A	3	110	112	37,3	37,2	37,3	36,8	16	0,02	0,00	20	F
09-A	4	106	113	37,2	36,2	36,7	37,3	26	1,80	4,09	21	M
10-A	5	95	117	37,3	36,8	37,1	37,0	25	1,80	2,96	23	F
15-A	6	116	126	36,5	36,4	36,5	36,8	29	4,90	0,00	26	M
16-A	7	95	109	36,2	36,1	36,2	36,6	37	0,00	1,29	21	M
20-A	8	94	104	36,8	37,1	37,0	37,3	22	2,33	1,43	24	F
21-A	9	98	114	36,6	36,3	36,5	36,5	17	4,34	2,39	24	F
26-A	10	96	120	37,2	36,9	37,1	36,7	30	0,00	1,76	18	M
25-A	11	101	110	36,8	36,4	36,6	37,1	24	1,87	0,33	21	F
27-A	12	115	120	36,8	36,9	36,9	37,2	20	3,93	1,90	21	M
32-A	13	98	114	36,6	36,1	36,0	36,9	28	1,76	0,00	18	F
33-A	14	96	106	36,8	36,9	36,9	36,1	25	0,12	0,00	22	F
34-A	15	103	114	36,5	36,7	36,6	37,0	20	1,15	1,59	18	F
40-A	16	95	112	36,8	36,5	36,7	36,9	34	1,51	2,76	22	F
PROM	-	99,81	112,94	36,81	36,65	36,71	36,87	24,44	2,04	1,42	21,69	-

**GRUPO B**

**control 0**

H.C.	pac #	A/G	TRAGUS	T.OIDO			T. BOCA	A. BUCAL	A. I. DER.	A. I. IZQ.	EDAD	SEXO
				T1	T2	TP						
05-B	1	90	110	36,6	36,6	36,6	36,7	40	-	-	21	F
07-B	2	105	120	37,4	37,2	37,3	37,0	45	-	-	25	F
11-B	3	100	114	37,0	37,1	37,1	37,1	50	-	-	22	F
12-B	4	100	109	37,1	37,1	37,1	37,1	45	-	-	21	F
14-B	5	90	115	36,6	36,6	36,6	36,6	52	-	-	18	M
17-B	6	105	120	36,4	36,7	36,6	36,8	50	-	-	30	F
19-B	7	90	115	37,2	37,2	37,2	37,4	50	-	-	20	F
22-B	8	98	116	37,0	36,8	36,9	37,0	54	-	-	19	M
24-B	9	90	110	37,7	37,8	37,8	36,7	47	-	-	21	F
26-B	10	99	113	37,1	37,0	37,1	37,0	32	-	-	18	F
29-B	11	118	117	36,2	36,8	36,5	36,8	50	-	-	23	M
31-B	12	98	102	36,8	37,0	36,9	36,9	50	-	-	20	F
35-B	13	110	112	36,0	36,2	36,1	36,5	40	-	-	25	M
36-B	14	101	111	37,1	37,1	37,1	37,0	50	-	-	19	F
37-B	15	104	116	36,9	36,8	36,9	36,9	45	-	-	26	M
38-B	16	106	116	36,6	36,9	36,8	36,8	60	-	-	21	M
PROM	-	100,25	113,50	36,86	36,93	36,89	36,89	47,50	-	-	21,81	-

**GRUPO B**

**control 1 (48 HORAS)**

H.C.	pac #	A/G	TRAGUS	T.OIDO			T. BOCA	A. BUCAL	A. I. DER.	A. I. IZQ.	EDAD	SEXO
				T1	T2	TP						
05-B	1	94	115	37,3	37,2	37,3	37,0	14	1,60	4,09	21	F
07-B	2	108	125	36,8	37,0	36,9	36,5	20	2,11	1,68	25	F
11-B	3	105	117	37,8	37,3	37,6	37,6	10	1,05	3,10	22	F
12-B	4	103	110	37,5	37,6	37,6	37,6	9	0,90	0,72	21	F
14-B	5	106	119	37,1	36,7	36,9	37,3	20	1,28	0,70	18	M
17-B	6	108	123	37,6	37,6	37,6	36,7	27	1,21	1,38	30	F
19-B	7	95	120	37,3	37,1	37,2	37,1	20	1,65	0,74	20	F
22-B	8	102	119	36,7	36,7	36,7	36,8	30	2,58	2,18	19	M
24-B	9	96	115	37,2	37,2	37,2	36,9	20	0,69	3,73	21	F
26-B	10	104	121	36,9	37,0	37,0	37,6	20	2,90	0,71	18	F
29-B	11	121	120	36,9	37,0	37,0	37,5	20	1,81	4,18	23	M
31-B	12	100	106	36,3	36,3	36,3	36,2	20	2,79	3,60	20	F
35-B	13	117	115	36,1	36,1	36,1	37,8	14	3,06	2,30	25	M
36-B	14	103	115	36,1	36,6	36,4	37,2	20	2,33	0,72	19	F
37-B	15	106	122	35,6	35,6	35,6	36,6	25	3,20	0,73	26	M
38-B	16	109	119	35,6	35,7	35,7	36,5	25	1,51	4,00	21	M
PROM	-	104,813	117,563	36,800	36,794	36,797	37,056	19,625	1,714	2,143	21,813	-

**GRUPO B**

**control 2 (72 HORAS)**

H.C.	pac #	A/G	TRAGUS	T.OIDO			T. BOCA	A. BUCAL	A. I. DER.	A. I. IZQ.	EDAD	SEXO
				T1	T2	TP						
05-B	1	94	115	36,6	36,4	36,5	37,6	17	0,52	4,09	21	F
07-B	2	107	123	36,8	37,0	36,9	36,7	25	0,72	1,68	25	F
11-B	3	103	115	37,4	37,2	37,3	37,2	15	0,00	3,10	22	F
12-B	4	103	110	36,7	36,7	36,7	37,6	9	0,00	0,00	21	F
14-B	5	106	117	36,3	36,5	36,4	36,9	25	0,90	0,00	18	M
17-B	6	105	120	37,3	37,3	37,3	37,1	29	1,28	0,00	30	F
19-B	7	95	118	37,0	37,0	37,0	37,0	20	0,00	1,28	20	F
22-B	8	102	118	36,6	36,6	36,6	36,6	40	0,00	0,00	19	M
24-B	9	95	112	36,9	36,9	36,9	36,5	20	0,00	0,00	21	F
26-B	10	104	121	37,1	37,3	37,2	37,3	20	0,00	1,81	18	F
29-B	11	121	118	36,8	36,7	36,8	36,8	25	2,09	3,60	23	M
31-B	12	99	104	35,4	36,0	35,7	36,0	25	1,81	1,35	20	F
33-B	13	114	113	35,3	35,3	35,3	36,4	25	3,52	0,00	25	M
36-B	14	102	113	35,7	36,0	35,9	36,6	40	0,00	0,00	19	F
37-B	15	105	118	35,7	35,8	35,8	35,8	35	0,73	0,00	26	M
38-B	16	108	118	35,4	36,0	35,7	36,4	30	0,00	2,76	21	M
PROM	-	103,94	115,81	36,44	36,54	36,49	36,78	25,00	0,72	1,23	21,81	-

## Promedios

GRUPO A										
control 0										
	A/G	TRAGUS	T.OIDO			T. BOCA	A. BUCAL	A. I. DER.	A. I. IZQ.	EDAD
			T1	T2	TP					
PROM	96,50	110,44	37,01	37,03	37,06	36,83	44,81	-	-	21,94
control 1 (48 HORAS)										
	A/G	TRAGUS	T.OIDO			T. BOCA	A. BUCAL	A. I. DER.	A. I. IZQ.	EDAD
			T1	T2	TP					
PROM	103,69	115,50	37,19	37,12	37,15	37,08	19,88	3,68	3,35	21,81
control 2 (72 HORAS)										
	A/G	TRAGUS	T.OIDO			T. BOCA	A. BUCAL	A. I. DER.	A. I. IZQ.	EDAD
			T1	T2	TP					
PROM	99,81	112,94	36,81	36,65	36,71	36,87	24,44	2,04	1,42	21,69

GRUPO B										
control 0										
	A/G	TRAGUS	T.OIDO			T. BOCA	A. BUCAL	A. I. DER.	A. I. IZQ.	EDAD
			T1	T2	TP					
PROM	100,25	113,5	36,856	36,9313	36,894	36,89375	47,5	-	-	21,8125
control 1 (48 HORAS)										
	A/G	TRAGUS	T.OIDO			T. BOCA	A. BUCAL	A. I. DER.	A. I. IZQ.	EDAD
			T1	T2	TP					
PROM	104,813	117,5625	36,8	36,7938	36,797	37,05625	19,625	1,7141667	2,1431	21,8125
control 2 (72 HORAS)										
	A/G	TRAGUS	T.OIDO			T. BOCA	A. BUCAL	A. I. DER.	A. I. IZQ.	EDAD
			T1	T2	TP					
PROM	103,938	115,8125	36,438	36,5438	36,491	36,78125	25	0,7229	1,2294	21,8125

## Promedio ± ESM

Promedio ± ESM							
Grupo/control	A/G	TRAGUS	T.OIDO	T. BOCA	A. BUCAL	A. I. DER.	A. I. IZQ.
A - 0	96,5±3,06	110,4±1,57	37,0±0,08	36,8±0,08	44,8±1,06	-	-
A - 48	103,6±2,30	115,5±1,41	37,1±0,08	37,0±0,06	19,8±1,33	3,6778±0,33	3,3519±0,36
A - 72	99,8±2,08	112,9±1,46	36,7±0,09	36,8±0,08	24,4±1,52	2,0443±0,50	1,4228±0,32
B - 0	100,2±1,97	113,5±1,13	36,8±0,10	36,8±0,06	47,5±1,62	-	-
B - 48	104,8±1,80	117,5±1,21	36,7±0,16	37,0±0,12	19,6±1,43	1,9171±0,20	2,1431±0,35
B - 72	103,9±1,73	115,8±1,17	36,4±0,16	36,7±0,13	25,0±2,13	0,7229±0,25	1,2294±0,36

Área total de la inflamación

<b>control 1 (48 Horas)</b>			
Área de Inflamación. TOTAL			
<b>HC</b>	Grupo A	<b>HC</b>	Grupo B
<b>01-A</b>	8,04	<b>05-B</b>	5,69
<b>03-A</b>	10,65	<b>07-B</b>	3,79
<b>08-A</b>	9,39	<b>11-B</b>	4,15
<b>09-A</b>	6,06	<b>12-B</b>	1,62
<b>10-A</b>	8,96	<b>14-B</b>	1,98
<b>15-A</b>	9,09	<b>17-B</b>	2,59
<b>16-A</b>	7,21	<b>19-B</b>	2,39
<b>20-A</b>	7,13	<b>22-B</b>	4,76
<b>21-A</b>	8,52	<b>24-B</b>	4,42
<b>23-A</b>	5,41	<b>26-B</b>	3,61
<b>25-A</b>	8,79	<b>29-B</b>	5,99
<b>27-A</b>	6,53	<b>31-B</b>	6,39
<b>32-A</b>	4,86	<b>35-B</b>	5,36
<b>33-A</b>	3,85	<b>36-B</b>	3,05
<b>34-A</b>	5,22	<b>37-B</b>	3,93
<b>40-A</b>	3,31	<b>38-B</b>	5,51
<b>PROM</b>	<b>7,06</b>	<b>PROM</b>	<b>4,08</b>
<b>±ESM</b>	<b>0,53</b>	<b>±ESM</b>	<b>0,36</b>

<b>control 2 (72 Horas)</b>			
Área de Inflamación. TOTAL			
<b>HC</b>	<b>Grupo A</b>	<b>HC</b>	<b>Grupo B</b>
<b>01-A</b>	9,09	<b>05-B</b>	4,61
<b>03-A</b>	0,36	<b>07-B</b>	2,40
<b>08-A</b>	0,02	<b>11-B</b>	3,10
<b>09-A</b>	5,89	<b>12-B</b>	0,00
<b>10-A</b>	4,76	<b>14-B</b>	0,90
<b>15-A</b>	4,90	<b>17-B</b>	1,28
<b>16-A</b>	1,29	<b>19-B</b>	1,28
<b>20-A</b>	3,76	<b>22-B</b>	0,00
<b>21-A</b>	6,73	<b>24-B</b>	0,00
<b>23-A</b>	1,76	<b>26-B</b>	1,81
<b>25-A</b>	2,20	<b>29-B</b>	5,69
<b>27-A</b>	5,83	<b>31-B</b>	3,16
<b>32-A</b>	1,76	<b>35-B</b>	3,52
<b>33-A</b>	0,12	<b>36-B</b>	0,00
<b>34-A</b>	2,74	<b>37-B</b>	0,73
<b>40-A</b>	4,27	<b>38-B</b>	2,76
<b>PROM</b>	<b>3,47</b>	<b>PROM</b>	<b>1,95</b>
<b>±ESM</b>	<b>0.65</b>	<b>±ESM</b>	<b>0.43</b>