

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



ESPECIALIDAD EN ENDODONCIA

Manejo de la sensación dolorosa, posterior a la terapia quirúrgica bucal.

Tesis presentada a la Facultad de Odontología, como requisito para obtener el grado de Especialista en Endodoncia

PRESENTA

CD. Vanessa Aurelia Ceyca Castro

Director de Tesis:
Dr. Andrés Guillermo Hach Gómez Llanos

Asesor:
Dra. Gloria Yolanda Castro Salazar y Dra. Maria de Lourdes Verdugo Barraza

Culiacán de Rosales, Sinaloa. Abril 2010.

ÍNDICE

I.- Introducción.	1
II.- Marco teórico.	3
2.1.- Historia del dolor.	3
2.2.- Definición de dolor.	7
2.3.- Clasificación del dolor.	8
2.4.- Transmisión del dolor.	9
2.5.- Los nociceptores.	10
2.6.- Mediadores químicos.	13
2.6.1.- Las prostaglandinas.	14
2.6.2.- La bradisinina.	15
2.6.3.- La serotonina.	16
2.6.4.- La histamina.	16
2.6.5.- La sustancia P.	17
2.6.6.- El péptido relacionado con el gen de la calcitonina.	17
2.6.7.- El factor de necrosis tumoral.	18
2.6.8.- Las interleucinas.	19
2.6.9.- La noradrenalina.	20
2.6.10.- El óxido nítrico.	21
2.7.- Vías del dolor.	21
2.7.1.- Haz espinotalàmico.	23
2.7.1.1.- Vía neoespinotalàmica.	24
2.7.1.2.- Vía paleoespinotalàmica.	25
2.7.2.- Haz espinoreticular.	26
2.7.3.- Haz espinomesencefàlico.	27
2.8.- Vía aferente del dolor.	27
2.9.- Vía eferente del dolor.	29
2.10.- Modulaci3n y control del dolor.	31
2.11.- Aspectos terapéuticos del dolor.	32
2.12.- Antecedentes de los analgésicos – antiinflamatorios no	

esteroides.	33
2.13.-Escala analgésica de la OMS.	35
2.14.- Mecanismo de acción de los analgésicos – antiinflamatorios no esteroides.	36
2.15.- Funciones de los analgésicos – antiinflamatorios no esteroides.	38
2.16.- Efectos adversos de los analgésicos – antiinflamatorios no esteroides.	40
2.17.- Acción del ibuprofeno sódico.	43
2.18.- Acción del ketorolaco trometamina.	47
2.19.- Acción del paracetamol.	51
2.20.- Evaluación del dolor.	55
2.20.1.- Escalas de intensidad.	56
2.20.2.- Cuestionarios multidimensionales.	57
III.- Planteamiento del problema.	58
IV.- Justificación.	59
V.- Hipótesis.	60
5.1.- Hipótesis nula.	60
5.2.- Objetivo general.	60
5.3.- Objetivo específico.	61
VI.- Materiales y métodos.	62
6.1.- Criterios de inclusión.	62
6.2.- Criterios de exclusión.	63
6.3.- Criterios de eliminación.	63
6.4.- Método de la evaluación de la sensación dolorosa.	64
6.5.- Método para el procedimiento quirúrgico.	65
6.6.- Descripción de variables.	65
6.7.- Análisis estadístico.	69
6.8.- Aspectos éticos.	70
VII.- Resultados.	72
VIII.- Discusión.	82
IX.- Conclusiones.	90

X.- Bibliografía.	91
XI.- Anexos.	

AGRADECIMIENTOS

Al finalizar otra etapa de mi vida, debo agradecer sinceramente a todos aquellos que estuvieron conmigo en este camino, acompañándome, apoyándome y creyendo en mí:

A mi madre Aurelia Castro Valdez y a mi hermano Jorge Ceyca Castro por su cariño y apoyo incondicional, durante todo el proceso que tuve que llevar a cabo para llegar hasta este día.

A la Dra. Gloria Yolanda Castro Salazar, a la Dra. Maria de Lourdes Verdugo Barraza, y al Dr. Andrés Guillermo Hach Gómez Llanos, por todo el apoyo, e incondicional colaboración y asesoría dada a lo largo del desarrollo del presente trabajo.

Y finalmente a mis amigos Iris, Rubén, Iván, Carlos, Claudia, Trinidad, Javier, Verónica, Alma, Eleazar y Juan por todo lo compartido a lo largo de estos dos años de arduo aprendizaje, por los conocimientos, experiencias y apoyo incondicional otorgados.

Resumen

El Objetivo de esta investigación fue determinar cuál de los analgésicos Ketorolaco Trometamina e Ibuprofeno Sódico, mostró en el menor tiempo menor percepción de la sensación dolorosa y cual de ellos requiere de menos tomas de medicación de rescate, posterior a la terapia quirúrgica bucal. El diseño del estudio fue Cuasi Experimental, Correlacional y Longitudinal en 23 pacientes sometidos a cirugía bucal, fueron divididos aleatoriamente en dos grupos al primero se le administró ketorolaco y al segundo ibuprofeno. La valoración del dolor se hizo mediante la escala visual analógica antes de la intervención, a las 4, 12, 24 y 48 horas posteriores a la cirugía. La medición del número de analgésicos de rescate se realizó mediante una hoja que el paciente llenó en casa, indicando el número de tabletas que tomó por día durante 3 días. Resultados: El dolor reflejado por los pacientes en la escala visual analógica mostró, que en las primeras cuatro horas los pacientes que tomaron Ibuprofeno manifestaron mayor dolor; en un promedio de EVA de 2.18 contra 1.03 del grupo de Ketorolaco; sin embargo, sin significancia estadística ($p=.277$). A partir de las 12 horas, no se observaron diferencias importantes entre los grupos. En lo relativo a la medicación de rescate de manera general se observó más eficiente al grupo de Ibuprofeno que el grupo de Ketorolaco; lo cual no significó diferencia estadística ($p>0.05$). Por lo tanto se puede concluir que no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la eficacia analgésica del ibuprofeno sódico respecto al ketorolaco trometamina, aunque sí pudo observarse una mayor tendencia hacia la necesidad de más medicación suplementaria durante las primeras 24 horas del postoperatorio en el grupo de ketorolaco y un mejor control de la sensación dolorosa en las primeras 4 horas posquirúrgicas, pero sin representar significación estadística ($p>0.05$).

Palabras claves: Dolor, analgésico antiinflamatorio, cirugía oral, ibuprofeno, ketorolaco.

Summary

The objective of this research was to determine which of the analgesic ketorolac tromethamine and Ibuprofen Sodium, in the shortest time showed lower perception of pain sensation and which one requires less rescue medication intakes, following oral surgical therapy. The study design was quasi-experimental, correlational and longitudinal study in 23 patients undergoing oral surgery were randomly divided into two groups when ketorolac was administered first and the second ibuprofen. Pain assessment was made by visual analog scale before surgery, at 4, 12, 24 and 48 hours after surgery. The number of rescue analgesics was performed by the patient a sheet filled at home, indicating the number of tablets I take daily for three days. Results: The pain described by patients on visual analogue scale showed that in the first four hours patients taking ibuprofen reported greater pain at an average of 2.18 EVA 1.03 against Keterolaco group, but without significance statistics ($p = .277$). After 12 hours, there were no significant differences between groups. With regard to rescue medication was observed generally more efficient to group Ibuprofen Keterolaco the group, which meant no statistical difference ($p > 0.05$). Therefore we can conclude that no statistically significant differences in terms of analgesic efficacy of ibuprofen sodium and ketorolac tromethamine, but was associated with an increased tendency towards the need for supplementary medication during the first 24 hours after surgery in the ketorolac group and improved control of the painful sensation in the first 4 hours postoperative, but not represent statistical significance ($p > 0.05$.)

Keywords: pain, inflammatory pain, oral surgery, ibuprofen, ketorolac.

I.- INTRODUCCIÒN

I.- INTRODUCCIÓN

La profesión odontológica históricamente esta ligada con el dolor, por ello al transcurrir los años se ha optado por el uso de adyuvantes farmacológicos para el manejo de la sensación dolorosa, en particular para el área de procedimientos quirúrgicos generales, en las que el dolor se convierte en un aspecto importante en el manejo integral del paciente.

Ahora bien, el manejo de la sensación dolorosa postoperatoria, constituye un reto más para los profesionales endodoncistas, ya que en la mayoría de las situaciones de terapia quirúrgica, los procedimientos pueden variar, ir de menos a más en cuanto a invasión de los tejidos se refiere y ello se asocia con un peor postoperatorio.

La complejidad del dolor, radica en que cada sujeto lo aprende a través de la experiencia personal, se origina por causas múltiples, presenta diferentes características anatómicas y fisiológicas y además variadas relaciones con aspectos psicológicos y culturales.

En estudios realizados por Godoy Villanueva Claudia Viviana, Báez Douglas, Somaza Paulo, N.V Chandrasekharan, Dai H., todos relacionados con el manejo de la sensación dolorosa el auxiliar de medición es una sencilla escala donde el paciente indica el grado de dolor que siente de acuerdo a su percepción individual, ahora bien para poder llevar a cabo el manejo de la sensación dolorosa y administración de analgésicos, es crucial contar con una buena comunicación medico-paciente, y entender que el grado de dolor que está presentando el paciente se convierte en un auxiliar diagnóstico para poder proporcionar una

medicación oportuna, adecuada y en caso necesario el proporcionarle un medicamento de rescate, en los casos en que la sensación dolorosa se salga de control.

Uno de los objetivos del presente trabajo es determinar la eficacia de algunos analgésicos utilizados para los casos de cirugía bucal y así poder auxiliar a los profesionales del área de endodoncia en el manejo de la sensación dolorosa que aparece posterior a la terapia quirúrgica.

II.- MARCO TEÒRICO

II.- MARCO TEÒRICO

El estudio del dolor se ha presentado desde hace mucho tiempo, y ha connotado un particular interés por la comunidad científica, por ello se han desarrollado foros o eventos científicos con tal fin, lo que ha permitido a los profesionales de la salud fortalecer sus conocimientos. Dentro de todo ese interés, el dolor postoperatorio ha tomado mayor relevancia dentro del ámbito internacional y nacional.

2.1.- Historia del dolor

La concepción actual del dolor y su manejo han sufrido grandes transformaciones desde lo místico y lo sobre natural de la antigüedad, hasta el conocimiento de sus vías anatómicas, neurotransmisores y mecanismos centrales y periféricos para su control.

En la Antigua Mesopotamia, el dolor y la enfermedad eran producto de un castigo divino y de la posesión de espíritus malignos, razón por la cual se aislaba al enfermo para su purificación. Los tratamientos, métodos quirúrgicos y honorarios médicos estaban regidos por el código de Hammurabi. Allí se describía una de las prácticas más clásicas para el manejo de dolor, que consistía en realizar perforaciones del cráneo con un trepanador, para liberar los espíritus y bajar el calor cerebral.⁽¹⁾

Para la medicina Griega Hipocrática, la enfermedad era producto del desequilibrio de los cuatro humores: sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra, estas se alteraban por causas naturales como el ambiente, el clima, la dieta o la ocupación. En estos casos, la función del médico consistía en aislar al enfermo dejando que

el poder de la naturaleza curara la enfermedad; en algunos casos recomendaba utilizar belladona, mandrágora, beleño u opio para combatir el dolor.⁽²⁾

Con Galeno, la fisiología y la anatomía avanzaron: por ejemplo expuso que el cerebro era el centro de las sensaciones y que éste estaba conectado con los nervios periféricos y que eran de tres tipos: craneales, espinales y troncos simpáticos. Sin embargo, el tratamiento del dolor seguía basándose en medicamentos con muchos componentes, como por ejemplo, la teriaca que incluye opio para el alivio de dolor y otras cien sustancias naturales para aliviar la enfermedad.⁽³⁾

El Renacimiento impulsó un cambio radical, en la concepción del mundo y el hombre. Leonardo da Vinci, consideró a los nervios como estructuras tubulares y que la sensibilidad al dolor estaba relacionada con la sensibilidad táctil; igualmente, consideró a la medula espinal como el conducto de los estímulos al cerebro.^(3,4)

Y así llegamos a la época contemporánea en donde surgen teorías específicas del dolor o teorías de la especificidad o teoría sensitiva donde Von Frey en 1894 planteó que el dolor es una sensación primaria dependiente de la reacción de terminaciones nerviosas específicas ante un estímulo determinado y dicha sensación recorre una vía nerviosa para desencadenar una señal de alerta en la conciencia.^(5, 6,7)

Weddel y Sinclair, en 1955 plantearon que todas las terminaciones nerviosas eran diferentes y que los modelos del dolor son producidos por estimulaciones intensas de receptores no específicos.⁽⁸⁾

Posteriormente se produjo una de las más grandes innovaciones en la fisiología del dolor en 1965 con los descubrimientos de Melzack y Wall, quienes introdujeron la teoría del control de entrada o teoría del control de la puerta. Esta teoría expone que la información que entra por las fibras C es modulada en la sustancia gelatinosa de la medula por fibras B, esta regulación depende de la cantidad de información diferenciada que ingresa por las fibras largas respecto a las cortas, dicho en otra forma a la sustancia gelatinosa de la médula (SG) llegarían dos tipos distintos de fibras nerviosas: las fibras A y las fibras C. Las primeras son fibras mielinizadas, de transmisión rápida y serían las responsables del dolor primario, agudo; las fibras C son fibras no mielinizadas, de conducción lenta y estarían implicadas en el dolor secundario, crónico. El sistema de la puerta, situado en SG, evaluaría los potenciales inhibitorios provenientes de las fibras de diámetro grueso, en comparación con los potenciales excitatorios, derivados de las fibras de diámetro fino y, según dichas tendencias, transmitirían una mayor o menor cantidad de impulsos dolorosos a las estructuras superiores, a través de las células transmisoras (T).^(6,8)

Sin embargo pronto se empezó a pensar que aparte del componente meramente sensorial, en el dolor influían una serie de elementos contextuales y personales que hacían de dicha experiencia algo más complejo que lo propuesto por la teoría de la especificidad de Von Frey. Esto supuso la consideración de los factores psicosociales dentro del dolor, aunque para ello hubieron de transcurrir más de 50 años.

En 1976 surge el Modelo de Fordyce este se centra casi exclusivamente en las conductas de dolor, explica que existen dos tipos de experiencia dolorosa: el dolor

respondiente y el dolor operante. El primero estaría formado por aquellas conductas de dolor que surgen a consecuencia de un daño tisular y que son perfectamente explicadas desde el modelo médico. Por su parte, el dolor operante, se caracteriza por la insuficiencia de la lesión como factor explicativo de su génesis. En él las conductas de dolor estarían mantenidas por sus consecuencias (de ahí el nombre de operante), por factores ambientales y por procesos de aprendizaje. El tratamiento médico convencional no es suficiente para solucionar el problema y se requiere la ayuda de una terapéutica psicológica.⁽⁶⁾

Y con la teoría de la transmisión neurohumoral, expuesta por Von Euler en 1981, en la cual explica que la transmisión de la información sináptica se da a través de neurotransmisores, que son sustancias químicas con características, actividades, receptores especiales y funciones específicas.⁽⁹⁾

Finalmente se entiende que el dolor es un concepto multidimensional y esto se refleja en el concepto propuesto por la International Association for the Study of Pain (IASP) que en 1986 define el dolor es una sensación en una parte o partes del cuerpo, pero, igualmente siempre se trata de una experiencia desagradable y, por lo tanto, emocional” o que mas recientemente propone como definición “es una experiencia sensorial y emocional desagradable con daño tisular actual, potencial o descrito en términos de dicho daño.^(9 -13)

Este concepto tan abarcador de cuadros como dolor agudo, dolor crónico, de estirpe somático, visceral, neuropático o psicógeno ocasionado por diversos mecanismos fisiopatológicos, debe dirigir nuestra atención a que el carácter del dolor que sufre un paciente es su experiencia propia e intransferible, siendo nuestra tarea , evaluarlo y tratarlo en consecuencia, mas no juzgarlo.

2.2.- Definición de dolor

La complejidad del dolor radica en que cada sujeto lo aprende a través de la experiencia personal, se origina por causas múltiples, presenta diversas características anatómicas y fisiológicas y además variadas relaciones con aspectos psicológicos y culturales, no obstante el dolor ha sido definido, por *STERNBACH*, el dolor podría considerarse como una asociación de estímulos y respuestas que determinan una experiencia adversa que afecta a la persona la cual quiere liberarse de tal situación.⁽¹⁴⁾

La *International Association for the Study of Pain*, define al dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable con daño tisular actual, potencial o descrito en términos de dicho daño.⁽⁹⁻¹³⁾ Esta definición incorpora varios elementos: el dolor es una experiencia individual, una sensación, evoca una emoción y ésta es desagradable. Habitualmente existe un estímulo nocivo que produce daño tisular o eventualmente lo produciría en caso de mantenerse. Por otra parte, muchas personas refieren dolor en ausencia de daño tisular o causa fisiopatológica conocida; sin embargo, esta experiencia debe ser aceptada como dolor, puesto que no hay manera de distinguirla de aquella debida a un daño tisular efectivo.

Para abordar el dolor es indispensable conocer sus características, es decir su causas, su origen, su tiempo de duración, la intensidad y su fisiopatología. Estos aspectos nos permitirán comprender y tratar adecuadamente este problema.

2.3.- Clasificación del dolor

La intensidad del dolor es el elemento más llamativo para el paciente que lo motiva a la consulta médica, según la característica somatosensorial dividimos al dolor en dos áreas dolor epicrítico y dolor protopático.

El *dolor epicrítico* es superficial, preciso en ubicación y muy bien ubicado por el paciente, nunca es referido.

El *dolor protopático* es difuso, impreciso de ubicar, descrito como un dolor sordo, pesado.

Según *el lugar de origen el dolor* puede ser periférico (tegumentos), profundo o visceral (vísceras, cavidades serosas y articulaciones) y central (sistema nervioso central).

Según *el tiempo de evolución* este se divide en agudo y crónico.

Dolor agudo es aquel dolor causado por estímulos nocivos desencadenados por heridas o enfermedades de la piel, estructuras somáticas profundas o vísceras. Si bien los factores psicológicos tienen una importante influencia en la manera en que se experimenta el dolor agudo, con raras excepciones éste no obedece a causas psicopatológicas o ambientales, contrastando con el dolor crónico, en donde esto juega un papel principal.

Dolor crónico es aquel dolor que persiste por más de un mes después del curso habitual de una enfermedad aguda o del tiempo razonable para que sane una herida, o aquel asociado a un proceso patológico crónico que causa dolor continuo o recurrente. Puede establecerse por la persistencia del estímulo de la enfermedad o de ciertas condiciones fisiopatológicas.⁽¹⁵⁾

Según *la fisiología del dolor* este se divide en nociceptivo somático, nociceptivo visceral y neurogènico.

Dolor Nociceptivo somático este aparece luego de la estimulación nociceptiva de piel y puede variar siendo un dolor superficial o un dolor profundo, el dolor superficial se presenta después de la estimulación de tejido conectivo, músculo,

huesos y membranas sinoviales, el dolor profundo es percibido como una sensación desagradable, intensa y bien localizada.

Dolor Nociceptivo visceral este se origina en una estimulación nociceptiva de vísceras contenidas en las cavidades craneana, torácica, abdominal y pélvica, siendo usualmente poco localizado y acompañado de reflejos autónomos y somáticos.

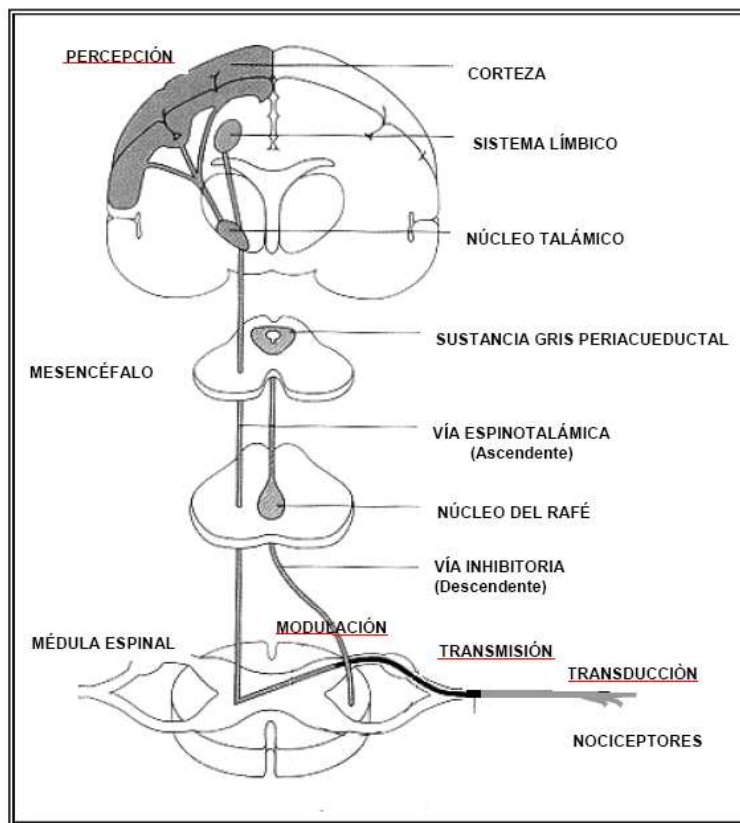
Dolor Neurogénico se dice que es la relación con el dolor originado en el sistema nervioso periférico (SNP) ya sea por injuria o irritación de una rama nerviosa, o con el dolor derivado del daño o enfermedad en el sistema nervioso central (SNC).^(8,16)

2.4.- Transmisión del dolor

Fisiológicamente el dolor es el resultado de varios mecanismos que se caracterizan por su complejidad, interacción e integración en todos los niveles del neuroeje, desde la periferia hasta los más altos niveles de estructuras cerebrales. El componente fisiológico del dolor se denomina nocicepción que corresponde al proceso de *transducción, transmisión y modulación* de las señales nerviosas que se generan en respuesta a un estímulo nocivo y que son enviadas al sistema nervioso central (SNC). Este proceso resulta finalmente en *la percepción* consciente del dolor.

Tabla 1. Los cuatro procesos fisiológicos en el dolor
Transducción: Proceso por el cual el estímulo nocivo periférico se transforma en un estímulo eléctrico.
Transmisión: Propagación del impulso nervioso hasta los niveles sensoriales del SNC
Modulación: Capacidad que tienen los sistemas analgésicos endógenos de modificar la transmisión del impulso nervioso, fundamentalmente inhibición en las astas dorsales de la médula, pero aparentemente también a otros niveles (periférico, por ejemplo).
Percepción: Proceso final en que los tres primeros, interactuando con una serie de otros fenómenos individuales, crean la experiencia subjetiva y emocional denominada dolor.

El dolor se inicia en los receptores especiales que se encuentran repartidos por todo el cuerpo. Estos receptores transmiten la información en forma de impulsos nerviosos eléctricos que son enviados a la médula espinal a lo largo de las vías nerviosas y luego hacia el cerebro. En ocasiones la señal provoca una respuesta refleja al alcanzar la médula espinal; cuando ello ocurre, la señal es inmediatamente reenviada por los nervios motores hasta el punto original del dolor, provocando la contracción muscular. La señal de dolor también llega al cerebro, donde se procesa e interpreta como tal y entonces interviene la consciencia individual al darse cuenta de ello.



2.5.- Los nociceptores

En estricto rigor se define como nociceptor a una terminal nervioso especializada propia de los nervios sensitivos cuya acción es transformar la energía térmica, química o mecánica de los estímulos nociceptivos, en potenciales de acción, capaces de migrar a lo largo de las aferencias primarias para llegar al sistema nervioso central. Morfológicamente corresponde a la terminación periférica de

neuronas bipolares cuyos somas se ubican en ganglios raquídeos y su axón penetra en el asta dorsal del cordón espinal.⁽¹⁷⁾

En función de su localización se distinguen varios grupos de nociceptores: los cutáneos, los musculares, los articulares y los viscerales. Los cuales son de diversos tipos en cuanto a su estructura y a la velocidad de conducción del impulso nervioso. La existencia de nociceptores con diferente velocidad de conducción hacen que el dolor se perciba en forma bifásica, es decir, por un momento se percibe el dolor en forma rápida, seguido de uno de percepción dolorosa más lenta.

Los nociceptores se clasifican de acuerdo al tipo de axón en:

Fibras A alfa, bien mielinizadas, con un diámetro de 15 - 20 micrómetros y conducen a una velocidad de 70 a 120 m/s, recogen la sensibilidad de los músculos y articulaciones.

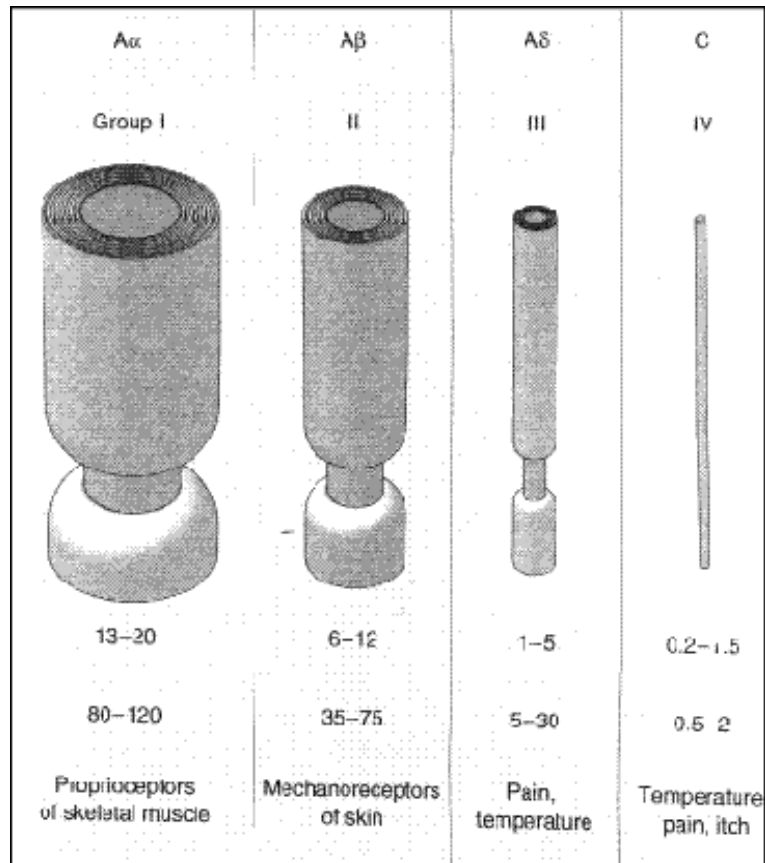
Fibras A beta, bien mielinizadas, con un diámetro de 10 a 15 micrómetros con una velocidad de conducción de 35 a 70 m/s, recogen la sensibilidad cutánea y mucosa especialmente de presión.

Fibras A gamma, medianamente mielinizadas, tienen un diámetro de 3-8 micrómetros, conducen el impulso a una velocidad de 15 a 40 m/s, recogen la sensibilidad cutánea y mucosa, especialmente de tacto y presión.

Fibras A delta, poco mielinizadas, tienen un diámetro de 2-5 micrómetros, conducen a una velocidad de 6 a 30 m/s, recogen la sensibilidad cutánea y mucosa especialmente de temperatura y se piensa que también recogen la sensibilidad dentinal.

Fibras B, muy poco mielinizadas, de 1-3 micrómetros, con 3-5 m/s. de velocidad de conducción, recogen la sensibilidad de tipo visceral (probablemente) glándulas salivales.

Fibras C, Se trata de fibras no-mielínicas que transmiten el dolor lento, sordo, quemante y mal localizado, poseen un diámetro de 0,3 a 1,5 micrones de diámetro y es capaz de transmitir el impulso a una velocidad de 0,5 a 2 m/s. Este tipo de nociceptor responde no solo a estímulos mecánicos intensos, sino que también a estímulos térmicos y químicos irritantes.(18-20)



Si se produce un daño tisular, como resultado de un estímulo nocivo, se liberan y sintetizan determinadas sustancias conocidas como mediadores del dolor y de la inflamación, a partir del tejido lesionado, que favorecen la vasodilatación, el edema y otros signos inflamatorios.

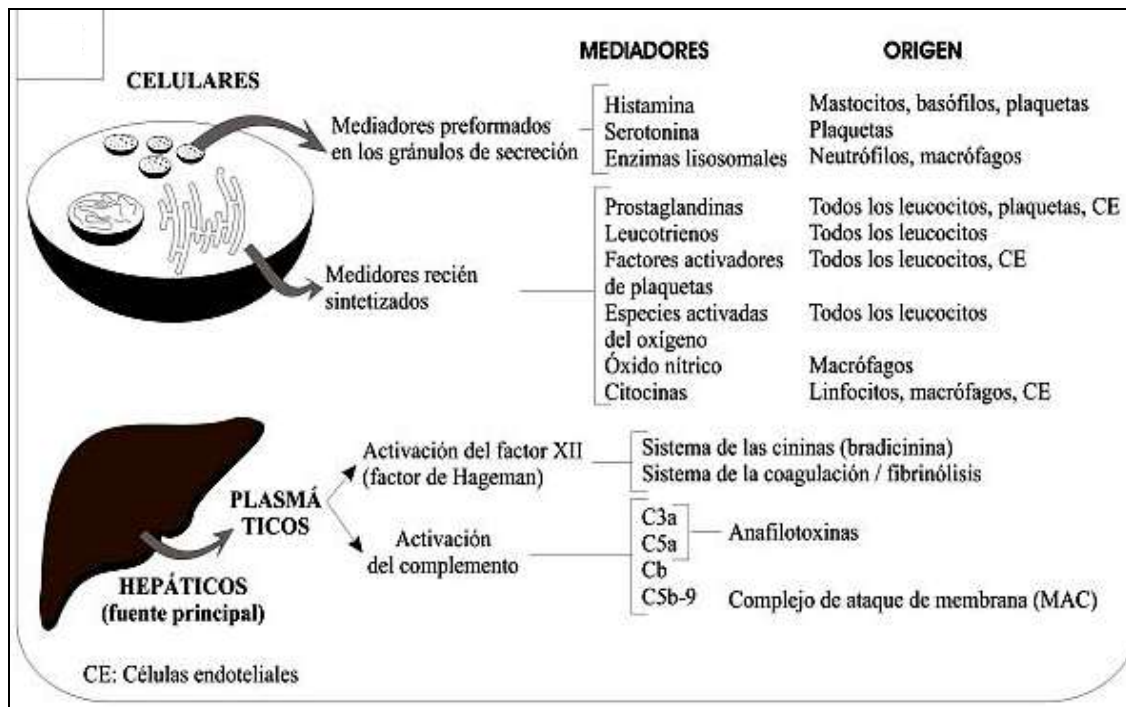
Existen tres tipos de estímulos que excitan a los receptores del dolor:

1. Mecánicos
2. Térmicos
3. Químicos

Entre las sustancias químicas que excitan al tipo químico de los receptores se incluyen: bradiquinina, serotonina, histamina, iones potasio, ácidos, acetilcolina y enzimas proteolíticas. Además las prostaglandinas aumentan la sensibilidad de las terminaciones al dolor.

2.6.- Mediadores químicos

Estos mediadores son pequeñas moléculas que consisten en lípidos (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxano), aminoácidos modificados (histamina, serotonina) y pequeñas proteínas (citoquinas, factores de crecimiento, interleuquinas...) que representan información específica destinada a las células capaces de utilizar esta información gracias a la presencia de receptores específicos en su membrana plasmática.

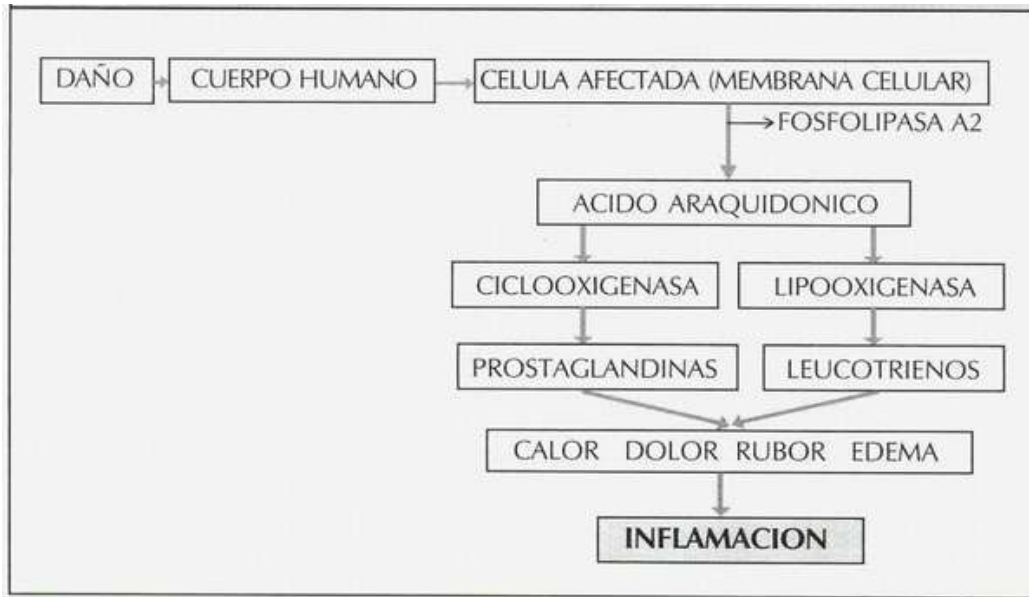


2.6.1.- Las prostaglandinas son poderosos neurotransmisores del dolor, son el producto del proceso de degradación del ácido araquidónico; éste proceso se ha venido a denominar la Cascada de la Inflamación. El inicio de la cascada de la inflamación se produce con la agresión a los tejidos, éstos conformados por células, lo que conduce a un daño sobre su superficie, es decir, sobre las membranas celulares, en éstas se activan diversas enzimas de tipo fosfolipasas, especialmente la fosfolipasa A2 (FA2), la que actuando sobre la membrana celular "desprende" un ácido graso de cadena larga denominado ácido araquidónico, una vez liberado este puede metabolizarse por dos vías, la vía ciclooxigenasa y la vía lipooxigenasa.⁽²⁰⁾

Como resultado tendremos que por la vía de las ciclooxigenasas (la forma constitutiva COX-1 y la inducible COX-2) generan intermediarios que, después de ser procesados por enzimas específicas, producen las prostaglandinas (PGD2 producido por mastocitos, PGE2 por macrófagos y células endoteliales, entre otros) y los tromboxanos (TXA2, el principal metabolito del ácido araquidónico generado por las plaquetas).

Y por la vía de las lipooxigenasas se generan intermediarios de los leucotrienos y las lipoxinas.⁽²⁰⁾

Todo esto tendrá como resultado final una serie de situaciones como calor, dolor, rubor, edema, que son factores determinantes de la inflamación.



Prostaglandinas (PGD2, PGE2):	vasodilatación, dolor y fiebre
Prostaciclina (PGI2):	vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria
Tromboxanos (TXA2):	vasoconstricción y activación de la agregación plaquetaria
Leucotrienos:	LTB4 es quimiotáctico y activador de los neutrófilos; los otros leucotrienos son vasoconstrictores, inducen el broncoespasmo y aumentan la permeabilidad vascular (mucho más potentes que la histamina)
Lipoxinas:	vasodilatación, inhibición de la adhesión de los PMN; estos metabolitos del AA producen una disminución de la inflamación, por lo que intervienen en la detención de la inflamación; a diferencia del resto de los derivados del AA, necesitan de dos tipos celulares para ser sintetizados: los neutrófilos producen intermediarios de la síntesis, que son convertidos en lipoxinas por plaquetas al interactuar con los neutrófilos

Las aminas vasoactivas son las responsables de la reacción inflamatoria local normal dando como resultado dolor, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular.

2.6.2.- La bradicinina es liberada en el daño tisular de los tejidos al activarse el factor XII (factor Hageman), activa las terminaciones nerviosas libres mediante receptores específicos y además esta presente en el exudado de la inflamación, sensibiliza a los nociceptores para otros estímulos como temperatura y tacto,

actúa sinérgicamente con la serotonina; actúa en las células postganglionares simpáticas provocando liberación de ácido araquidónico y su conversión a PGE₂. Dicho péptido actúa localmente y producen dolor, vasodilatación y mayor permeabilidad vascular.⁽²¹⁾

2.6.3.- La serotonina es un transmisor del sistema nervioso, es decir, una sustancia química con la cual se comunican las neuronas, por lo que recibe el nombre de neurotransmisor, juega un papel muy importante en el humor, ansiedad, sueño, dolor, conducta alimentaria, sexual y un control hormonal hipotalámico. Ésta además regula las funciones neuroendócrinas y las funciones cognitivas.⁽²²⁾

La liberación del factor estimulante de plaquetas por parte de los mastocitos induce la liberación de 5-HT por parte de las plaquetas, la cual es activadora de los receptores 5-HT_{1a} que provocan hiperalgesia y por tanto potencian el dolor por otros mecanismos actuando a través de un segundo mensajero.⁽²³⁾

2.6.4.- La histamina es una molécula químicamente como una amina, involucrada en reacciones inmunes locales. También regula funciones normales en el estómago y actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso central.

Las neuronas que sintetizan y liberan histamina son las del núcleo tuberomamilar y el núcleo posterior del hipotálamo. También los mastocitos y las células del endotelio vascular sintetizan y almacenan histamina.

Se ha comprobado que la histamina interacciona con la acetilcolina, opiáceos, GABA, etc. La histamina incrementa la excitabilidad de las neuronas del sistema nervioso central, y hay funciones vegetativas en las cuales quizás también juegue un papel importante (control de la presión sanguínea, regulación de glucosa y

lípidos, la regulación del consumo de líquidos, temperatura corporal y secreción de hormona antidiurética, así como la percepción del dolor.⁽²⁴⁾

Varios neuropéptidos y aminoácidos funcionan como neurotransmisores de las neuronas aferentes en relación con el dolor. La mayor parte, si no todas las neuronas, contiene más de un neurotransmisor que es liberado de modo simultáneo.

Los más importantes de estos péptidos son la sustancia P (sP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (GCRP).

2.6.5.- La sustancia P es un péptido con 11 aminoácidos que es sintetizado y liberado por neuronas de primer orden, tanto en la periferia como en el cuerno posterior y que facilita la transmisión en las vías del dolor a través de la activación del receptor NK-1. La sustancia P sensibiliza a los nociceptores, libera histamina de los gránulos de las células cebadas y serotonina (5-HT) de las plaquetas, al tiempo que es un potente vasodilatador y quimiotáctico para los leucocitos.⁽²⁵⁾

2.6.6.- El péptido relacionado con el gen de la calcitonina este se encuentra distribuido en las terminaciones nerviosas intestinales y perivasculares y en el sistema nervioso central. Posee un potente efecto vasodilatador, incrementa la quimiotaxis de neutrófilos, eosinófilos y linfocitos, disminuye las funciones de los macrófagos, El aumento de receptores en el asta dorsal es un signo de hipersensibilidad por denervación que indica el papel del péptido relacionado con el gen de la calcitonina como un neurotransmisor proalgésico de nociceptores aferentes primarios.⁽²⁶⁾

Las citocinas por ejemplo son proteínas producidas principalmente por células linfomonocitarias que intervienen en la regulación de los procesos inflamatorios, por lo que se han estudiado principalmente en relación con el dolor de tipo inflamatorio. Se sabe que las citocinas proinflamatorias, como los factores de

necrosis tumoral (TNF α) y las interleucinas IL1 β , IL6 e IL8, aumentan la actividad de las vías nociceptivas. Además, estas sustancias pueden causar sensibilización indirecta por la liberación de otras citocinas y mediadores de hiperalgesia como el glutamato o la ciclooxigenasa tipo 2 (COX2).

Las citocinas antiinflamatorias IL4, IL10 e IL13 son liberadas también durante la inflamación y pueden inhibir la liberación de las citocinas proinflamatorias y disminuir la expresión de la ciclooxigenasa tipo 2 (COX2).

2.6.7.- El factor de necrosis tumoral, (TNF), es una sustancia química del grupo de las citoquinas que es liberada por células del sistema inmune.

El TNF α está relacionado con los glóbulos blancos de la sangre, el endotelio y otros tejidos en el transcurso de distintas agresiones celulares como por ejemplo las infecciones. Su estimulación está relacionada con otros mediadores celulares como la interleucina 1 y endotoxinas bacterianas. El TNF ejerce distintas funciones en diferentes órganos, como la activación de la producción de otros mediadores como las interleucinas 1 a la 6.

La liberación de TNF- α produce activación local del endotelio vascular, liberación de óxido nítrico con vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, que conduce al reclutamiento de las células inflamatorias, inmunoglobulinas y complemento, provocando la activación de los linfocitos T y B. También aumenta la activación y adhesión plaquetaria y, probablemente, la oclusión vascular sea la causa de la necrosis tumoral, de donde proviene su nombre. Las funciones del TNF se deben a su unión a 2 receptores celulares diferentes que se localizan en diferentes células como neutrófilos, células endoteliales y fibroblastos. Además estos receptores se encuentran en estado solubles en el suero y en el líquido sinovial. Aunque localmente los efectos del TNF- α son beneficiosos, cuando el TNF actúa por todo el organismo sus efectos son desastrosos provocando síndromes como el shock séptico y la coagulación intravascular diseminada.⁽²⁷⁾

2.6.8.- Las interleucinas son un conjunto de citocinas (proteínas que actúan como mensajeros químicos a corta distancia) que son sintetizadas principalmente por los leucocitos, aunque en algún caso también pueden intervenir células endoteliales o del estroma del timo o de la médula ósea. Su principal función es regular los eventos que atañen a las funciones de estas poblaciones de células del sistema inmune, como la activación, diferenciación o proliferación, la secreción de anticuerpos, la quimiotaxis, regulación de otras citocinas y factores, entre otras. Han sido descritas distintas alteraciones de ellas en enfermedades raras, en enfermedades autoinmunes o en inmunodeficiencias.⁽²⁸⁾

La *interleucina-1* (o interleuquina 1) es una citocina producida por múltiples estirpes celulares, principalmente por macrófagos activados, monocitos y células dendríticas en respuesta al factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Se produce en grandes cantidades como respuesta a infecciones o cualquier tipo de lesión o estrés. Es un mediador clave en la respuesta inflamatoria ocasionando fiebre, neutrofilia y producción de proteínas de fase aguda.

Entre sus funciones principales están:

- Efectos proinflamatorios producto de la liberación de histamina por mastocitos, causando vasodilatación y los signos de inflamación localizada.
- Tiene actividad quimotáctica sobre los granulocitos.
- Es un pirógeno causando fiebre por liberación de prostaglandinas.
- Junto con IL-6 causa elevación de las proteínas hepáticas de fase aguda (por ej., fibrinógeno y proteína C reactiva).
- Actúa sobre el sistema nervioso central produciendo sueño y anorexia durante procesos infecciosos por el efecto del óxido nítrico. Ese mismo efecto inhibe la contracción de la musculatura lisa de las arterias y del músculo cardíaco.(Cabe decir que el óxido nítrico es un mediador soluble de las inflamaciones, en estas produce vasodilatación)
- Estimula la liberación de hormonas de la hipófisis.
- Incrementa el número de células precursoras de la médula ósea.

- Promueve la expresión de los genes que la producen, así como de la síntesis de las prostaglandinas, leucotrienos, interleucina-8 y de ciertos protooncogenes como c-fos y c-jun.⁽²⁹⁾

La *Interleucina-6* es una glucoproteína segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Localizado en el cromosoma, su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF α . Es una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria.

Es un pirógeno endógeno que estimula en la hipófisis la producción de ACTH. Interviene en la producción de inmunoglobulinas, en la diferenciación de linfocitos B, activa a los linfocitos T citotóxicos, células plasmáticas, modula la hematopoyesis y es la responsable, junto con la IL-1, de la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado, en especial de fibrinógeno.⁽³⁰⁾

2.6.9.- La noradrenalina (llamada norepinefrina cuando es sintética) es una catecolamina con doble función como hormona y neurotransmisor. La noradrenalina se sintetiza a partir de la dopamina mediante la dopamina β -hidroxilasa. Se libera desde la médula suprarrenal a la sangre como una hormona, y es también un neurotransmisor en el sistema nervioso central y el sistema nervioso simpático, donde se libera a partir de las neuronas noradrenérgicas. Las acciones de la noradrenalina se llevan a cabo a través de la unión a receptores adrenérgicos.⁽³¹⁾

La noradrenalina puede ser liberada por un gran número de estímulos que incluyen al glutamato, óxido nítrico, bradicinina, prostaglandinas, serotonina, citocinas, neuropéptidos y la propia amina.

Bajo condiciones de inflamación y dolor, la liberación de noradrenalina por el sistema simpático tiene una participación importante en la modulación del dolor. Aunque altas concentraciones de noradrenalina no excitan a las fibras aferentes nociceptivas, hay evidencia funcional de que la noradrenalina activa directa e

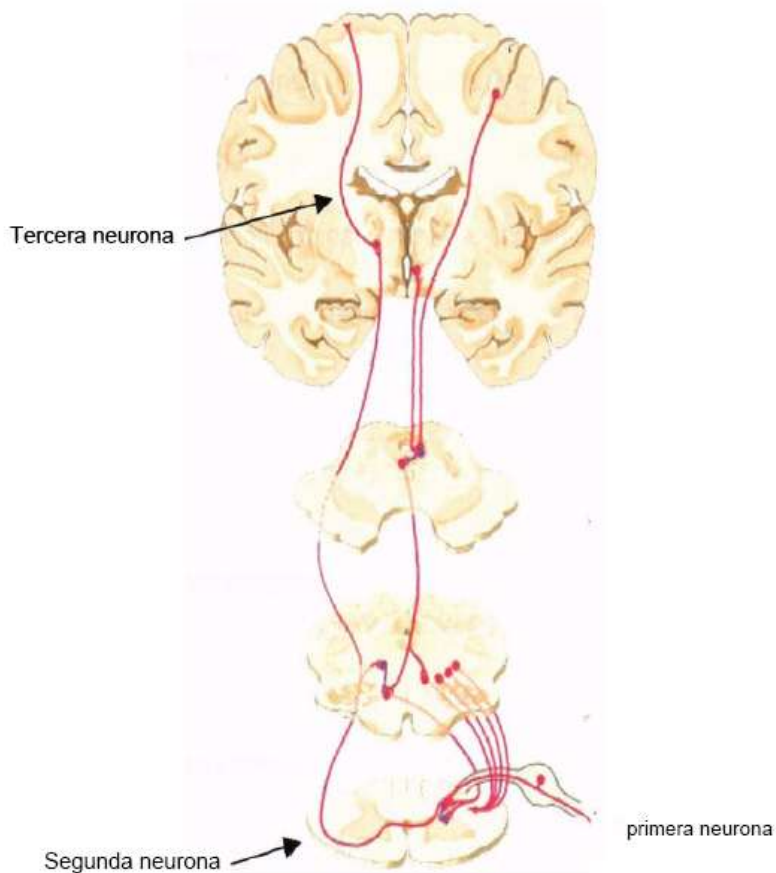
indirectamente la actividad de las fibras aferentes nociceptivas de piel, músculo y articulaciones bajo condiciones de inflamación.⁽³²⁾

2.6.10.- El óxido nítrico es un radical libre que actúa como mensajero en un gran número de sistemas biológicos y está involucrado en los procesos de transmisión nociceptiva periférica y central. El papel del óxido nítrico a nivel periférico no está completamente establecido y probablemente favorece la transmisión nociceptiva durante procesos inflamatorios. Sin embargo en el sistema nervioso central el óxido nítrico modula la liberación de diversos neurotransmisores como GABA, serotonina, acetilcolina y noradrenalina, además de participar en procesos de plasticidad y sensibilización neuronales.⁽³³⁾

2.7.- Vías del dolor

El componente fisiológico del dolor se denomina nocicepción que corresponde al proceso de transducción, transmisión y modulación de las señales nerviosas que se generan en respuesta a un estímulo nocivo y que son enviadas al sistema nervioso central (SNC). Este proceso resulta en la percepción consciente del dolor.

La manera más simple de esquematizar este sistema es graficarlo como una cadena de tres neuronas. Comienza el esquema con una neurona de primer orden ubicada en la periferia y proyecta su terminal a la médula espinal. Una neurona de segundo orden asciende en el trayecto medular y se asocia con una neurona de tercer orden que se proyecta a la corteza cerebral.



Al interior del asta dorsal de la médula la transmisión de información nociceptiva entre neuronas ocurre mediante señales químicas mediadas por aminoácidos y neuropéptidos excitatorios e inhibitorios, los cuales son producidos, almacenados y liberados en las terminales de aferencias primarias, interneuronas del asta dorsal y terminales de fibras descendentes del sistema supraespinal. Los agentes en los terminales centrales de aferencias primarias incluyen aminoácidos como glutamato y aspartato, los cuales excitan terminales nerviosos de grandes fibras mielínicas, además estas terminales primarias son capaces de liberar sustancias consideradas como neuromoduladores, entre los que se pueden mencionar la somatostatina, péptido vasoactivo intestinal, colecistoquinina, ocitocina, galanina y angiotensina II.

En las neuronas propias del asta dorsal de la médula espinal se han encontrado neuroquímicos excitatorios de nociceptores, tales como sustancia P y neurotensina, como también algunas sustancias inhibitorias de nociceptores, como encefalinas y otras endorfinas, somatostatina, GABA y muchos otros.

Las segundas neuronas propias del asta dorsal dan origen a tres haces ascendentes contralaterales: el neoespinotalámico y paleoespinotalámico que conforman la vía del *haz espinotalámico*, el *haz espinoreticular* y el *haz espinomesencefálico*.

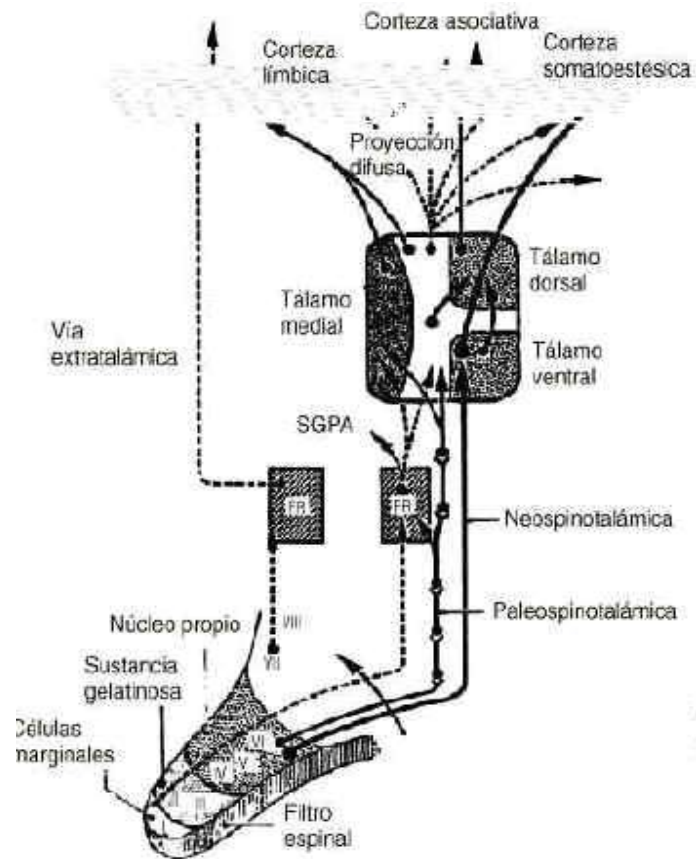
2.7.1.- Haz espinotalámico, en esta existen dos vías para la transmisión del dolor al sistema nervioso central:

1. Vía del dolor agudo
2. Vía del dolor crónico

Las señales del *dolor agudo* se transmiten por nervios periféricos hasta la médula espinal por medio de fibras pequeñas tipo Ad a velocidad de 6-30 m/s. El dolor crónico se transmite por fibras tipo C a velocidad de 0,5-2 m/s. Debido a este doble sistema de innervación dolorosa, el comienzo súbito de un estímulo doloroso da lugar a una *sensación de dolor doble*: un dolor agudo, seguido, más o menos un segundo después, de un dolor lento y ardiente.

Las fibras Ad y C entran en la médula espinal y siguen dos rutas diferentes hacia el cerebro:

- Vía neoespinotalámico (dolor agudo)
- Vía paleoespinotalámico (dolor crónico)



2.7.1.1.- Vía neoespinalámica

La vía neoespinalámica es la responsable del aspecto sensorial-discriminativo del dolor, tal como la percepción de la cualidad del dolor (ardor, quemazón, punzante, etc.) y de su localización, intensidad y duración. El sistema neoespinalámico está constituido por todas las fibras que terminan en el núcleo ventral posterior del tálamo.

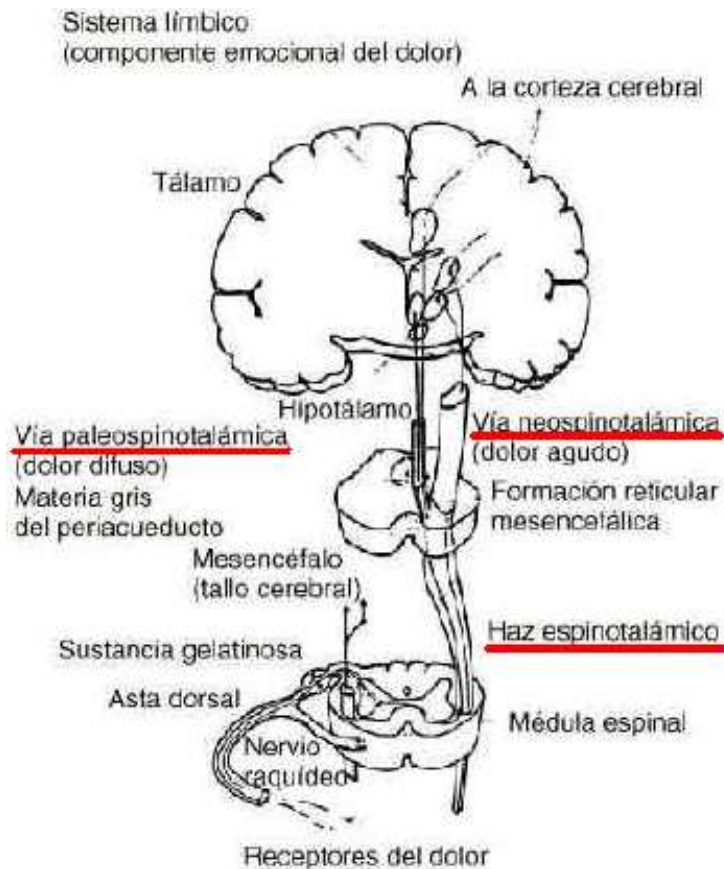
Como su nombre lo indica es de desarrollo filogenético reciente, se origina mayoritariamente de neuronas ubicadas en la lámina I y V de la médula espinal. Sus fibras cruzan la línea media, ascienden por el cuadrante anterolateral y sin interrupción sináptica se proyectan al tálamo contralateral, donde sinaptan con células de los núcleos ventro basales (ventroposterolateral y ventroposteromedial). Es aquí donde sinaptan con neuronas que se proyectan a zonas específicas de la

corteza parietal o somatosensorial, cuya función es la de entregar *ubicación topográfica al dolor*. Constituye el 30% de todas las fibras del tracto espinotalámico, son fibras mielínicas de conducción rápida, oligosinápticas, que transmiten información espacial y temporal discriminativa del estímulo doloroso.^(15,34)

2.7.1.2.- Vía paleoespinotalámico

La vía paleoespinotalámico está relacionada con el aspecto emocional-afectivo del dolor que origina la naturaleza desagradable propia del dolor. Como ejemplo de este tipo de respuestas puede mencionarse la reacción de defensa, de huida, excitación, depresión, ansiedad, cambios de la tensión arterial y de la frecuencia respiratoria, dilatación de pupilas, entre otras. El sistema paleoespinotalámico está formado por todas las fibras que terminan en los núcleos intralaminares del tálamo y en estructuras del sistema límbico (hipotálamo, amígdalas cerebrales, globo pálido ventral, núcleo estriado ventral).

Se proyecta en forma bilateral a los núcleos inespecíficos del tálamo: núcleos parafascicular, reticular, parte del centro mediano y la porción media magno celular del geniculado medio. Desde donde sinapta con la tercera neurona que lleva la información a zonas frontales de la corteza, para efectuar la *evaluación cualitativa del dolor*.^(15, 35)



Existe un tercer haz el *espinoreticulotalámico*, este hace sinapsis con la formación reticular a diferentes niveles: bulbo, protuberancia, zona mesencefálica y sustancia gris periacueductal y de allí en forma bilateral hacia los núcleos inespecíficos del tálamo, entre ellos el núcleo parafascicular, parte del centromedial y en forma especial el núcleo ventrolateral anterior. La proyección cortical de la tercera neurona es hacia la corteza inespecífica. A este haz se le atribuye mayor importancia en relación al *componente afectivo del dolor*.^(15, 35)

2.7.2.- El haz espinoreticular, corresponde a la comunicación más directa entre la médula espinal y la formación reticular. La formación reticular desempeña un papel importante en los mecanismos nociceptivos, siendo sus principales funciones: desencadenar los mecanismos de alerta, contribuir a la actividad neuronal de los aspectos motivacionales y afectivos del dolor y participar en

reflejos somáticos y autonómicos motores. Hace sinapsis con la formación reticular a diferentes niveles: bulbo, protuberancia y zona mesencefálica, tiene que ver con las respuestas autonómicas reflejas y el componente afectivo-motivacional de la respuesta dolorosa.⁽³⁵⁾

2.7.3.- El haz espinomesencefálico asciende contralateralmente en un 60 a un 75% de sus fibras, junto a los tractos anteriores, para conectarse con el mesencefalo mediante la sustancia gris periacueductal, núcleos cuneiformes y parabraquiales, por esto los impulsos que ascienden por esta vía podrían desencadenar impulsos inhibitorios descendentes que resulten en analgesia. Dado que del mesencéfalo se proyectan fibras al tálamo medial, ventrobasal y al sistema límbico, es posible que algunas neuronas de este tracto estén relacionadas con el componente discriminativo del dolor y otras que provoquen reflejos autonómicos y respuestas afectivo-motivacionales.⁽³⁴⁾

2.8.- Vía aferente del dolor.

El dolor comienza en la terminaciones sensitivas libres y en los receptores nociceptivos cuya estimulación por presión, temperatura, cambios químicos en el tejido lesionado activa fibras amielínicas (fibras C) y mielínicas finas (fibras A delta). Los receptores que transmiten estímulos dolorosos se conocen como nociceptores. Se caracterizan por un umbral alto para la activación y codifican la intensidad de la estimulación, al aumentar la frecuencia de descarga de una manera graduada. La mayor parte de los nociceptores corresponden a terminaciones nerviosas libres que detectan calor, daño tisular mecánico y químico. Se describen varios tipos: 1) mecano nociceptores que responden al pellizco o piquete de alfiler; 2) nociceptores silenciosos que sólo responden a la presencia de inflamación, y 3) nociceptores polimodales mecanotérmicos, son los más numerosos y responden a presión excesiva, extremos térmicos (>42°C y

menos de 18°C) y halógenos. Éstos incluyen bradicininas, histamina, serotonina, H⁺, K⁺, algunas prostaglandinas y ATP.

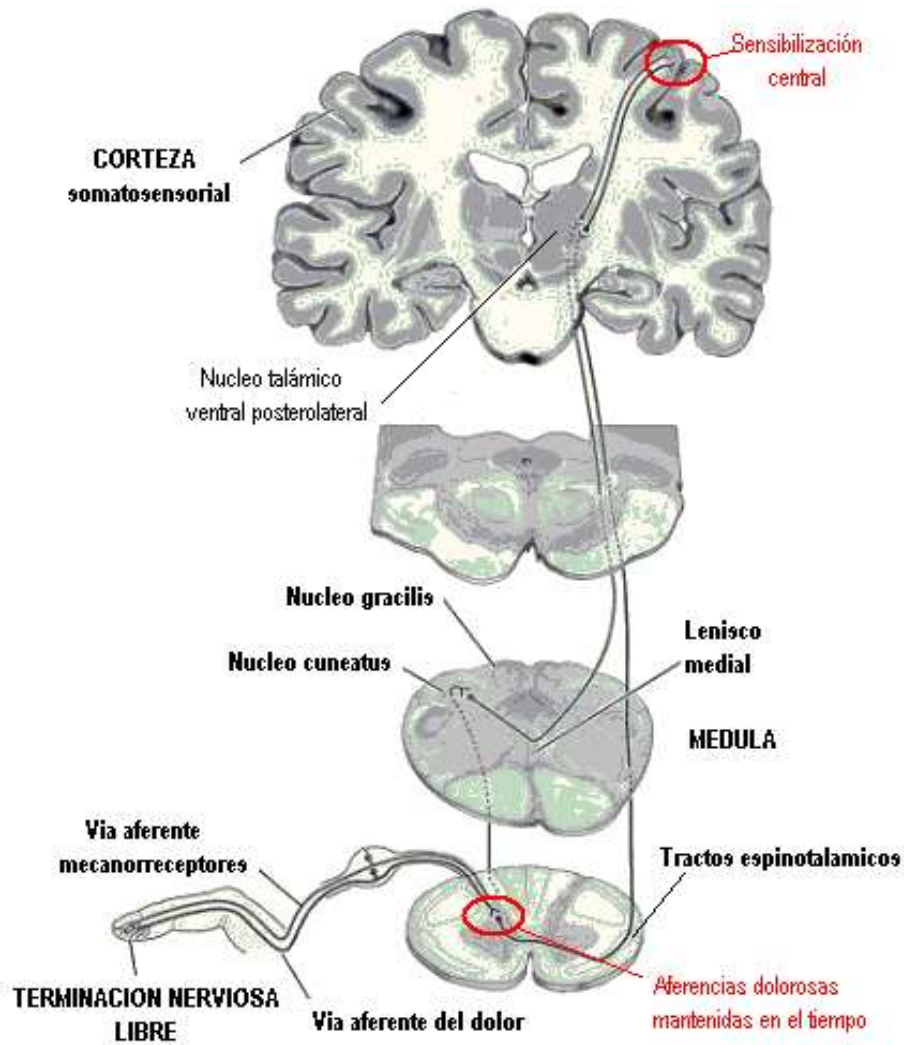
El primer efecto de un traumatismo sobre la zona lesionada es la liberación de sustancias pro-inflamatorias, las prostaglandinas. Por otra parte, las células inflamatorias, como los mastocitos, macrófagos y polimorfonucleares, liberan citoquinas que sensibilizan los nociceptores y refuerzan la despolarización de las fibras C. Es lo que se conoce como sensibilización periférica. El proceso inflamatorio resultante se caracteriza por vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y la hiperalgesia, un estado funcional alterado del sistema nervioso en el cual la sensibilización de los nociceptores disminuye el umbral del dolor. Estos procesos de sensibilización son asociados con cambios en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal.

La hiperalgesia primaria y secundaria ocurren, donde la primaria se refiere a la sensibilización dentro del área injuriada, mientras que la secundaria se refiere a la sensibilización del tejido adyacente injuriado .

El mensaje doloroso es transmitido centralmente por las fibras aferentes amielínicas C y las mielínicas A-delta que terminan en neuronas localizadas en la lámina I,II (sustancia gelatinosa), y cuerno dorsal de la médula espinal.

En la región pre-sináptica algunos neuromedadores contribuyen a la despolarización de las neuronas de la médula espinal y transmisión de la información, permitiendo la integración del dolor a nivel central, fenómeno conocido como sensibilización central.

El impulso doloroso continúa hasta los centros superiores, a través de dos tipos de tractos, uno de conducción conocido como haz espinotalámico lateral, responsable del epicrítico y discriminativo que llega al núcleo ventroposterolateral del tálamo, alcanzando desde aquí la corteza cerebral; y el otro es reticular con múltiples sinapsis en la protuberancia, el sistema reticular, el tallo y los núcleos mediales talámicos, desde donde alcanza la corteza cerebral.⁽³⁶⁾

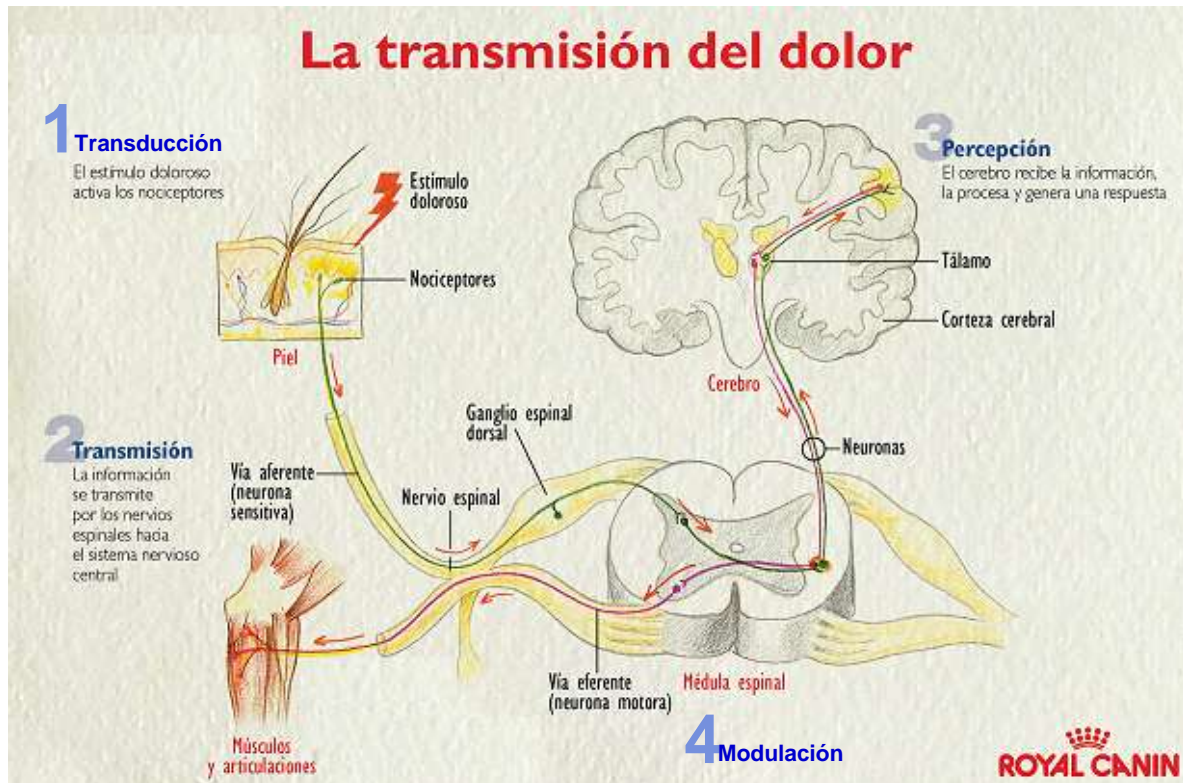


2.9.- Vía eferente del dolor

Son las encargadas del procesamiento de la percepción dolorosa y requiere de centros superiores de la corteza cerebral, estos centros corresponden al tálamo, corteza sensitiva primaria, corteza sensitiva secundaria, corteza cingulada anterior, ínsula, corteza prefrontal y núcleo lentiforme.

Las vías descendentes forman parte de los mecanismos endógenos de inhibición del dolor. A nivel del mesencéfalo son particularmente activas las áreas de la sustancia gris periacueductal. Esta estructura se proyecta en forma descendente a los núcleos bulbares, como el núcleo magnus del rafe y estos emiten finalmente sus axones hacia el asta posterior de la médula espinal.

Dicho sistema utiliza una serie de transmisores químicos, que incluyen serotonina y opiáceos endógenos (encefalinas y endorfinas) que interactúan con receptores localizados en tálamo, sustancia reticular y asta posterior bloqueando la transmisión dolorosa.(34,35,37)



Este fenómeno involucra muchos mediadores químicos y sistemas receptores, y puede incrementar la experiencia dolorosa cualitativamente, cuantitativamente, temporalmente y espacialmente.

La complejidad y plasticidad del sistema nociceptivo puede generar dificultades en el manejo clínico del dolor. Entendiendo la estructura y señales químicas asociadas con este sistema puede mejorar el uso de los analgésicos existentes y mejorar estrategias para el desarrollo de nuevas y más específicas drogas contra el dolor.

2.10.- Modulación y control del dolor

Desde hace cuarenta años se conoce la posibilidad de controlar el ingreso de estímulos nociceptivos desde las estructuras centrales. La estimulación eléctrica de la zona periacueductal o del núcleo del rafe bulbar, ricos en receptores morfínicos, provoca analgesia sin alteración motora, probablemente a través de una vía inhibitoria descendente, el fascículo dorsolateral. Experimentalmente se puede obtener analgesia con microinyecciones de morfina en estas zonas.

Estas vías inhibitorias descendentes también pueden ser estimuladas por el dolor y el estrés y provocar alguna modulación a nivel medular. Es necesario dejar en claro que existen sistemas inhibidores descendentes mediados por opioides y también por otros mediadores, entre los que destacan dos sistemas: uno mediado por noradrenalina y otro por serotonina.⁽³⁸⁾

En el asta dorsal del cordón espinal, la información nociceptiva (señal de dolor) proveniente de las vísceras, piel y otros órganos está sujeta a un extenso procesamiento por una diversidad de mecanismos, ya sea para reforzar, o bien para inhibir, su traslado a los centros más altos. En este respecto, una red de vías descendentes que se proyectan desde las estructuras cerebrales al asta dorsal juegan un papel complejo y crucial. Las vías centrífugas específicas pueden suprimir (inhibición descendente) o potenciar (facilitación descendente) el pasaje de mensajes nociceptivos al cerebro.⁽³⁹⁾ En la médula rostral ventromedial, dos tipos de neuronas, células-on y células-off, han sido identificadas como neuronas moduladoras del dolor.

Las células-on se caracterizan por un súbito aumento de su descarga inmediatamente antes de la iniciación de la respuesta nocifensiva, y las células-off, por el contrario, exhiben una pausa en su actividad justo previo a esta respuesta. Mientras las células-off son usualmente asociadas con la inhibición de la conducta nocifensiva, la actividad de las células-on está correlacionada con una facilitación de esta conducta.⁽⁴⁰⁾

La excitación y la inhibición de las neuronas del asta dorsal pueden ser producidas por estimulación del funículo dorsolateral del cordón espinal, núcleo rafe magnus y

el núcleo gigantocelular reticular. Las neuronas de la médula rostral ventromedial pueden ejercer un control bidireccional de la nocicepción a través de vías descendentes serotoninérgicas y noradrenérgicas. Sumado a esto, estimulación aferente vagal produce facilitación e inhibición de la nocicepción y los relevos neurales, incluidos sitios dentro de la médula rostral ventromedial.⁽⁴¹⁾

Las endorfinas, un grupo de sustancias endógenas denominadas así por su acción semejante a la de la morfina, constituyen otro de los sistemas de control y modulación endógena del dolor. Las encefalinas, que probablemente actúan como neurotransmisores, se encuentran especialmente en zonas de alta concentración de receptores morfínicos. La B-endorfina, un polipéptido de mayor tamaño, también tiene una acción agonista opioide intensa; se encuentra en hipófisis, hipotálamo y en tejidos periféricos, pero por degradarse más lentamente y tener la propiedad de actuar a distancia, es más bien considerado un agente hormonal.

La teoría de **Melzack y Wall** o teoría de la puerta de entrada, enfatiza el hecho que la percepción de la sensación dolorosa no sólo depende de la estimulación periférica y de la transmisión, sino que de la modulación medular y central. Su formulación ha estimulado el estudio de muchas drogas y técnicas analgésicas. La estimulación eléctrica transcutánea (TENS) y la estimulación eléctrica intrarraquídea, se basan en el hecho de que todas las fibras nerviosas aferentes tienen la capacidad de influenciar otros impulsos aferentes, principalmente a través de una inhibición presináptica. Estimulando un nervio mixto con impulsos no dolorosos, las primeras fibras en responder son las de mayor diámetro, y estas descargas a nivel medular serían capaces de inhibir la transmisión cefálica de los impulsos nociceptivos.⁽⁴⁰⁾

2.11.- Aspectos terapéuticos del dolor

La analgesia, definida como ausencia de dolor en respuesta a una estimulación la cual normalmente habría sido dolorosa, se puede producir desde el punto de vista farmacológico en 3 niveles distintos:

1. A nivel de la conducción del estímulo doloroso:

Anestésicos locales: fármacos que interrumpen la transmisión del impulso nervioso en forma reversible, con un período de acción de 2-16 horas. Ej.: lidocaína y procaína.

Alcoholes y fenoles: sustancias que interrumpen la transmisión del impulso nervioso en forma prolongada, su período de acción es de 3 o más meses.

2. A nivel central: mediante analgésicos que actúan a nivel del neuroeje, como son los opioides. Actualmente estos fármacos son los más efectivos para la inhibición del dolor, pero su gran defecto son las reacciones adversas.

3. A nivel periférico: representados por los analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), que corresponden a fármacos que pueden ejercer un efecto ya sea anti-inflamatorio, analgésico y /o antipirético. Varias drogas inducen analgesia o antinocicepción por interferencia con las vías neuronales involucradas en la recepción y la transmisión desde la periferia hasta los más altos centros en el SNC.⁽¹⁵⁾

Varios receptores, incluyendo a α -adrenoreceptores, subtipos de receptores de serotonina: 5-HT-1, 5-HT2 y 5-HT3, receptores muscarínicos, receptores nicotínicos, son expresados pre y postsinápticamente en neuronas en los niveles espinal y supraespinal, y pueden modular la información nociceptiva.

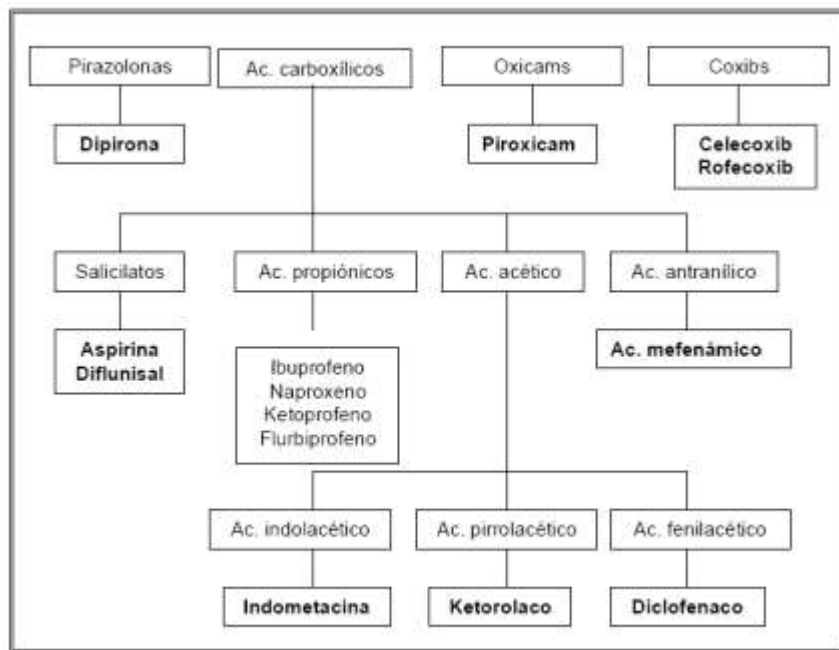
Existe una gran variedad de agentes capaces de producir un poderoso y selectivo efecto en la inhibición de la neurotransmisión dolorosa, tanto a nivel preclínico, en animales, como a nivel clínico, en el ser humano. Así, se pueden mencionar los fármacos α -adrenérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos, nitridérgicos, antidepresivos, antiepilépticos, anestésicos locales, cannabinoides, anti-inflamatorios no esteroideos, opioides.^(38, 42)

2.12.- Antecedentes de los analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos

En base o todo lo antes mencionado se dio a la par la evolución o desarrollo de sustancias capaces de manejar la sensación dolorosa, desde la época de la

medicina filosófica griega hasta la mitad del siglo XIX, el descubrimiento de agentes medicinales fue catalogado como un arte empírico, donde se combinaron folklor y guías mitológicas para la utilización de productos vegetales y minerales que constituían la magra farmacopea.

En el 1500 a. C. se utilizaban hojas de Arrayán; Hipócrates (460 - 377 a. C.) usó por primera vez corteza de sauce, Celso en el año 30 a. C. describió los signos de la inflamación y también utilizó corteza de sauce para mitigarlos. En 1761 el reverendo Edmund Stone escribió a la Royal Society Británica sus observaciones en pacientes febriles tratados con pociones de corteza de sauce. El ingrediente activo de la corteza del tronco de sauce es un glucósido amargo llamado salicina, aislado por primera vez en forma pura por Leroux en 1829 y quien también describió su efecto antipirético, podemos mencionar que desde la utilización del “acido acetil salicílico en 1899, se dio el inicio al descubrimiento de los antiinflamatorios no esteroideos. Con base a los salicilatos, hoy se cuenta con fármacos para el dolor, con estructuras químicas diferentes pero mecanismos de acción similares, como el paracetamol, ketorolaco trometamina e Ibuprofeno estos últimos derivados del acido propiónico.^(9, 43)



Clasificación de los AINEs de acuerdo a su estructura química.

2.13.- Escala analgésica de la OMS

Para llevar a cabo el tratamiento podemos seguir los *escalones terapéuticos de la OMS*.

Primer Escalón Terapéutico

Analgésicos no opiáceos como AAS, paracetamol o AINES con medicación coadyuvante para dolores de características leves-moderados y con techo terapéutico.

- AAS (Aspirina)
- AINES (Voltaren)
- Paracetamol (Efferalgan)
- Dipironas (Nolotil)

Segundo Escalón Terapéutico

Dolor moderado que no responde a los anteriores analgésicos y lo que se hace es añadir fármacos opioides débiles que interactúan con receptores opiáceos endógenos del SNC. Poco potencial de adicción y ante sobre dosificación utilizar naloxona.

- Codeína (Codeisan)
- Dihidrocodeína (Contugesic)
- Dextropropoxifeno (Darvón)
- Tramadol (Adolonta)
- Dextropropoxifeno (Deprancol)

Tercer Escalón Terapéutico

Constituyen este grupo de fármaco opiáceos muy potentes donde el prototipo es la morfina.

- Morfina
- Meperidina (Dolantina)
- Fentanilo (Fentanest, Durogesic)

Fármacos Coadyuvantes

Tiene como finalidad ayudar a controlar el dolor y mejorar otros síntomas que aparecen en los enfermos con cáncer y dolor como son la ansiedad, la depresión y el insomnio.

- Ansiolítico tipo diacepán (Valium) y antidepresivos como amitriptilina (Tryptizol) mejoran notablemente estos 3 síntomas.
- Los anticonvulsionantes tipo carbamacepina (Tegretol) asociados a amitriptilina (Tryptizol) son útiles en el dolor neuropático.
- Los corticoides por su acción antiedema son útiles en dolor causado por compresión nerviosa y en tumores intracraneales, de cara, cuello o pelvis.
- Neurolépticos como haloperidol (Haloperidol) o clorpromacina (Largactyl)

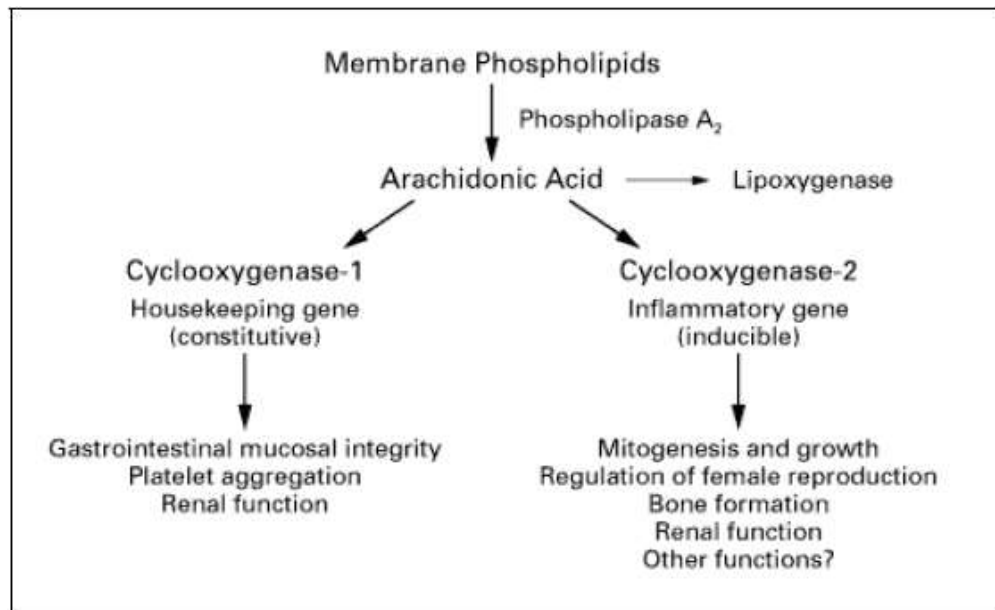


2.14.- Mecanismo de acción de los analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos

El empleo de antiinflamatorios no esteroideos para el manejo del dolor está indicado cuando se presenta en intensidades leves a moderadas, pero sus efectos indeseables como úlceras, intolerancia gastrointestinal, bloque de la agregación plaquetaria,^(9,43,44) entre otras han promovido el descubrimiento de nuevas moléculas más selectivas en la inhibición de la ciclooxigenasa 2 como nimesulide, celecoxib y rofecoxib.

La mayoría de AINEs empleados actualmente actúan por inhibición de la Ciclooxygenasa (Cox), enzima responsable de la síntesis de prostaglandinas que actúan como mediadores de la respuesta inflamatoria pero también en procesos de protección de la mucosa gástrica.

A principios de los años 90s se descubrió la existencia de dos isoenzimas, Cox 1 que se encuentra en la mayoría de los tejidos en condiciones normales (tracto gastrointestinal, riñones, plaquetas y otros tejidos), y cuyo principal papel es la regulación de la actividad celular. En contraste, la Cox 2 es inducida rápidamente por el propio proceso en el lugar del daño celular, para mediar en la respuesta inflamatoria. También se encuentra en algún grado (baja actividad) en condiciones normales en el riñón, cerebro y otros tejidos.⁽⁴⁴⁾

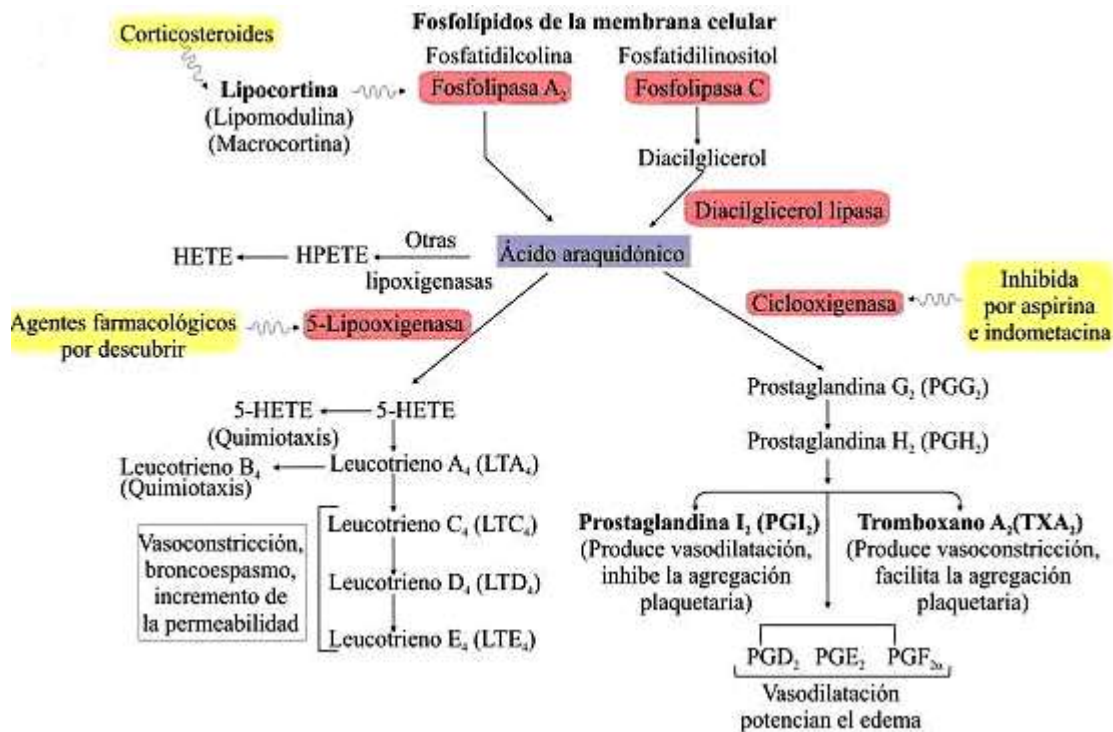


Funcionalidad de las isoenzimas de la COX, fisiológica e inducible
N Engl J Med 1999;340:1888-1899

El Dr. Simmons pudo establecer que las PGs producto de la acción de la COX-2 eran responsables de la fiebre, el dolor y la inflamación, así como las PGs producto de la acción de la COX-1 eran protectoras gástricas por su acción en este medio ácido y participan en el inicio de la agregación plaquetaria.

En 2002 Simmons y colaboradores, de la Universidad Brigham Young de Estados Unidos identificaron una nueva isoforma de ciclooxigenasa la cual fue denominada ciclooxigenasa-3. Esta deriva del gen que codifica la ciclooxigenasa-1, pero es estructural y funcionalmente distinta. Se estableció que su papel es a nivel de la producción de la fiebre, el dolor a nivel central y no a nivel de la inflamación. Al evaluar los medicamentos que producen inhibición farmacológica se identificó al

acetaminofèn como el más selectivo hacia ella y secundario a estos hallazgos luego de casi 60 años se esclareció el mecanismo de acción de este medicamento.⁽⁴⁵⁾ Existe evidencia clara de que hay más isoenzimas Cox e inclusive existe la posibilidad de que el acetaminofèn, trabaja principalmente sobre esta vía, al ser un producto que posee excelente actividad analgésica y antipirética pero una muy pobre actividad antiinflamatoria.⁽⁴⁶⁾



2.15.- Funciones de los analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos

Antipirético (a):

La fiebre puede ser el resultado de un estado infeccioso o la secuela de un daño tisular, en ambos casos aumenta la formación de citoquinas tales como IL-1β, IL-6, TNFalfa, interferones alfa y beta, estimulando la síntesis de PGE2 en los órganos circumventriculares y cerca del área preóptica hipotalámica, que a su vez, mediante el aumento del AMP cíclico, obliga al hipotálamo a incrementar la temperatura corporal aumentando la generación de calor y disminuyendo la

perdida del mismo. Los AINEs suprimen esta respuesta al inhibir la síntesis de PGE₂.⁽⁴⁷⁾

Anti-inflamatorio (a):

Todos los AINEs tienen propiedades anti-inflamatorias, antipiréticas y analgésicas mediadas por la inhibición de distintos pasos en la cascada del ácido araquidónico, particularmente en la vía de las ciclooxigenasas.⁽⁴⁸⁾

Analgésico (a):

Los AINEs frecuentemente son clasificados como analgésicos débiles, pero esta clasificación no es del todo correcta. Es importante considerar el tipo de dolor tanto como su intensidad para poder evaluar su eficacia analgésica. Esto queda demostrado, en algunos casos de dolor post operatorio donde los AINEs pueden ser superiores a los analgésicos opioides.⁽⁴⁹⁾

Antiagregante plaquetario:

Entre las drogas antiplaquetarias, las más ampliamente estudiadas son las capaces de inhibir las COXs. Un grupo de ellas, dentro de las cuales se encuentra la aspirina y otros AINEs como la indometacina, sulfinpirazona e ibuprofeno, inhiben la COX plaquetaria; siendo la aspirina la única capaz de realizar esta función de manera irreversible, con lo cual el efecto antiplaquetario de una sola dosis de esta droga puede persistir durante 5 a 7 días, que es el tiempo de vida plaquetario.⁽⁴⁸⁾

Conocido es ya el uso de dosis bajas de aspirina para la profilaxis de fenómenos tromboembólicos coronarios y cerebrovasculares. Estos beneficios terapéuticos se obtienen al favorecer el balance hacia la formación de prostanglandinas en lugar de tromboxano, pues la formación de este último se ve disminuida mediante el bloqueo irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria.⁽¹⁵⁾

Antitumorigénesis:

Estudios epidemiológicos han establecido un fuerte vínculo entre la ingestión crónica de aspirina y un reducido riesgo a desarrollar cáncer de colon. Hoy se cree también que los tumores gástricos y mamarios son susceptibles de ser tratados con inhibidores selectivos COX-2, dado que se han demostrado altos niveles de proteína COX-2 en dichos tumores a diferencia de los tejidos circundantes.⁽⁴⁹⁾

Labor de parto:

Los AINEs retardan el parto prematuro al inhibir la síntesis de prostaglandinas. Un ejemplo de parto prematuro es el que se produce por infección uterina, donde la liberación de factores endógenos incrementa la síntesis de prostaglandinas mediante una "up – regulation" de la COX-2, desencadenando las contracciones. De esta manera bloqueadores COX-2 selectivos pueden ser usados para retardar el parto sin los efectos colaterales de los AINEs tradicionales no selectivos.⁽⁴⁹⁾

Enfermedad de Alzheimer:

La enfermedad de Alzheimer está caracterizada por depósitos cerebrales de péptidos β – amiloideos, que son rodeados de células inflamatorias. Estudios epidemiológicos han mostrado que el uso prolongado de drogas antiinflamatorias no esteroidales reducen el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer y retarda el comienzo de la enfermedad.⁽⁵⁰⁾

2.16.- Efectos adversos de los analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos

Además de compartir muchas actividades terapéuticas, los AINEs comparten también varios efectos colaterales. La tendencia a producir manifestaciones tóxicas puede diferir en gran medida entre los distintos AINEs y varias especies. Una *reacción adversa* a droga es cualquier respuesta no deseada y no intencionada que ocurre con la dosis terapéutica de ella.

Resultan de su efecto farmacológico o con mucha menor frecuencia, de reacciones tóxicas o idiosincrásicas, entre ellos se mencionan:

Ulceración gastrointestinal:

Es la más común de las complicaciones y frecuentemente se acompaña de anemia secundaria e hipoproteïnemia debido a la pérdida sanguínea y plasmática respectivamente. Los AINEs varían considerablemente en cuanto a la capacidad de generar este tipo de problema. El mecanismo involucrado trata de la irritación local y la inhibición en la síntesis de PGE1 y PGE2 α , las cuales son responsables de inhibir la secreción gástrica y promover la producción del mucus citoprotectivo en el tracto gastrointestinal.

Bloqueo de la agregación plaquetaria:

Tromboxano y prostaglandinas son dos sustancias que pertenecen a la cascada de eicosanoides generada por COXs. Su función es la de integrar en parte el sistema de hemostasia local del vaso sanguíneo junto con las plaquetas y factores de la coagulación. En este sentido la acción antiagregante y vasodilatadora es favorecida por la prostaglandinas, que es la sustancia más poderosa conocida con estas funciones, y por otra parte, el tromboxano favorece la agregación plaquetaria y vasoconstricción. La administración de AINEs debilita la adhesión plaquetaria mediante la disminución del tromboxano A2 plaquetario, generándose así una tendencia al sangrado.⁽⁵¹⁾

Inhibición de la motilidad uterina:

El retraso del parto por parte de los AINEs si bien es cierto se describió como una posibilidad terapéutica, también puede ser considerado como un efecto adverso en circunstancias particulares. El mecanismo que fundamenta este proceso es la habilidad de los AINEs para inhibir la síntesis de prostaglandinas, particularmente la PGF2 α , pues son ellas las responsables de la contracción uterina en el momento del parto.⁽⁴⁹⁾

Neuropatía:

Los AINEs tienen poco efecto sobre la función renal de animales saludables. Sin embargo, animales que padecen hipovolemia, falla cardíaca congestiva u otros trastornos cardiovasculares pueden desarrollar una disfunción renal aguda si son sometidos a repetitivas dosis de AINEs. Este efecto refleja la función de prostaglandinas renales de disminuir la influencia vasoconstrictiva de norepinefrina y angiotensina 2. De esta manera el uso crónico de AINEs sumado a los factores predisponentes puede traer como consecuencia el desarrollo de necrosis papilar o de la cresta renal y nefritis intersticial crónica.⁽⁵¹⁾

Reacciones de hipersensibilidad:

Los AINEs se encuentran entre los medicamentos que más producen reacciones adversas. Los síntomas clínicos más frecuentes incluyen shock anafiláctico, broncoespasmo, urticaria, angioedema y erupciones cutáneas.

La aspirina es uno de los AINEs más utilizados en el mundo, siendo sus efectos adversos tan antiguos como su primer uso. Los trastornos renales y gastrointestinales son los más corrientes, pero los efectos adversos respiratorios también son comunes pues aproximadamente el 10 % de los adultos asmáticos son intolerantes a la aspirina. Muchos de estos pacientes presentan la llamada triada de la sensibilidad salicílica que incluye rinosinusitis crónica, poliposis nasal y asma severa.⁽⁵²⁾

Discrasias sanguíneas:

Las discrasias sanguíneas pueden ser inducidas por drogas y comprenden alteraciones hematológicas tales como agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica y trombocitopenia.

La agranulocitosis es una reacción adversa potencialmente letal de dipirona (metamizol) y en Suiza se estima que la incidencia es de al menos 1:1439 casos. Además el 92 % de las discrasias sanguíneas ocurren durante los dos primeros meses de tratamiento con dipirona. La dipirona es una de las drogas que con mayor frecuencia es informada en casos de agranulocitosis o neutropenia,

múltiples estudios epidemiológicos relacionan serias reacciones adversas, entre las cuales están las discrasias sanguíneas, con el uso de aspirina, diclofenaco, acetaminógeno y dipirona.⁽⁵³⁾

El analgésico ideal debe cumplir con las siguientes condiciones: elevada potencia analgésica, rapidez de acción, duración prolongada del efecto analgésico, sin riesgo de adicción y tolerancia, bajo riesgo de reacciones adversas y comodidad de administración. Los AINES han sido, hasta ahora, los fármacos de elección en el tratamiento del dolor dental; sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias se atribuyen a la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2).

Existen ciertas diferencias en el espectro de acción de los distintos AINES como su carácter ácido, lo cual hace que se unan a proteínas plasmáticas y estén atraídos por los tejidos inflamados, y su grado de unión a las proteínas plasmáticas, pudiendo interferir en la unión de ésta a la warfarina, sin embargo en estudios realizados in vitro no se ha llegado a demostrar que en dosis de 2.400 mg/día interfieran con la unión de la warfarina a las proteínas plasmáticas pudiendo alterar la coagulación.

Por otro lado, algunos tienen más propiedades antiinflamatorias y analgésicas (de mayor a menor potencia farmacológica in vitro: Flurbiprofeno, Ketoprofeno, Fenoprofeno, Naproxeno e Ibuprofeno) y la mayor diferencia suele residir en los efectos secundarios que producen.

2.17.- Acción del Ibuprofeno Sódico

El **ibuprofeno** es un derivado del ácido propiónico que posee propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. El efecto terapéutico, como antiinflamatorio no esteroideo es que deriva su actividad inhibitoria sobre la prostaglandina sintetasa,⁽⁵⁴⁾ es utilizado frecuentemente para el alivio sintomático del dolor de cabeza (cefalea), dolor dental (odontalgia), dolor muscular (mialgia), molestias de la menstruación (dismenorrea), dolor neurológico de carácter leve, síndrome febril y dolor tras cirugía (postquirúrgicos). También se usa para tratar cuadros inflamatorios, como los que se presentan en artritis, artritis reumatoide

(AR) y artritis gotosa. Generalmente la dosis diaria recomendada en adultos es de unos 1.200 mg diarios, dependiendo de la gravedad del trastorno y de las molestias del paciente, pero que no deberá exceder los 2.400 mg diarios.⁽⁵⁵⁾

Farmacocinética: El ibuprofeno se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, presentándose picos de concentraciones plasmáticas 1-2 horas después de la administración. Su vida media de eliminación es de unas 2 horas aproximadamente. El ibuprofeno se une fuertemente a las proteínas plasmáticas este se metaboliza en el hígado, dando lugar a 2 metabolitos inactivos que, junto con el ibuprofeno, se excretan por vía renal como tales o como metabolitos conjugados. La excreción renal es rápida y completa. La farmacocinética de los gránulos de ibuprofeno es comparable a la de los comprimidos, por lo que no debe haber diferencias en la pauta de utilización clínica de ambas presentaciones.⁽⁵⁴⁾

Dosis: [Administrar con alimentos]

Oral:

Niños.

Antipirético: 6 meses a 12 años: Temperatura <102,5 ° F (39 ° C): 5 mg/ kg/ dosis, temperatura >102.5 ° F: 10 mg/ kg/ dosis administrada cada 6-8 horas (dosis máxima diaria: 40 mg/ kg/ día).

Artritis reumatoidea juvenil: 30-50 mg/kg/24 horas divididos cada 8 horas, empieza en el extremo inferior del rango de dosificación y se valora al alza (máximo: 2,4 g/ día).

Analgésico: 4-10 mg/ kg/ dosis cada 6-8 horas.

OTC etiquetado (analgésico, antipirético):

Niños de 6 meses a 11 años: Véase el cuadro, el uso de peso para seleccionar la dosis se prefiere, las dosis se puede repetir cada 6-8 horas (máximo: 4 dosis/ día).

Peso (Libras)	Edad	Dosis (Mg)
12-17	6-11 meses	50
18-23	12-23 meses	75
24-35	2-3	100
35-47	4-5	150
48-59	6-8	200
60-71	9-10	250
72-95	11	300

Niños > / = 12 años: 200 mg cada 4-6 horas según sea necesario (máximo: 1200 mg/24 horas).

Adultos:

Enfermedad inflamatoria: 400-800 mg / dosis 3-4 veces / día (dosis máxima: 3200 mg / día).

Analgesia / dolor / fiebre / dismenorrea: 200-400 mg / dosis cada 4-6 horas (dosis diaria máxima: 1,2 gr, a menos que lo indique el médico).

OTC etiquetado (analgésico, antipirético): 200 mg cada 4-6 horas según sea necesario (máximo: 1200 mg/24 horas).

Mecanismo de acción: Como todos los antiinflamatorios no esteroideos de la familia de los ácidos aril-propionicos, el ibuprofeno inhibe la acción de las enzimas COX-1 y COX-2. Los efectos antiinflamatorios del ibuprofeno son el resultado de la inhibición periférica de la síntesis de prostaglandinas subsiguiente a la inhibición de la ciclooxigenasa. El ibuprofeno inhibe la migración leucocitaria a las áreas inflamadas, impidiendo la liberación por los leucocitos de citoquinas y otras moléculas que actúan sobre los receptores nociceptivos. El ibuprofeno, como otros AINEs, no altera el umbral del dolor ni modifica los niveles de prostaglandinas cerebrales, concluyéndose que sus efectos son periféricos. La antipiresis es consecuencia de la vasodilatación periférica debido a una acción central sobre el centro regulador de la temperatura del hipotálamo.⁽⁵⁴⁾

Efectos adversos: Estreñimiento, Diarrea, Gases o distensión abdominal, Mareo, vómito, Nerviosismo, Zumbidos en los oídos.⁽⁵⁵⁾

Interacciones: El ibuprofeno debe administrarse con precaución en pacientes que estén en tratamiento con alguno de los fármacos que se citan a continuación ya que, en algunos pacientes, se han notificado interacciones:

- Antihipertensivos: reducción del efecto hipotensor.
- Diuréticos: disminución del efecto diurético. Los diuréticos pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad por antiinflamatorios no esteroideos.
- Glucósidos cardiacos: los antiinflamatorios no esteroideos pueden exacerbar la insuficiencia cardiaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardiacos.
- Litio: disminución de la eliminación de litio.
- Metotrexato: disminución de la eliminación de metotrexato.
- Ciclosporina: aumenta el riesgo de nefrotoxicidad con los antiinflamatorios no esteroideos.
- Mifepristona: los antiinflamatorios no esteroideos no deben administrarse en los 8-12 días posteriores a la administración de la mifepristona ya que éstos pueden reducir los efectos de la misma.
- Otros analgésicos: evitar el uso concomitante con otros antiinflamatorios no esteroideos.
- Corticosteroides: aumento del riesgo de sangrado digestivo.
- Anticoagulantes: aumento del efecto anticoagulante.
- Quinolonas: datos derivados de la experimentación animal indican que los antiinflamatorios no esteroideos asociados a las quinolonas pueden aumentar el riesgo de convulsiones.

Ibuprofeno interactuando con:		
Medicamento	Efecto	Manejo
CAPTOPRIL	<i>Disminuye la eficacia natriurética y antihipertensiva</i>	<i>Vigilar tensión arterial, peso uresis diaria o edema.</i>
DICLOFENACO	<i>Aumenta el efecto del diclofenaco</i>	<i>No combinar, por aumento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal.</i>
DIGOXINA	<i>Aumenta la toxicidad por digoxina</i>	<i>Vigilar datos de toxicidad y concentraciones séricas de digoxina.</i>
ENOXAPARINA	<i>Aumenta el riesgo de hemorragia o hematoma espinal en la raquianestesia</i>	<i>Vigilar datos de hemorragia externa o interna o formación de hematomas en sitio de punción; usar paracetamol si sólo se quiere analgesia.</i>
ESPIRONOLACTONA	<i>Hipercalemia, disminuye la eficacia diurética, nefrotoxicidad</i>	<i>Vigilar tensión arterial, cambios de peso, uresis, concentraciones de potasio y creatinina.</i>
FENITOÍNA	<i>Aumenta la toxicidad por fenitoína, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal (ataxia, hiperreflexia, nistagmo, temblor)</i>	<i>Vigilar datos de toxicidad y concentraciones séricas de fenitoína.</i>
FUROSEMIDA	<i>Disminuye la eficacia diurética y antihipertensiva</i>	<i>Vigilar tensión arterial, peso y uresis diaria, o edema.</i>
KETOROLACO	<i>Aumentan los efectos irritantes en el estómago</i>	<i>Contraindicado.</i>
LITIO	<i>Aumenta el riesgo de toxicidad por litio</i>	<i>Vigilar datos de toxicidad y disminuir dosis de litio.</i>
METOTREXATO	<i>Toxicidad por metotrexato</i>	<i>No dar AINEs durante los diez días de tratamiento a dosis altas de metotrexato; en dosis bajas es bien tolerada la combinación.</i>
NIFEDIPINO	<i>Aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal</i>	<i>Vigilar datos como melena, debilidad, hemorragia.</i>
OFLOXACINA	<i>Aumenta el riesgo de convulsiones</i>	<i>Vigilar pacientes con riesgo de convulsionar; usar de preferencia otro antibiótico.</i>
PRUEBA DEL GUAYACOL	<i>Prueba falsa positiva</i>	<i>Suspender tratamiento con AINEs dos a cuatro días antes de la prueba.</i>
TRIAMTERENO	<i>Hipercalemia, disminución de eficacia diurética, nefrotoxicidad</i>	<i>Vigilar potasio, tensión arterial, uresis y creatinina.</i>

Thomson plm 2008

2.18.- Acción del Ketorolaco Trometamina

El Ketorolaco es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de la familia de los derivados heterocíclicos del ácido acético, con frecuencia usado como analgésico, antipirético y antiinflamatorio.

Farmacocinética: Tras la Inyección intramuscular, el ketorolaco se absorbe de forma rápida y completa tras su administración I.M. en voluntarios jóvenes sanos, la concentración plasmática máxima se alcanza a los 50 minutos, por término medio, de una dosis única de 30 mg.

Inyección intravenosa: Tras la administración I.V. en bolo de una dosis única de 10 mg de ketorolaco en voluntarios jóvenes sanos, la concentración plasmática máxima se alcanzó al cabo de 5.4 minutos por término medio.

Infusión intravenosa: En voluntarios jóvenes sanos, la concentración plasmática máxima se alcanza unos 5 minutos después de haber finalizado la dosis I.V. inicial de 30 mg; a continuación, la administración de 5 mg/h en infusión continua permite mantener concentraciones plasmáticas similares a las conseguidas con la administración de una inyección de 30 mg cada 6 horas.

Tabletas: El ketorolaco se absorbe de forma rápida y completa tras su administración por vía oral a voluntarios jóvenes sanos. Tras la administración oral de una dosis única de 10 mg de ketorolaco en ayunas, la concentración plasmática máxima se alcanzó al cabo de 44 minutos por término medio.

Dosis: IM: 60 mg x 1 mg cada 6 h ó 30 (la dosis diaria máxima: 120 mg).

IV: 30 mg x 1 mg cada 6 h ó 30 (la dosis diaria máxima: 120 mg).

Oral: 20 mg, seguido de 10 mg cada 4 a 6 horas (máximo 40 mg / día). La dosificación oral está destinada a ser una continuación de la IM / terapia IV.

Dosificación (Excepciones): (> 65 años - edad avanzada tienen mayor incidencia pts ancianos de sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación. También una disminución del aclaramiento), insuficiencia renal o el peso <50 kg: IM: 30 mg o 15 mg cada 6 h x1 (dosis diaria máxima: 60 mg) IV: 15 mg x 1 ó 15 mg cada 6 h (dosis diaria máxima: 60 mg) Oral: 10 mg cada 4-6 horas (máximo 40 mg / día).

Dosificación renal: No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal avanzada. Los pacientes con niveles elevados de creatinina sérica-moderada debe utilizar la mitad de la dosis recomendada, sin exceder los 60 mg/día IM/IV. Máxima Dosis Diarias: IV / IM: 120 mg; oral: 40 mg.

Mecanismo de acción.- Consiste en la inhibición de la ciclooxigenasa y, por consiguiente, de la síntesis de las prostaglandinas. Inhibe la síntesis de prostaglandinas y no tiene ningún efecto sobre los receptores de los opiáceos.

Además, no afecta de forma importante al SNC en los animales y carece de propiedades sedantes o ansiolíticas. Carece de efectos intrínsecos sobre la respiración y no potencia la sedación ni la depresión respiratoria relacionada con los opioides.

Efectos adversos.- Pueden experimentar somnolencia, mareo, vértigo, insomnio o depresión, alteraciones renales y sangrado gastrointestinal. El ketorolaco inhibe reversiblemente la agregación plaquetaria y teóricamente podría predisponer sangrado anormal, sin embargo esta condición no se ha observado luego de procedimientos quirúrgicos.⁽⁵⁶⁾

Interacciones.- No administrar a pacientes tratados con altas dosis de salicilatos. Al igual que otros AINE, puede aumentar los niveles sanguíneos de litio cuando se administran en forma conjunta. Con la administración de ketorolaco y metotrexato puede disminuir la depuración del metotrexato y aumentar su concentración plasmática. Debido a la acción del ketorolaco sobre la agregación plaquetaria no es conveniente su asociación con heparina o anticoagulantes orales.

El probenecid reduce la depuración incrementando la concentración plasmática y la vida media del ketorolaco. La furosemida disminuye su respuesta diurética al administrarse concomitantemente con ketorolaco. La administración conjunta de ketorolaco e inhibidores de la ECA incrementa el riesgo de daño renal.

El riesgo de efectos secundarios graves relacionados con los AINEs puede estar aumentado en caso de tratamiento simultáneo con ácido acetilsalicílico u otros AINEs. El riesgo de hemorragia aumenta cuando ketorolaco se asocia a la pentoxifilina. Algunos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas disminuyen el aclaramiento renal del litio y aumentan su concentración plasmática. El ketorolaco no altera la fijación de la digoxina a las proteínas plasmáticas. Las concentraciones terapéuticas de digoxina, warfarina, ibuprofeno, naproxeno,

piroxicam, paracetamol, fenitoína y tolbutamida no alteran la fijación del ketorolaco a las proteínas plasmáticas. Aunque no se ha demostrado ninguna interacción importante, ketorolaco y la warfarina o la heparina, es posible que el riesgo de hemorragia aumente. El uso simultáneo de ketorolaco con otro AINE aumenta significativamente el riesgo de efectos adversos digestivos (úlceras, hemorragia digestiva, perforación) por efecto acumulativo. No deben coadministrarse.

Ketorolaco interactuando con:		
Medicamento	Efecto	Manejo
ACETILSALICÍLICO, ÁCIDO	<i>Aumenta riesgo de úlceras pépticas, hemorragias o perforación; aumenta concentraciones séricas de ketorolaco</i>	<i>Contraindicada su combinación.</i>
CAPTOPRIL	<i>Disminuye el efecto natriurético y antihipertensivo</i>	<i>Vigilar tensión arterial, función cardiovascular, hipercaliemia, insuficiencia renal aguda; se debe poner más atención en aquellos pacientes que cuentan con insuficiencia renal.</i>
DICLOFENACO	<i>Aumento el efecto del diclofenaco</i>	<i>No combinar, por aumento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal.</i>
ENOXAPARINA	<i>Aumenta el riesgo de hemorragia o de hematoma en raquianestesia</i>	<i>Vigilar datos de hemorragia, sobre todo gastrointestinal o formación de hematoma espinal o epidural. Discontinuar AINEs días antes de la cirugía y si el paciente sólo requiere analgesia, cambiar a paracetamol o analgésico narcótico.</i>
ETODOLACO	<i>Aumenta el riesgo de presentar irritación gastrointestinal (úlceras pépticas, hemorragia gastrointestinal, en ocasiones hasta perforación)</i>	<i>Contraindicado.</i>
FUROSEMIDA	<i>Disminuye el efecto diurético y antihipertensivo</i>	<i>Vigilar tensión sanguínea y peso, al igual que la uresis y edema.</i>
IBUPROFENO	<i>Aumentan los efectos irritantes en el estómago</i>	<i>Contraindicado.</i>
INDOMETACINA	<i>Aumentan los efectos irritantes en el estómago</i>	<i>Contraindicado.</i>
LITIO	<i>Toxicidad por litio (debilidad, temblor, sed excesiva, confusión)</i>	<i>Vigilar concentraciones de litio; disminuir dosis si se requiere.</i>
MEFENÁMICO, ÁCIDO	<i>Incrementa efectos adversos gastrointestinales</i>	<i>Contraindicado.</i>
MELOXICAM	<i>Incremento del riesgo de presentar efectos efectos gastrointestinales adversos.</i>	<i>La administración de estos dos medicamentos no se recomienda de forma conjunta.</i>
METOTREXATO	<i>Toxicidad por metotrexato</i>	<i>No dar AINEs durante los 10 días de tratamiento con dosis altas de metotrexato; a dosis bajas se tolera la combinación.</i>
NABUMETONA	<i>Aumentan los efectos adversos gastrointestinales</i>	<i>Contraindicado.</i>
OFLOXACINA	<i>Aumenta el riesgo de convulsiones</i>	<i>Cambiar de antiinflamatorio.</i>
PROBENECID	<i>Toxicidad por ketorolaco (náusea, úlcera gástrica, cefalea, edema)</i>	<i>Disminuir la dosis de ketorolaco.</i>
SULINDACO	<i>Aumentan los efectos adversos gastrointestinales</i>	<i>Contraindicado.</i>

2.19.- Acción del Paracetamol

El paracetamol o acetaminofén es un fármaco con propiedades analgésicas, antipiréticas y sin propiedades antiinflamatorias clínicamente significativas. Es utilizado eficazmente para el tratamiento contra el dolor y la fiebre.

Farmacocinética: Después de la administración oral el paracetamol se absorbe rápida y completamente por el tracto digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 30-60 minutos, aunque no están del todo relacionadas con los máximos efectos analgésicos. El paracetamol se une a las proteínas del plasma en un 25%. Aproximadamente una cuarta parte de la dosis experimenta en el hígado un metabolismo de primer paso. También es metabolizada en el hígado la mayor parte de la dosis terapéutica, produciéndose conjugados glucurónicos y sulfatos, que son posteriormente eliminados en la orina. Entre un 10-15% de la dosis experimenta un metabolismo oxidativo mediante las isoenzimas de citocromo P450, siendo posteriormente conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico. Después de una sobredosis, en presencia de malnutrición, o de alcoholismo existe una depleción hepática de los glucurónidos y sulfatos por lo que el paracetamol experimenta el metabolismo oxidativo que es el más tóxico, a través del sistema enzimático CYP2E1 y CYP1A2. También puede ocurrir este metabolito cuando el paracetamol se administra con fármacos que son inductores hepáticos. La semivida de eliminación del paracetamol es de 2-4 horas en los pacientes con la función hepática normal, siendo prácticamente indetectable en el plasma 8 horas después de su administración. En los pacientes con disfunción hepática la semivida aumenta sustancialmente, lo que puede ocasionar el desarrollo de una necrosis hepática.

Dosis.-

Adultos: La dosis recomendada de paracetamol en adultos es de dos tabletas de 500 mg (es decir, 1 gr de paracetamol) cada cuatro a seis horas, no más de ocho comprimidos (4gms) en cualquier periodo de 24 horas. Esta dosis se puede

continuar por varios días. Si el alivio del dolor es necesario para un período más largo, debe ser con la supervisión de un médico.

Niños: La dosis para niños varían según la edad del niño y el tipo de producto, por lo tanto las instrucciones en el envase debe seguir siempre. En general, las dosis para niños se basan en una dosis única de 10 mg de paracetamol por kg de peso corporal, que puede repetirse cada 4-6 horas, no más de cuatro dosis por 24 horas.

Por recomendación de un médico solamente, el paracetamol puede dar a un niño de 2 meses de edad tras la vacunación en una sola dosis de 60 mg (es decir, 2.5 ml de paracetamol líquido (suspensión oral) a una fuerza 120 mg por 5 ml).

Para los niños menores de 3 meses, con el asesoramiento de un médico solamente, la dosis es de 10 mg de paracetamol por kilogramo de peso corporal (5 mg / kg si ictericia).

Para un niño de 3 meses a 1 año de edad con una dosis de 60 mg y 120 mg entre (es decir, 2.5 ml a 5 ml de paracetamol líquido (suspensión oral) con una dotación de 120mg/5mL) se puede repetir cada 4-6 horas hasta un máximo de 4 dosis en 24 horas.

Para un niño de 1-5 años de edad 120 mg a 250 mg (5 ml a 10 ml es decir, de paracetamol líquido (suspensión oral) con una dotación de 120mg/5mL) se puede repetir cada 4-6 horas hasta un máximo de 4 dosis en 24 horas.

Para un niño de 6 a 12 años de edad 250 mg a 500 mg (5 ml a 10 ml es decir, líquido paracetamol (suspensión oral) con una dotación de 250mg/5mL) se puede repetir cada 4-6 horas hasta un máximo de 4 dosis en 24 horas.

Mecanismo de acción: Se desconoce el mecanismo exacto de la acción del paracetamol aunque se sabe que actúa a nivel central. Se cree que el paracetamol

aumenta el umbral al dolor inhibiendo las ciclooxigenasas en el sistema nervioso central, enzimas que participan en la síntesis de las prostaglandinas. Sin embargo, el paracetamol no inhibe las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos, razón por la cual carece de actividad antiinflamatoria. El paracetamol también parece inhibir la síntesis y/o los efectos de varios mediadores químicos que sensibilizan los receptores del dolor a los estímulos mecánicos o químico.⁽⁵⁷⁾

En últimos tiempo, tratando de clarificar el modo de acción del paracetamol, se le ha adjudicado una acción específica sobre una nueva isoforma de ciclooxigenasa. En el 2002, Simmons et al. clonaron, caracterizaron y expresaron una variante de la COX-1, desde el cerebro canino y humano, la cual denominaron COX-3.

Ciclooxigenasa 3 es un producto del gen de COX-1 idéntica a esta última enzima, pero tiene retenido el intrón 1 en su mRNA. La diferencia a nivel proteico estructural entre COX-1 y COX-3 es la inserción de 30 a 34 aminoácidos, dependiendo de la especie. Esta enzima sería constitutiva del cerebro, y con esto se explicaría la acción antipirética y analgésica central del paracetamol.

En la inducción de la fiebre se encuentran implicados LPS bacterianos como otros mediadores inflamatorios, tales como la IL1. Se ha propuesto que estos componentes circulan en la sangre y estimulan la expresión de COX-2 en las células endoteliales del cerebro y la prostaglandina sintetizada por esta enzima difundiría fácilmente al área preóptica del hipotálamo anterior, el cual no tiene barrera hematoencefálica y produciría fiebre. Sin embargo, esto no explicaría la acción antipirética del paracetamol, el cual tiene una baja acción inhibitoria sobre COX-2, pero fácilmente penetra en el SNC, teniendo un claro acceso a la COX-3. Con la inhibición de esta última enzima se lograría una reducción en la producción de PGE2 con la consecuente abolición de fiebre. Un estudio reciente encontró la expresión de mRNA COX-3 en colonias de células endoteliales, astrocitos en el cerebro de rata. Células endoteliales cerebrales exhibieron la mayor expresión de COX-3, la cual era constitutiva y no expresada por LPS.

Adicionalmente, los inhibidores selectivos de la COX-2, que reaccionarían en forma débil con el sitio activo de COX-3, ya que esta última es idéntica a la COX-1, son buenos antipiréticos como los AINES tradicionales.⁽⁵⁸⁾

Existe evidencia de que el mayor sitio de acción analgésica del paracetamol es el SNC, aunque el mecanismo parece ser desconocido. Lo que es claro es que el paracetamol induce antinocicepción mediada por la médula espinal, y tiene efecto sinérgico entre sitios procedentes de la médula espinal y cerebro.⁽⁴⁵⁾

Interacciones.- El paracetamol puede disminuir la depuración del busulfán. La carbamacepina puede aumentar el efecto hepatotóxico de las sobredosis de paracetamol, pero a dosis habituales esta interacción carece de importancia clínica. La administración de paracetamol y cloranfenicol puede alterar los niveles de este último, por lo que se debe vigilar su dosis. La colestiramina reduce la absorción del paracetamol, por lo que cuando ambos medicamentos se administran de manera simultánea, es necesario, administrar paracetamol una hora antes o 3 horas después de la colestiramina. El diflunisal eleva de manera significativa las concentraciones plasmáticas de paracetamol, por lo que se debe tener precaución al usar ambos agentes, en especial, en pacientes predispuestos a daño hepático

Existen reportes aislados de hepatotoxicidad en pacientes que tomaron isoniacida con paracetamol, por lo que se recomienda restringir el uso de ambos agentes. Los pacientes en tratamiento con warfarina no deben ingerir más de 2 g de paracetamol al día durante unos pocos días, en caso de que no puedan usar otro agente de la misma clase terapéutica.

Se debe evitar el uso simultáneo de zidovudina y paracetamol por el riesgo de neutropenia o hepatotoxicidad.

Paracetamol interactuando con:		
Medicamento	Efecto	Manejo
ACENOCUMAROL	Potenciación del efecto anticoagulante.	Los paciente que reciben acenocumarol deben limitar la ingesta de paracetamol. Una regla prudente es usar no mas de dos gramos de paracetamol por día. Los pacientes que necesiten recibir dosis mayores de paracetamol deben controlar el tiempo de protrombina con el objeto de determinar cualquier cambio en la respuesta anticoagulante.
ALIMENTOS	Disminuyen las concentraciones máximas de paracetamol.	Tomar con estómago vacío.
CARBAMAZEPINA	Aumenta el riesgo de hepatotoxicidad por paracetamol.	En las dosis usuales orales de estos dos medicamentos, no se necesita monitoreo especial.
CLORANFENICOL	Toxicidad por cloranfenicol (vómito, hipotensión, hipotermia)	Vigilar concentraciones de cloranfenicol.
COLESTIRAMINA	Disminuye le eficacia de paracetamol.	Administre paracetamol una hora antes o tres horas después de colestiramina.
DIFLUNISAL	Aumenta la hepatotoxicidad por paracetamol	Vigilar función hepática, sobre todo en pacientes con insuficiencia hepática.
ETANOL	Hepatotoxicidad	Contraindicado; en alcoholismo crónico tener en cuenta el uso de
FENITOÍNA	Hepatotoxicidad elevada y disminución de la efectividad del paracetamol	Si existe combinación de ambos fármacos, se prohíbe el uso prolongado de paracetamol.
ISONIAZIDA	Hepatotoxicidad	Evitar la combinación; si no es posible, vigilar la función hepática en pacientes de alto riesgo.
METOCLOPRAMIDA	Se acelera la absorción del paracetamol	Tener precaución al usar esta combinación.
SULFINPIRAZONA	Hepatotoxicidad	Evitar la combinación; si no es posible, vigilar la función hepática en pacientes de alto riesgo
WARFARINA	Aumenta el riesgo de hemorragia	No utilizar más de dos gramos de paracetamol y sólo por unos días; si se requieren dosis más altas o por tiempo prolongado deberá vigilarse el tiempo de protrombina (TP).
ZIDOVUDINA	Hepatotoxicidad	Evitar la combinación, cambiar a ácido acetilsalicílico o ibuprofeno; si no es posible, vigilar fórmula blanca y función hepática.

Thomson plm 2008

2.20.- Evaluación del dolor

Uno de los avances más importantes en el estudio y tratamiento del dolor ha sido el conocimiento adquirido en relación a la forma de evaluarlo y de medirlo. El tratamiento adecuado del dolor obliga hoy a su medición; esto es válido tanto para los ensayos clínicos de nuevas drogas o técnicas analgésicas, como para la práctica clínica. La intensidad del dolor y el alivio que producen las diferentes drogas empleadas son las variables que más se han utilizado para el ajuste de dosis, por lo que llegar a algún grado de estandarización en su medición ha sido de extraordinaria utilidad.

Analizando la definición de dolor es posible comprender la dificultad para medirlo, debido a su naturaleza subjetiva y por su carácter multidimensional. Se trata de objetivar un fenómeno fundamentalmente subjetivo, sujeto a una gran variabilidad individual, y en el cual el propio paciente es el mejor juez evaluador.

Los métodos más útiles usan la información proporcionada por el enfermo como forma de expresión de la intensidad o calidad del dolor. Habitualmente sólo se utiliza la primera en su evaluación, por ser una de sus dimensiones más significativas, observando lo que ocurre en reposo o al realizar algunos movimientos o maniobras (por ejemplo toser), sin considerar otras características evaluables, de tipo sensorial (dolor quemante, penetrante o punzante) o afectivo (agotador, atemorizante).

Las variaciones individuales en el umbral del dolor dificultan su evaluación. Sin embargo, esto es un reto porque el dolor es una experiencia subjetiva influida por variables psicológicas, culturales y de otro tipo.⁽⁵⁹⁾

Para evaluar el dolor existen varios instrumentos que pueden ser divididos en:

- 1) las escalas de intensidad,
- 2) cuestionarios que intentan captar la multidimensionalidad del dolor maligno y
- 3) la valoración psicosocial.⁽⁶⁰⁾

2.20.1.- Escalas de intensidad

Las más utilizadas son: a) la escala visual analógica (EVA), donde, en una línea de 0 a 10 cm., se señala el dolor, considerando a 0 como su ausencia y a 10, como el peor dolor posible.

La EVA es hoy de uso universal, es un método relativamente simple, que ocupa poco tiempo, aun cuando requiere de un cierto grado de comprensión y de colaboración por parte del paciente. Tiene buena correlación con las escalas descriptivas, buena sensibilidad y confiabilidad, es decir, es fácilmente reproducible.

El dolor varía de intensidad en el tiempo, de manera que habitualmente se plantea mantener al paciente durante las 24 horas en un rango bajo (p.e. menos de 4 en

una escala de 0 a 10) preestablecido. Como eso no es siempre posible, se realizan mediciones a horarios fijos marcando la diferencia entre el dolor inicial y el medido, para luego sumar estas diferencias y obtener un puntaje de 24 horas, que indicará más fielmente cuál fue el grado analgesia logrado en el tiempo (SPID= score pain intensity difference).^(13,59)

2.20.2.- Cuestionarios multidimensionales

El cuestionario del Dolor de McGill es una lista de palabras que describe síntomas. Este cuestionario intenta definir al dolor en tres dimensiones principales:

- 1) sensitivo-discriminativo (vías nociceptivas),
- 2) motivacional-afectivo (estructuras reticular y límbica) y
- 3) evaluación cognoscitiva (corteza cerebral).

Contiene 20 grupos de palabras descriptivas que a su vez están integrados en cuatro grandes grupos: 1) 10 sensitivas, 2) 5 afectivas, 3) una evaluativa y 4) cuatro diversas.

El paciente selecciona los grupos que se aplican a su dolor y circula las palabras de cada grupo que mejor describen el dolor. Las palabras de cada clase tienen un valor dependiendo de la intensidad del dolor. Así, se construye un índice del grado de dolor derivado de las palabras escogidas y la puntuación, también puede analizarse en cada dimensión (sensitiva, afectiva, evaluativa y diversas). Este cuestionario es confiable y puede realizarse en 5 a 15 Minutos.⁽⁵⁹⁾

Así pues podemos destacar que la historia de dolor seguirá escribiéndose con el afán de brindar al paciente las mejores alternativas para mejorar su calidad de vida.

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El manejo de la sensación dolorosa postquirúrgica o de terapia quirúrgica, ha sido uno de los retos de los cuales se ha tenido que ir mejorando, y por ello la implementación de una mejor medicación ya sea con analgésicos no selectivos o con los nuevos medicamentos analgésicos selectivos llamados Coxibs.

Sin embargo el dolor es siempre desagradable y por lo tanto es una experiencia emocional, difícil de valorar y por tanto de controlar.

Diversos factores relacionados como la falta de conocimientos y actitudes incorrectas, se encuadran en tratamientos inadecuados del dolor. Los intentos por mejorar la analgesia postoperatoria o posquirúrgica son en la actualidad muy prometedoras, ya que se cuenta con una enorme cantidad de recursos farmacológicos, pero así como lo convierte en algo prometedor e innovador también le confiere un enorme grado de dificultad, puesto que el profesional deberá de elegir, que medicamento sería el mas adecuado para controlar la sensación dolorosa y todo ello dependiente de la intensidad que presente el paciente.

Por ello nos planteamos las siguientes preguntas:

¿Cuál de los analgésicos Ketorolaco Trometamina e Ibuprofeno Sódico, muestra en el menor tiempo una menor percepción de la sensación dolorosa?

¿Cuál de los medicamentos requiere de menos tomas de medicación de rescate, posterior a la terapia quirúrgica bucal?

IV.- JUSTIFICACIÒN

IV.- JUSTIFICACIÓN

Es indiscutible que el dolor es el síntoma, que con más frecuencia lleva al paciente a la consulta, ante dichas características se hace difícil valorar o controlar el dolor, bajo la medicación con analgésicos.

Se nos hace interesante llevar a cabo este estudio a razón de que el manejo de la sensación dolorosa puede ser llevado con múltiples medicamentos, pero nosotros nos enfocaremos en dos medicamentos.

Todo esto tiene el interés de proporcionar una mejor atención al paciente brindándoles tranquilidad, menor aprensión y nerviosismo ya que estos son factores que influyen, agravan o refuerzan la sintomatología dolorosa.

También brindaremos a los profesionales de la endodoncia evidencias suficientes que les permitan conocer mejor el manejo de la sensación dolorosa, en situaciones tales que se deberá de tener el 100% del conocimiento.

Resumiendo esta investigación tendrá la finalidad en primer lugar el de brindar tranquilidad y confort a los pacientes por todo lo implicado en el control de la sensación dolorosa, y en segundo lugar demostrar que los medicamentos utilizados en este estudio, en realidad tienen ese grado de control de la sensación dolorosa y a su vez determinar si existen diferencias significativas uno del otro.

V.- HIPOTESIS Y OBJETIVOS

V.- HIPÒTESIS DE TRABAJO

“El uso de Ketorolaco Trometamina disminuye la percepción de la sensación dolorosa mejor que el Ibuprofeno Sòdico posterior a la terapia quirúrgica bucal”.

“El uso de Ibuprofeno Sòdico disminuye la percepción de la sensación dolorosa mejor que el Ketorolaco Trometamina posterior a la terapia quirúrgica bucal posterior a la terapia quirúrgica bucal”.

“El uso de Ketorolaco Trometamina requiere de más tomas de medicación de rescate que el Ibuprofeno Sòdico”.

“El uso de Ibuprofeno Sòdico requiere de más tomas de medicación de rescate que el Ketorolaco Trometamina”.

5.1.- HIPÒTESIS NULA

“El uso de Ketorolaco Trometamina e Ibuprofeno Sòdico muestran similar disminución en la percepción de la sensación dolorosa posterior a la terapia quirúrgica bucal y no muestran diferencias en cuanto el número de tomas de medicación de rescate”.

5.2.- OBJETIVO GENERAL

Determinar cuál de los analgésicos Ketorolaco Trometamina e Ibuprofeno Sòdico, muestra en el menor tiempo una menor percepción de la sensación dolorosa y así como cual de ellos requiere de menos tomas de medicación de rescate, posterior a la terapia quirúrgica bucal.

5.3.- OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Evaluar la percepción de la sensación dolorosa aplicando la Escala Visual Análoga antes de la terapia quirúrgica bucal.

- 2.- Evaluar la percepción de la sensación dolorosa aplicando la Escala Visual Análoga después de 4,12, 24, 48, 72 horas posterior a la terapia quirúrgica bucal.

- 3.- Evaluar el número de tabletas requeridas de medicación de rescate por día.

- 4.- Evaluar los resultados obtenidos de las mediciones de la sensación dolorosa para determinar cual de los fármacos administrados muestra en el menor tiempo una menor percepción de la sensación dolorosa y así como cual de ellos requiere de menos tomas de medicación de rescate, posterior a la terapia quirúrgica bucal.

VI.- MATERIALES Y MÉTODOS

VI.- MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo se realizó en el área de la Especialidad en Endodoncia de la Facultad de Odontología, de la Universidad Autónoma de Sinaloa y con previa obtención del consentimiento informado de cada paciente (anexo 1).

El diseño de la investigación es un Estudio Cuasi Experimental, Correlacional y Longitudinal.

Para esta investigación se utilizó una muestra no probabilística, que fue constituida por los pacientes de tratamientos quirúrgicos bucales que se realizaron en el periodo de agosto a diciembre de el 2009, seleccionando únicamente a los que cumplieron con los criterios de inclusión.

6.1.- Criterios de inclusión

- Pacientes con exámenes de laboratorio de BH con recuento plaquetario y tiempos de coagulación.
- Pacientes asintomático.
- Pacientes sintomáticos.
- Pacientes no medicados.
- Pacientes de 13 a 60 años.
- Pacientes ambos sexos.
- Pacientes que sean sometidos a cirugía bucal indicando el porque de la intervención (apicectomía, hemisección, radisectomía, extracción de terceros molares impactados, quistes periapicales, etc).
- Pacientes con capacidad intelectual para rellenar adecuadamente los formatos seleccionados.

6.2.- Criterios de exclusión

- Pacientes que en sus estudios de laboratorio se reporte alguna anomalía.
- Alergias a los medicamentos.
- Problemas gastrointestinales con los medicamentos.
- Pacientes que por voluntad no deseen entrar en el control postoperatorio.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes consumidores de drogas de abuso.
- Pacientes que hubiesen tomado algún fármaco 24 horas previas a la intervención.

6.3.- Criterios de eliminación

- Pacientes que no continúen con el control postoperatorio.
- Pacientes que suspendan la medicación antes de los tiempos requeridos.
- Pacientes que desarrollen algún tipo de patología mayor producto de la cirugía (Osteitis).

En este estudio se tomaron a los pacientes sometidos a cirugía bucal de forma ambulatoria y de manera aleatoria se distribuyeron en 2 grupos: al 1er grupo (Grupo A) se les administró **Ketorolaco Trometamina** en presentación de 10mg, y tomaron 1 tableta de 10mg cada 6 horas por 4 días, y al 2do grupo (Grupo B) se le administró **Ibuprofeno Sódico** en presentación de 600mg, y tomaron 1 tableta de 600mg cada 8 horas por 4 días. La administración inicial del medicamento se dio después de ser realizada la cirugía bucal, antes de que pase el efecto de anestesia.

6.4.- Método de la evaluación de la sensación dolorosa

Esta se realizó en seis momentos distintos del proceso quirúrgico.

- 1) Antes de la terapia quirúrgica bucal.
- 2) A las 4 horas posterior a la terapia quirúrgica bucal.
- 3) A las 12 horas posteriores a la terapia quirúrgica bucal.
- 4) A las 24 horas posteriores a la terapia quirúrgica bucal.
- 5) A las 48 horas posteriores a la terapia quirúrgica bucal.
- 6) A las 72 horas posteriores a la terapia quirúrgica bucal.

Dichas mediciones se realizaron vía telefónica o en persona, directamente al paciente.

Utilizamos para la medición de la sensación dolorosa la escala de intensidad: **Escala Visual Análoga (EVA)** (anexo 2), que consiste en una línea recta en la cual se marca la intensidad del dolor, habitualmente consta de una regla de 10 cm de longitud, con las leyendas "SIN DOLOR" y "DOLOR MAXIMO" en cada extremo. El paciente anota en la línea el grado de dolor que siente de acuerdo a su percepción individual, midiendo el dolor en centímetros desde el punto cero (SIN DOLOR).

Los pacientes fueron agrupados según la escala EVA en:

Dolor leve (1 a 3), moderado (4 a 6) y severo (7 a 10).

En los casos en que la medicación antes descrita fuera insuficiente, se requirió que el paciente tomará medicación de rescate la cual consistió de **Paracetamol 500mg** y para este efecto tomo 1 tabletas cuando lo necesito el paciente.

Para la evaluación de la toma de medicación de rescate se le solicito al paciente que en un recuadro anotará el número de tabletas tomadas por día (anexo 3).

6.5.- El método para el procedimiento quirúrgico

Se utilizaron los mismos procesos establecidos en la clínica de la especialidad de endodoncia:

- 1.- Asepsia del paciente.
- 2.- Aislamiento del paciente.
- 3.- Anestesia.
- 4.- Incisión.
- 5.- Levantamiento de colgajo.

Procedimientos de acuerdo a la necesidad del operador:

- 6.- Osteotomía.
- 7.- Curetaje.
- 8.- apicectomía.
- 9.- Obturación retrograda.
- 10.- Seccionar raíz
- 11.- Extracción.
- 12.- Colocación de medicación, etc.

Procedimientos establecidos para el cierre de un proceso quirúrgico:

- 12.- Lavado y secado.
- 13.- Sutura del colgajo, etc.

6.6.- Descripción de variables

Sensación dolorosa o dolor.- El dolor es una experiencia emocional (subjetiva) y sensorial (objetiva), generalmente desagradable, que pueden experimentar todos aquellos seres vivos que disponen de un sistema nervioso. Es una experiencia asociada a una lesión tisular o expresada como si ésta existiera.⁽¹⁸⁾

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, conocida por sus siglas en

inglés IASP (International Association for the Study of Pain), más recientemente definen el dolor como aquella experiencia displacentera sensorial y afectiva, asociada a daño tisular actual, potencial, o descriptiva en términos de tales daños.^(9 - 13)

Analgesico.- Un analgésico es una droga que calma o elimina el dolor. Etimológicamente procede del prefijo griego a-/an- (carencia, negación), y algia, dolor.

Aunque se puede usar el término para cualquier sustancia o mecanismo que reduzca el dolor, generalmente se refiere a un conjunto de fármacos, de familias químicas diferentes que calman o eliminan el dolor por diferentes mecanismos. Los analgésicos se agrupan, según su mecanismo de acción, en varios grupos:

1.- Antiinflamatorios no esteroideos.- Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un grupo heterogéneo de fármacos, cuyo representante más conocido es la Aspirina. Actúan sobre todo inhibiendo a unas enzimas llamadas ciclooxigenasas, cruciales en la producción de prostaglandinas, sustancias mediadoras del dolor. Corresponden al primer escalón analgésico de la OMS, junto con el paracetamol, que aunque no es un AINE propiamente dicho, se incluye en este primer escalón. Además de propiedades analgésicas, los AINE son antipiréticos, antiinflamatorios y algunos antiagregantes plaquetarios. Tienen el inconveniente de que no se puede superar una dosis de tolerancia o techo terapéutico debido a los graves efectos adversos como es la hemorragia digestiva.

2.- Opiáceos menores.- Son un grupo de sustancias, la mayoría sintéticas como el tramadol que imitan, con menor poder analgésico, la acción de los opioides. Corresponden al segundo escalón analgésico de la OMS.

3.- Opiáceos mayores.- Son un grupo de fármacos, unos naturales (opiáceo) como

la morfina y otros artificiales (opioide) como el fentanilo, que actúan sobre los receptores opioides de las neuronas del sistema nervioso, imitando el poder analgésico de los opiáceos endógenos. Son los fármacos analgésicos más potentes conocidos y corresponden al tercer escalón analgésico de la OMS. Se pueden asociar y potencian su acción con los AINE, pero no es biológicamente correcto asociarlos a opiáceos menores.

Los opiáceos mayores no presentan techo terapéutico, por lo que se puede aumentar la dosis según la presencia de dolor y tolerancia del paciente. Presenta el inconveniente de que son sustancias estupefacientes y deprimen el sistema nervioso central en las primeras dosis.

4.- Fármacos adyuvantes.- Aunque no son analgésicos cuando se administran aisladamente, potencian la acción de cualquier analgésico en asociación. Entre los fármacos adyuvantes analgésicos se encuentran:

- Corticoides.
- Antidepresivos, sobre todo los antidepresivos tricíclicos.
- Anticonvulsivos, sobre todo en el dolor neuropático.⁽⁶¹⁾

Terapéutica quirúrgica.- Se conoce con el nombre de Cirugía o Terapéutica quirúrgica, se emplean para el tratamiento de las enfermedades, su definición etimológica es parcial, la terapéutica quirúrgica se aplica a las enfermedades encuadradas en la patología quirúrgica, especificando así -aunque no de manera absoluta-la naturaleza del tratamiento.

La Cirugía.- Es ciencia y arte, y comprende de una parte una concepción general de todo el cuerpo humano, y por otra se especializa por órganos, regiones, aparatos o sistemas como consecuencia de la exigencia de conocimientos especiales, instrumental y técnicas operatorias adaptadas a las características anatomo-funcionales.

La Cirugía bucal.- Las directivas de la Unión Europea (UE) definen a la Cirugía Bucal como la parte de la Odontología a la que conciernen el diagnóstico y todo el tratamiento quirúrgico de las enfermedades, anomalías y lesiones de los dientes, de la boca, de los maxilares y de sus tejidos contiguos.⁽⁶²⁾

Ketorolaco trometamina.- Analgésico no narcótico, indicado para el tratamiento a corto plazo del dolor, el ketorolaco trometamina es un agente antiinflamatorio no esteroideo, que muestra actividad analgésica, antiinflamatoria y débil actividad antipirética. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la ciclooxigenasa y, por consiguiente, de la síntesis de las prostaglandinas. Inhibe la síntesis de prostaglandinas y no tiene ningún efecto sobre los receptores de los opiáceos. Además, no afecta de forma importante al SNC en los animales y carece de propiedades sedantes o ansiolíticas.^(63,52)

Ibuprofeno sódico.- Pertenece al grupo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), es un derivado del ácido propiónico. El ibuprofeno es un inhibidor reversible y competitivo de la ciclooxigenasa, a la que inhibe en forma dual (COX-1 y COX-2). Inhibe en forma dosis-dependiente la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas, las cuales son precursores de los prostanoides E2, prostaglandina I2 y tromboxano A2, involucrados en la fisiopatología de la inflamación, el dolor y la agregación plaquetaria.

Otras propiedades incluyen la disminución en la producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 β , factor de necrosis tumoral alfa, óxido nítrico, leucotrieno B4 y posiblemente un efecto inhibitorio de la producción de oxirradicales en las señales de transducción nerviosa y conducción del dolor.

La analgesia se da como resultado de los efectos centrales y periféricos de la COX-2 y eventualmente de la COX-1 en el sistema nervioso central (SNC), óxido nítrico y la activación de los receptores que median la percepción del dolor. Además el ibuprofeno se asocia con un muy bajo riesgo de toxicidad gastrointestinal a dosis antiinflamatorias.⁽⁵⁴⁾

Paracetamol.- El paracetamol o acetaminofén es un fármaco con propiedades analgésicas, antipiréticas y sin propiedades antiinflamatorias clínicamente significativas. Es utilizado eficazmente para el tratamiento contra el dolor y la fiebre.⁽⁵⁷⁾

Escala Visual Análoga (EVA).- Esta consiste en una línea recta en la cual se marca la intensidad del dolor, habitualmente consta de una regla de 10 cm de longitud, con las leyendas "SIN DOLOR" y "DOLOR MAXIMO" en cada extremo.

6.7.- Análisis estadístico

El objetivo del análisis es comparar la percepción de la sensación dolorosa posterior a la terapia quirúrgica bucal.

Para comparar el comportamiento de los grupos con respecto a las variables longitudinales, se utilizó un Análisis de Varianza (ANOVA) para un modelo de Medidas Repetidas (Fleiss, 1986) con dos factores; el factor Grupo (con dos niveles, 1=Ibuprofeno Sódico y 0= Ketorolaco Trometamina) y el factor Tiempo (con niveles 1= Basal, 2= 4 horas, 3=12 horas y 4=24 horas, 5=48 horas y 6=72 horas).

Se muestran los resultados por medio de tablas descriptivas y tablas ANOVA para la comparación de los efectos principales y de interacción, así como pruebas t-student para los cambios individuales en el tiempo. Las variables numéricas se expresan como *medias ± desviación estándar* y las categóricas en conteos (porcentajes).

Para comparar los grupos con respecto a variables dicotómicas, se utilizaron pruebas ji-cuadrada o la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario. La comparación con otras variables numéricas consideradas en el estudio se compararon con la prueba t-student.

Los datos obtenidos fueron analizados con el software SPSS© versión 15, en todas las conclusiones se utilizó un nivel de significancia de 0.05

6.8.- Aspectos éticos

En lo referente a beneficios, riesgos y consentimiento informado nos apoyamos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, que el 7 de febrero de 1984 fue publicada en el Diario Oficial de la Federación la Ley General de Salud, reglamentaria del párrafo tercero del Artículo 4o. de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, iniciando su vigencia el 1o. de julio del mismo año; y en ella están contemplados los siguientes lineamientos:

(...) Que la investigación para la salud es un factor determinante para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general. (...) Que el desarrollo de la investigación para la salud debe atender a aspectos éticos que garanticen la dignidad y el bienestar de la persona sujeta a investigación. (...)

Y que al interior de mencionada Ley se menciona el Art. 14 el cual hace mención a:

V.- Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal.

VI.- Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.⁽⁶⁴⁾

En lo relativo al consentimiento informado es deber bioético del médico cirujano y de todas las especialidades médicas.

Por lo que la validez del consentimiento debe tener tres elementos:

1. El médico debe informar con toda sinceridad y amplitud a sus pacientes.
2. El consentimiento debe ser obtenido sin coacción.
3. El paciente debe ser capacitado mentalmente y ser competente para aceptar o rehusar cualquier procedimiento médico, quirúrgico.⁽⁶⁵⁾

Por todo lo antes mencionado a continuación se desglosan los beneficios y riesgos a los cuales los sujetos del presente estudio estarán informados.

Beneficios.- El procedimiento quirúrgico al cual será sometido el paciente siempre será a causa de alguna patología preexiste, por instrumentos fracturados, por materiales de obturación en el periápice, traumatismos, etc. Lo que llevará a la pieza a tratar, por lo que el paciente se beneficiará en su pronto restablecimiento de salud bucal, durante todo el procedimiento y control postoperatorio, se tendrá una supervisión estricta en lo referente a la sensación dolorosa y en los casos en que la medicación sea insuficiente se procederá a rescate de medicación.

Riesgos.- Durante el procedimiento quirúrgico al paciente se le someterá a la administración de anestesia por lo que se le informara de las posibles reacciones alérgicas que podría tener con dicha sustancia, así mismo de posible hemorragia post tratamiento quirúrgico y/o infección. También se le informará todo lo relativo al proceso de inflamación y/o dolor post operatorio que son acto seguido de una terapia quirúrgica,

VII.- RESULTADOS

VII.- RESULTADOS

La muestra consistió en un total de 23 pacientes los cuales se dividieron aleatoriamente en dos grupos, al Grupo 1 con 12 pacientes se le administró Ketorolaco Trometamina y al Grupo 2 con 11 pacientes Ibuprofeno Sódico. Ver Cuadro 1 y Figura 1.

Cuadro 1.- Frecuencia de tratamientos por grupos.

Tratamiento		Grupo				Total	
		Ketorolaco		Ibuprofeno			
		Recuento	% de Grupo	Recuento	% de Grupo	Recuento	% de Grupo
Tratamiento	Cirugía 3er molar	7	58.3%	7	63.6%	14	60.9%
	Hemisección molar	0	.0%	1	9.1%	1	4.3%
	Apicectomías	2	16.7%	2	18.2%	4	17.4%
	Torus lingual	2	16.7%	1	9.1%	3	13.0%
	Alargamiento de corona	1	8.3%	0	.0%	1	4.3%
Total		12	100.0%	11	100.0%	23	100.0%

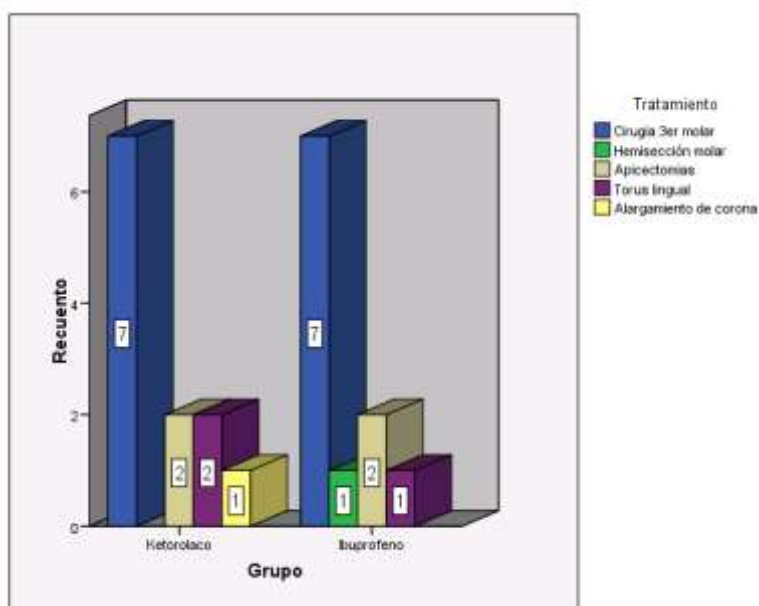


Figura 1.- Tratamientos realizados.

En total se realizaron 14 cirugías de 3er molar, 4 apicectomías, 3 eliminaciones de torus lingual, 1 hemisección de molar, 1 alargamiento de corona. Ver Cuadro 2 y Figura 2.

Cuadro 2.- Totales de tratamientos.

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Cirugía 3er molar	14	60.9%
	Hemisección molar	1	4.3%
	Apicectomias	4	17.4%
	Torus lingual	3	13.0%
	Alargamiento de corona	1	4.3%
	Total	23	100.0%

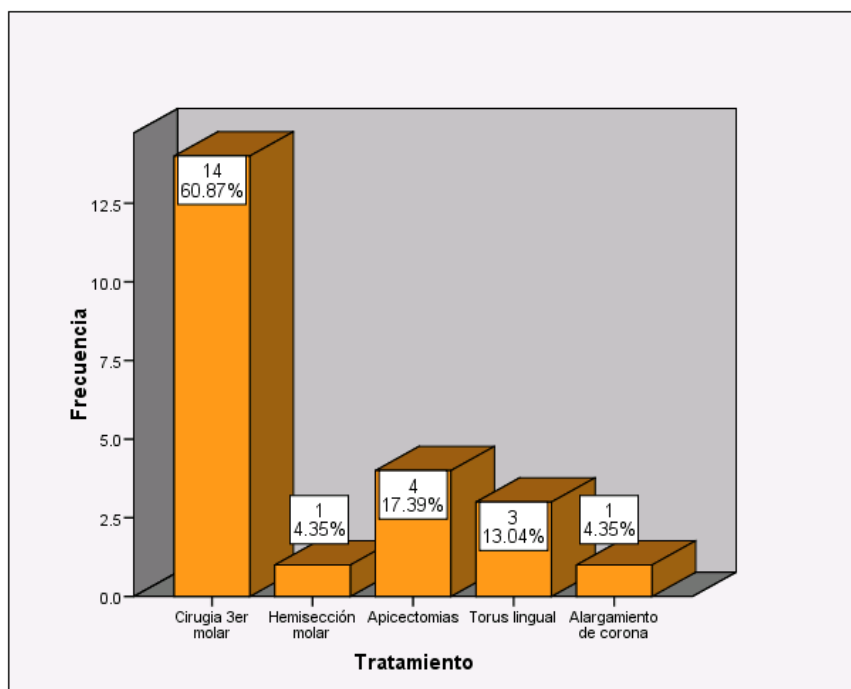


Figura 2.- Total de tratamientos realizados.

La edad promedio del Grupo 1 fue de 33.3±11.91 años y la de Grupo 2 de 28.4±9.6 año, sin diferencia significativa (p=.285). No hubo diferencia significativa (p=.680) en la distribución del género por grupo; el 66.7% (8) mujeres en el grupo 1 contra el 58.3% (6) en el grupo 2; cinco hombres en cada grupo. Ver Cuadro 3.

Cuadro 3.- Estadísticas de edad y sexo por grupo.

		Grupo				sig
		Ketorolaco		Ibuprofeno		
n		12		11		
Sexo	Femenino	8	66.7%	6	54.5%	.680
	Masculino	4	33.3%	5	45.5%	
Edad		33.33	11.91	28.36	9.57	.285

Escala de dolor

Independientemente del medicamento, en ambos casos disminuyen significativamente el dolor (p=.000), sin embargo, no se observaron diferencias significativas (p=.335). Ver Cuadro 4.

Cuadro 4.- ANOVA para EVA.

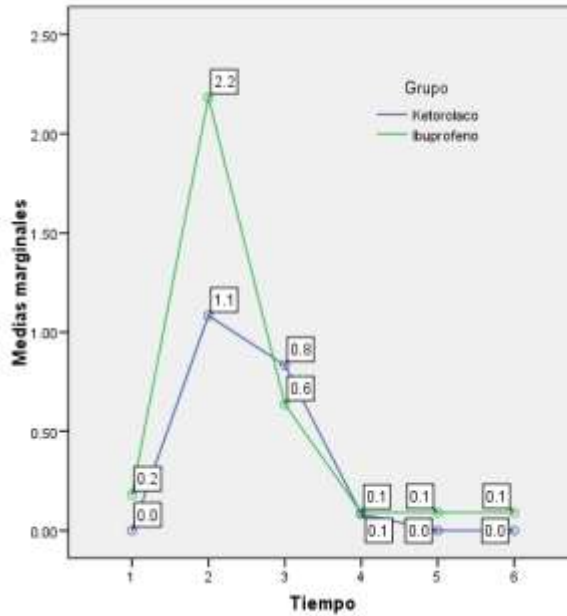
Fuente	Suma de cuadrados tipo III	Gl	Media cuadrática	F	Significación
Tiempo	45.256	5	9.051	9.200	.000
Grupo	1.163	1	1.163	.471	.374
Tiempo * Grupo	5.816	5	1.163	1.182	.335
Error(Tiempo)	113.144	115	.984		
Error (Grupo)	56.837	23	2.471		

Antes de la cirugía el promedio la EVA para Keterolaco fue de 0 contra .18 de Ibuprofeno (p=.307). A las cuatro horas, los pacientes con Ibuprofeno manifestaron mayor dolor; un promedio de EVA de 2.18 contra 1.03 de Keterolaco (p=.277) sin embargo, no se observaron diferencias significativas. A partir de las 12 horas, no

se observaron diferencias importantes entre los grupos con medias para Keterolaco e Ibuprofeno respectivamente a las 12 horas de .83 y .63 ($p=.651$), a las 24 horas de .08 y .09 ($p=.952$), a partir de las 48 horas de .00 y .09 ($p=.307$). Ver Cuadro 5 y Figura 3.

Cuadro 5. Estadísticos descriptivos para EVA entre grupos en tiempo.

	Grupo	Media	Desv. típ.
Antes de la cirugía	Ketorolaco	.0000	.00000
	Ibuprofeno	.1818	.60302
	Total	.0870	.41703
Eva en 4 horas	Ketorolaco	1.0833	1.50504
	Ibuprofeno	2.1818	3.02715
	Total	1.6087	2.36910
Eva en 12 horas	Ketorolaco	.8333	1.19342
	Ibuprofeno	.6364	.80904
	Total	.7391	1.00983
Eva en 24 horas	Ketorolaco	.0833	.28868
	Ibuprofeno	.0909	.30151
	Total	.0870	.28810
Eva en 48 horas	Ketorolaco	.0000	.00000
	Ibuprofeno	.0909	.30151
	Total	.0435	.20851
Eva en 72 horas	Ketorolaco	.0000	.00000
	Ibuprofeno	.0909	.30151
	Total	.0435	.20851



Escala del Tiempo: 1= Basal, 2= 4 horas, 3=12 horas y 4=24 horas, 5=48 horas y 6=72 horas.

Figura 3.- Medias marginales de EVA por grupo y tiempo.

Categorizando la escala del dolor como Sin dolor, dolor Leve, Moderado o Severo se observó que antes de la operación el 100% de los pacientes del Grupo Keterolaco no manifestaron dolor contra 1 (9.1%) del Ibuprofeno, ($p=.478$). Ver Cuadro 6.

Cuadro 6.- Comparación de grupo en EVA antes de la cirugía.

		Grupo				Total	
		Ketorolaco		Ibuprofeno			
		Recuento	% de Grupo	Recuento	% de Grupo	Recuento	% de Grupo
Eva basal	Sin dolor	12	100.0%	10	90.9%	22	95.7%
	Leve	0	.0%	1	9.1%	1	4.3%
Total		12	100.0%	11	100.0%	23	100.0%

Chi-cuadrada=1.140, gl=1, $p=.478$

A las 4 horas, 6 (50%) de los pacientes con Keterolaco y 5 (45.5%) de Ibuprofeno no tenían dolor, 4 en cada grupo con dolor leve, 2 (16.7%) de los pacientes de Keterolaco y 0 de Ibuprofeno con dolor Moderado y 0 de Keterolaco y 2 (18.2%) de Ibuprofeno con dolor severo. Estas diferencias son no significativas ($p=.374$). Ver Cuadro 7.

Cuadro 7. Comparación entre grupos en EVA a las 4 horas posterior a la cirugía.

		Grupo				Total	
		Ketorolaco		Ibuprofeno			
		Recuento	% de Grupo	Recuento	% de Grupo	Recuento	% de Grupo
4 horas	Sin dolor	6	50.0%	5	45.5%	11	47.8%
	Leve	4	33.3%	4	36.4%	8	34.8%
	Moderado	2	16.7%	0	.0%	2	8.7%
	Severo	0	.0%	2	18.2%	2	8.7%
Total		12	100.0%	11	100.0%	23	100.0%

Chi-cuadrada=4.055,gl=3,p=.374

A las 12 horas, 6 pacientes en cada grupo sin dolor, y 5 en cada grupo con dolor Leve y 1 paciente en el grupo de Keterolaco con dolor moderado. Sin diferencias significativas (p=1.00). Ver Cuadro 8.

Cuadro 8. Comparación entre grupos en EVA a las 12 horas posterior a la cirugía.

		Grupo				Total	
		Ketorolaco		Ibuprofeno			
		Recuento	% de Grupo	Recuento	% de Grupo	Recuento	% de Grupo
Eva en 12 horas	Sin dolor	6	50.0%	6	54.5%	12	52.2%
	Leve	5	41.7%	5	45.5%	10	43.5%
	Moderado	1	8.3%	0	.0%	1	4.3%
Total		12	100.0%	11	100.0%	23	100.0%

A las 24 horas, solo 1 paciente de cada grupo manifestaron dolor leve (p=1.000). Ver Cuadro 9.

Cuadro 9. Comparación entre grupos en EVA a las 24 horas posterior a la cirugía.

		Grupo				Total	
		Ketorolaco		Ibuprofeno			
		Recuento	% de Grupo	Recuento	% de Grupo	Recuento	% de Grupo
Eva en 24 horas (agrupada)	Sin dolor	11	91.7%	10	90.9%	21	91.3%
	Leve	1	8.3%	1	9.1%	2	8.7%
Total		12	100.0%	11	100.0%	23	100.0%

A las 48 horas todos los pacientes de Keterolaco no tenían dolor y solo 1 (9.1%) del grupo de Ibuprofeno tenía dolor leve. ($p=.478$). Mismo resultados a las 72 horas. Ver Cuadro 10.

Cuadro 10. Comparación entre grupos en EVA a las 48 horas posterior a la cirugía.

		Grupo				Total	
		Ketorolaco		Ibuprofeno			
		Recuento	% de Grupo	Recuento	% de Grupo	Recuento	% de Grupo
Eva en 48 horas y 72 horas	Sin dolor	12	100.0%	10	90.9%	22	95.7%
	Leve	0	.0%	1	9.1%	1	4.3%
Total		12	100.0%	11	100.0%	23	100.0%

Número de tomas de medicación de rescate con paracetamol.

El primer día hubo 2 (16.7%) paciente en el grupo de Keterolaco que no requirieron tomar el medicamento contra 4 (36.4%) pacientes en el grupo de Ibuprofeno. Con 1 toma 7 (58.3%) pacientes del grupo de Keterolaco y 6 (54.5%) del grupo de Ibuprofeno y 3 (25%) pacientes con 2 tomas en el grupo de ketorolaco contra 1 (9.1%) paciente del grupo de Ibuprofeno. ($p=.470$). Ver cuadro 11.

Cuadro 11. Comparación entre grupos en las primeras 24 horas con toma de paracetamol.

		Grupo				Total	
		Ketorolaco		Ibuprofeno			
		Recuento de pacientes	% de Grupo	Recuento de pacientes	% de Grupo	Recuento de pacientes	% de Grupo
Nº de tabletas	0	2	16.7%	4	36.4%	6	26.1%
	1	7	58.3%	6	54.5%	13	56.5%
	2	3	25.0%	1	9.1%	4	17.4%
Total		12	100.0%	11	100.0%	23	100.0%

Chi-cuadrada =1.703,gl=2 ,p=.470

En el segundo día 4 (33.3%) paciente en el grupo de Ketorolaco no requirieron tomar el medicamento contra 7 (55.54%) pacientes en el grupo de Ibuprofeno. Con 1 toma 6 (50%) pacientes del grupo de Ketorolaco y 4 (45.5%) del grupo de Ibuprofeno y 2 (16.7%) pacientes con 2 tomas en el grupo de Ketorolaco contra 0 pacientes en el grupo de Ibuprofeno. (p=.437). Ver Cuadro 12.

Cuadro 12. Comparación entre grupos a las 48 horas con toma de paracetamol.

		Grupo				Total	
		Ketorolaco		Ibuprofeno			
		Recuento	% de Grupo	Recuento	% de Grupo	Recuento	% de Grupo
Nº de tabletas	0	4	33.3%	7	54.5%	11	43.5%
	1	6	50.0%	4	45.5%	10	47.8%
	2	2	16.7%	0	.0%	2	8.7%
Total		12	100.0%	11	100.0%	23	100.0%

Chi-cuadrada =2.452,gl=2 ,p=.437

En el tercer día solo 2 (16.7%) de los pacientes de ketorolaco requirieron 1 toma y 2 (16.7%) pacientes del grupo de Ibuprofeno. Ver cuadro 13.

Cuadro 13. Comparación entre grupos a las 72 horas con toma de paracetamol.

		Grupo				Total	
		Keterolaco		Ibuprofeno			
		Recuento	% de Grupo	Recuento	% de Grupo	Recuento	% de Grupo
Nº de tabletas	0	11	84.3%	10	83.3%	20	87.0%
	1	2	15.7%	2	16.7%	3	13.0%
Total		13	100.0%	12	100.0%	23	100.0%

Chi-cuadrada=.290,gl=1,p=1.000

De manera general se observó más eficiente el grupo de Ibuprofeno que el grupo de Keterolaco sin embargo la diferencia no es estadísticamente significativa ($p>0.05$).

A las 24 horas un mayor porcentaje se observó (83.3%) en el grupo de Keterolaco contra un 63.6% en el grupo de Ibuprofeno, la diferencia no es significativa ($p=.371$).

A las 48 horas en mayor porcentaje (66.7%) el grupo de Keterolaco contra un 45.5% en el grupo de Ibuprofeno, la diferencia no es significativa ($p=.414$).

A las 72 horas 15.7% de Keterolaco y 16.7% de Ibuprofeno. Como se puede ver no existe diferencias entre los grupos. Ver Cuadro 14.

Cuadro 14. Distribución de frecuencias por grupo en la toma de paracetamol.

		Grupo				Total		Sig.
		Keterolaco		Ibuprofeno				
		Frec	%	Frec	%	Frec	%	
24 horas	0 tomas	2	16.7%	4	36.4%	6	26.1%	.371
	1-2 tomas	10	83.3%	7	63.6%	17	73.9%	
48 horas	0 tomas	4	33.3%	6	54.5%	10	43.5%	.414
	1-2 tomas	8	66.7%	5	45.5%	13	56.5%	
72 horas	0 tomas	11	84.3%	10	83.3%	20	87.0%	1.000
	1-2 tomas	2	15.7%	2	16.7%	3	13.0%	

Con lo antes establecido podemos mencionar que se apoya la hipótesis de que el Keterolaco Trometamina y el Ibuprofeno Sódico muestran similar disminución en la

percepción de la sensación dolorosa posterior a la terapia quirúrgica bucal y que no muestran diferencias en cuanto al número de tomas de medicación de rescate.

Ya que estadísticamente no existe diferencia mayor a un nivel de significancia de 0.05.

VIII.- DISCUCIÒN

VIII.- Discusión

“No hay mayor bien para el enfermo del cuerpo y del espíritu que saber escucharle”.
F. Ruiz de la Cuesta.

Para conseguir un mejor control del dolor total además de la aplicación adecuada de los analgésicos y de otros fármacos adyuvantes según la Escala Analgésica de la OMS y el uso complementario de diversas medidas anestésicas y neuroquirúrgicas, es muy importante intentar satisfacer también sus otras necesidades psicosociales, y que se trate de aliviar al mismo tiempo su depresión, ansiedad y otros síntomas molestos. Debe siempre preservarse su dignidad como persona y hacer que se sienta integrado en su mundo hasta cuando sea posible.⁽⁶⁶⁾

Es importante hablar de percepción y tolerancia del dolor porque si bien el umbral de percepción tiende a ser relativamente constante en todos los individuos, el umbral de tolerancia está sujeto a considerable variación y depende del estado emocional del enfermo en ese tiempo, de las circunstancias que se vivan, de su cansancio y su sentimiento de impotencia. Sus creencias y expectativas son capaces de modificarlo, afectar su expresión y su adaptación y son factores que deben ser plenamente reconocidos y apreciados para obtener un mejor control del dolor. Sólo desde hace poco tiempo se ha considerado esencial la relación entre el dolor y otros aspectos físicos, psicológicos y sociales de la enfermedad en el manejo del dolor que disminuye cuando se da al enfermo una adecuada explicación previa a un procedimiento doloroso, se le habla de su naturaleza temporal, se consigue mejorar el sueño, se dialoga sobre los temores y miedos, se resuelven problemas emocionales, se emplea la relajación y las actividades ocupacionales y se mantiene contacto con la familia y amigos.

El tipo y características del dolor agudo postoperatorio consecuencia del tratamiento dental quirúrgico, se puede dividir en tres grandes grupos: cirugía oral

complicada, cirugía periapical / periodontal y cirugía de extracción del tercer molar. Por otro lado, el tipo de paciente elegido es relativamente joven, con capacidad de entender y complementar el cuestionario por el cual nos basamos para la medición de la intensidad de dolor.⁽⁶⁷⁾

Generalmente, existe un mayor dolor tras la extracción quirúrgica del tercer molar inferior debido a su posición anatómica. La pericoronaritis y la falta de espacio son las causas más frecuentes que hacen necesaria la extracción del tercer molar.⁽⁶⁸⁾

Por su parte estudios realizados por Berta García y colaboradores sobre la recolección de datos que detallan la cirugía periapical, en dicho trabajo se expresa que la cirugía periapical ha experimentado en los últimos años un importante auge gracias a los avances en el diagnóstico y en la técnica quirúrgica, sobre todo las piezas posteriores con patología periapical que no se resuelve con tratamiento endodóncico, son susceptibles de tratamiento quirúrgico mediante cirugía periapical y solo en el caso de no poder realizarla, se debería considerar su extracción. La dificultad que entrañan es su localización, por lo que se deberá valorar el acceso quirúrgico, la relación con estructuras anatómicas como el seno maxilar y la proximidad al canal dentario mandibular la proximidad de estas piezas al seno maxilar, no es una contraindicación para realizar la cirugía periapical.⁽⁶⁹⁾

Las consideraciones específicas del procedimiento en estos dientes son: realizar una apertura cuidadosa de la pared o del suelo del seno maxilar, no perforar la membrana sinusal y no introducir un cuerpo extraño dentro del seno maxilar.

Mikkonen y colaboradores consideran como criterios de curación clínica: 1) el éxito clínico, cuando no existe dolor, tumefacción ni fístula; 2) curación incierta, a la presencia o no de sintomatología cuando radiográficamente hay evidencia de destrucción ósea y 3) fracaso, cuando además de la destrucción ósea y la reabsorción radicular, tenemos sintomatología.⁽⁷⁰⁾

Von Arx y Kurt, para valorar la curación o éxito global siguieron los criterios considerando: a) éxito, cuando la regeneración ósea es mayor del 90% y el dolor y la escala clínica es 0; b) mejoría, cuando la regeneración ósea está entre el 50-

90% y el dolor y la escala clínica es 0, y c) fracaso, cuando la regeneración ósea es menor del 50% y el dolor o la escala clínica es 1 o mayor. Estos autores definen la escala clínica, valorando el dolor y la inflamación con valores numéricos de carácter ascendente.⁽⁷¹⁾

En el tratamiento del dolor agudo, se emplean principalmente los analgésicos AINES (como los derivados de los ácidos propiónicos) ya que por sus propiedades farmacocinéticas son los indicados en este tipo de dolor. En la actualidad, la mayor parte de los ensayos clínicos efectuados para comparar la eficacia analgésica de diferentes fármacos, emplean como fármaco de referencia el ibuprofeno por su capacidad analgésica y su buena tolerancia, además de estar casi exento de complicaciones o efectos secundarios.⁽⁷²⁻⁷⁴⁾

En estudios realizados por Jiménez Martínez E, y colaboradores realizados in vivo, se ha comprobado la efectividad de los AINES derivados de los ácidos aril-propiónicos. En su estudio se llegan a obtener resultados parecidos tras administrar dosis de Ibuprofeno 400mg y Dexketoprofeno Trometamol 20mg tras intervenciones quirúrgicas orales, siendo el Dexketoprofeno Trometamol el que produce un mayor alivio de dolor tras su administración sin embargo, la duración de la analgesia fue más corta que en los casos en los que se administró Ibuprofeno 400mg.⁽⁷⁵⁾

En los estudios de Vicenç Esteller Martínez y José Francisco Gómez sobre la eficacia analgésica del diclofenaco sódico vs. Ibuprofeno después de la extracción quirúrgica de un tercer molar inferior incluido, ambos estudios destacan la no observación de diferencias estadísticas significativas en cuanto a la intensidad del dolor entre diclofenaco sódico e ibuprofeno.^(72,74)

Dionne y colaboradores en 2003 evalúan in vivo los niveles de prostanoïdes en el sitio de la lesión mediante una microsonda instalada submucogingival por bucal en el momento de la cirugía. Después de la cirugía, cuando aparecía el dolor, se administraban iv. 30 mg. de ketorolaco, placebo o bien dexametasona. Se destaca que el ketorolaco disminuye significativamente los niveles de dolor en comparación con las muestras de placebo, este autor, considerando la eficacia de los AINES y los analgésicos, no apoyan la utilización de los corticoides para el

tratamiento del dolor en la extracción quirúrgica de los terceros molares aunque reconocen el efecto antiinflamatorio de los mismos.⁽⁷⁶⁾

En el estudio realizado por Víctor Manuel Hernández Márquez donde evaluó la eficacia de ibuprofeno, buprenorfina, y ketorolaco quedo demostrada la eficacia analgésica del ibuprofeno siendo ligeramente superior al ketorolaco y en mayor porcentaje a la buprenorfina en el alivio del dolor postquirúrgico de terceros molares.

Así mismo también cabe mencionar que todos los estudios antes mencionados apoyan lo encontrado en este estudio la administración de ibuprofeno y ketorolaco es similar en el control de la sensación dolorosa y no existe una diferencia significativa cuando estos son administrados solos, sin embargo ambas sustancias pueden mostrar efectos sinérgicos y mostrar mejor control del dolor cuando están en combinación como por ejemplo de paracetamol.

La interacción farmacológica entre drogas se puede considerar desde el punto de vista farmacocinético o farmacodinámico, por esto cuando dos drogas se administran en forma conjunta, sus efectos pueden ser:

1. Aditivos: corresponde a la suma de los efectos que produce cada una de ellas separadamente.
2. Subaditivo o antagónico: corresponde a un efecto menor que la suma de cada agente por separado.
3. Sinérgico o supraditivo: que es un efecto mayor que la suma de los efectos por separados de cada droga.⁽⁷⁷⁾

En muchos estudios también se a demostrado la existencia de interacción al administrar AINEs en forma conjunta, y al administrar opióides más AINEs en estudios en animales.⁽⁷⁸⁾

En estudios realizados por Víctor Hugo Vásquez Muñoz en ratas de laboratorio ha demostrado que la administración conjunta de paracetamol y de ibuprofeno por vía i.p. produce una actividad antinociceptiva dosis dependiente, en el test de las

contorsiones.⁽⁷⁹⁾ Estos hallazgos también fueron encontrados por Edgardo Fuentes Anabalòn los resultados obtenidos en dicho trabajo utilizando el ensayo del tail-flick, un test algesiométrico de dolor agudo térmico, obtenidos utilizando solo un modelo de dolor animal, demuestran que paracetamol o parecoxib por vía i.p, producen una actividad antinociceptiva que es dosis dependiente, y que la coadministración de paracetamol y parecoxib vía i.p. genera una interacción de tipo sinérgica o supraaditiva en el test de tail-flick..

Por otra parte en estudios realizados por Romundstad L, y colaboradores con sujetos voluntarios donde se utilizò el umbral de tolerancia al dolor por presión (UTDP) se demostró que la combinación de ketorolaco con paracetamol fue significativamente superior a cada uno de los dos tratamientos por separado.

Este hallazgo indica el efecto aditivo y la ventaja potencial de combinar ambas drogas para el tratamiento del dolor agudo.⁽⁸⁰⁾

Breivik y colaboradores demostraron que cuando se combinó el diclofenaco con el acetaminofeno (paracetamol) con o sin codeína, se obtuvo un mejor y más prolongado control del dolor, así como menores efectos secundarios, respecto a la administración de diclofenaco sólo o de acetaminofeno con o sin codeína.⁽⁸¹⁾

Se debe de entender que en el caso del ibuprofeno y del ketorolaco, se explica su acción al inhibir la actividad de COX-1 y COX-2, para el caso del paracetamol, se ha postulado que la actividad analgésica estaría relacionada con la inhibición preferencial de la isoforma COX-3, especialmente a nivel del sistema nervioso central.

Por tanto se sugiere la presencia de distintos sitios receptores o mecanismos neuromoduladores para la acción del ibuprofeno, ketorolaco y del paracetamol. Y se comparten las ideas de que la administración de la mezcla ibuprofeno/paracetamol y ketorolaco/paracetamol produce una actividad antinociceptiva dosis dependiente de tipo sinérgico, en el que el efecto analgésico producido con la mezcla es significativamente mayor que la suma de los efectos separados de cada droga.

Para nuestro estudio comparamos los fármacos ibuprofeno y ketorolaco a dosis distintas ya que para el dolor dental moderado según la posología del ibuprofeno es de 600mg c/8 hrs y el del ketorolaco es de 10mg c/6 hrs.

Ambos fármacos fueron administrados a dos grupos de pacientes y a diferencia de otros estudios nosotros no administramos de forma conjunta ibuprofeno con paracetamol, ni ketorolaco con paracetamol, nosotros manejamos el uso del paracetamol como un coadyuvante solo para aquellos casos en que las molestias postoperatorias fueran presentes posterior a la administración del fármaco a estudiar, y el uso de paracetamol en la mayoría de los casos fue a dosis única.

Generalmente, en nuestro estudio fue necesaria la administración de analgésico adicional antes de cumplir las 24 horas para ambos grupos de estudio sin embargo para las 72 horas el uso de analgésico adicional fue de 2 pacientes por grupo y fueron dosis únicas. Finalmente nosotros no descartamos que se puede llegar a obtener mejor control del dolor con la administración de ambas sustancias, se pueden mostrar efectos sinérgicos/aditivos con la administración conjunta de paracetamol.

En nuestro estudio no se empleó grupo control, ya que consideramos que algunas de las intervenciones que realizamos son de las que cursan con mayor dolor dentro de las clasificaciones generales del dolor.

El cuestionario entregado a los pacientes, recoge una tabla de valoración del dolor similar a la empleada en estudios hechos por Bagán JV, McGurk M, Godoy Viviana.^(70,71,12) Se hace mención también a que el dolor crea dolor y su persistencia actúa como un estresante permanente que recuerda al paciente su condición y no sólo le abruma el sufrimiento inmediato que le causa, sino también por la sensación de amenaza e impotencia sobre su futuro. La valoración media de su intensidad en la escala EVA, particularmente cuando se acerca al peor dolor, guarda una correlación significativa con el grado de ansiedad y es uno de los mejores predictores del sufrimiento existencial.⁽⁶⁶⁾

Normalmente el grado de inflamación tras la intervención quirúrgica está en relación con la dificultad quirúrgica, el tiempo de la intervención así como el nivel de defensas del paciente. Jiménez Martínez E, nos menciona que habitualmente, el máximo dolor se presenta el mismo día de la intervención, mientras que la inflamación alcanza su punto máximo a las 48 horas.^(84,85) En nuestro estudio, la incidencia de inflamación es estimada en función de las impresiones subjetivas personales, sin embargo el grado de inflamación no fue motivo de estudio. La inflamación puede explicarse porque la técnica quirúrgica en sí que se realiza, en la mayoría de los casos, comprende colgajos mucoperiósticos con descargas, provocando un mayor traumatismo de los tejidos blandos, que pueden llegar a fondo de vestíbulo y por tanto en la fase postoperatoria, existe mayor edema local dando lugar a inflamación y dolor agudo.⁽⁸⁶⁾

Por otra parte en nuestro estudio quedò de manifiesto que la incidencia de dolor se presento en la mayoría de los casos en las primeras 12 horas, siendo un dolor leve y en similar numero de pacientes para los dos grupos estudiados, pero cabe destacar que los dos grupos de estudio estadísticamente mostraron mayor porcentaje de pacientes sin dolor en las primeras 12 horas y así continuo durante todos los periodos de medición.

En los casos de complicaciones graves tras la administración de los AINES es la hemorragia gastrointestinal, una de las más reportadas a los minutos siguientes tras la ingesta del fármaco y se produce un daño del epitelio gástrico que aunque es asintomático, el riesgo de sangrado aumenta hasta siete veces cuando el tratamiento se prolonga durante más de una semana, dichas lesiones gastroduodenales son asintomáticas en un 40% de los pacientes.⁽⁸⁶⁾ En nuestra intervención, la administración de estos fármacos no suele superar los tres días y no tuvimos referencia de estas lesiones, o de otro tipo de sintomatología por parte de los participantes del estudio.

Finalmente es especialmente controvertido el hecho de iniciar la administración de analgésicos de forma preoperatoria. Existe una tendencia actual a empezar el tratamiento de forma más precoz que en el pasado, y esto es debido a que se ha demostrado que es posible prevenir el dolor postoperatorio casi por completo efectuando una premedicación analgésica.⁽⁸⁷⁾ La administración profiláctica de analgésicos ha sido empleado en múltiples ensayos clínicos para evaluar el dolor postoperatorio, la inflamación y la apertura bucal. En nuestro caso, al tratarse de un estudio en el que se hicieron extracciones quirúrgicas, hemisecciones, apicectomías y eliminación de torus lingual, que comparten un cierto grado de osteotomía y variación en la técnica quirúrgica, se procuró que todo los participantes del estudio estuvieran 48 horas sin tomar analgésico alguno previo a la intervención quirúrgica, y estadísticamente el 95.7% de los participantes ingresaron sin dolor y un paciente que sería el 4.3% señaló dolor leve antes de la intervención quirúrgica. La administración inicial del medicamento se dio después de ser realizada la cirugía bucal antes de que pase el efecto de anestesia. La indicación es de que lo tome antes de que pase el efecto de la anestesia o sea antes de que inicie el dolor ya que esto funciona algo similar a tomar el analgésico antes de la cirugía por lo que el paciente puede cursar sin ningún dolor postoperatorio, en cambio si lo toma ya que empezó a doler el resultado daría diferente y hubiera mostrado más casos de dolor postoperatorio.

IX.- CONCLUSIONES

IX.- CONCLUSIONES

- Durante la evaluación de la percepción del dolor, quedó de manifiesto que todos los pacientes sometidos a la terapia quirúrgica entraron sin dolor o malestar alguno, por otro lado una vez realizada la intervención quirúrgica el grupo de Ketorolaco Trometamina durante las primeras 4 horas resulto ser ligeramente mejor en el manejo de la percepción del dolor, sin embargo dicha diferencia no fue estadísticamente significativa como para ser tomada en cuenta.
- En cuanto a la evaluación del número de tomas del medicamento de rescate el grupo de Ketorolaco Trometamina mostró tendencia a tomar mayor medicación, pero una vez establecidos los resultados quedó de manifiesto que la diferencia entre los dos grupos de estudio no adquirirían significación estadística.
- Finalmente llegamos a concluir que independientemente, del mecanismo de acción del Ibuprofeno Sódico y del Ketorolaco Trometamina ambos fármacos son igualmente eficientes en disminuir la sensación dolorosa, posterior a la terapia quirúrgica bucal.

X.- BIBLIOGRAFIA

X.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lyons, A, Facs MD, Petruelli J. Historia de la Medicina, Editorial Abrams, Barcelona 1994.
- 2.- Ferrintong. B, Ciencia Griega, Piadòs, Mèxico, 1993: 59-70.
- 3.- Betterfiel H. Los Origenes de la Ciencia Moderna, Editorial Taurus, Madrid, 1982 : 45-61.
- 4.- Mason S. Historia de las Ciencias, Tomo 3, La Ciencia del Siglo XVIII, Alianza Editorial, Madrid, 1986: 118-34.
- 5.- Shealy N, Cady R, Historical Perspectiva of Pain management in: Weiner R (ed). Pain Management, A Practical Guide for Clinicians, 5ta ed, St Lucie Press, Boca Raton, 1998: 7-10.
- 6.- www.plandolor.grupoaran.com/pdfs/CAPITULO2.pdf consulta 5/Nov/2009.
- 7.- Pellicer Graham, Francisco, Conceptos históricos y teorías sobre el dolor, Salud Mental Vol: 20 (1): 56 - 61 , Marzo , 1997.
- 8.- Bonica J. The Management of Pain, 2da ed, Lea & Febiger, Philadelphia, 1990, 1:2-15.
- 9.- Gutiérrez Galindo, G., y Cadena Afanandor, L., “Breve reseña histórica sobre el estudio del dolor”, “MEDUNAB”, Bucaramanga, Colombia, Facultad de Medicina, Universidad de Bucaramanga, N° 10, 2001: 2-5.
- 10.-Finkel M. Diana, Schlegel R. Horst, El Dolor Postoperatorio Conceptos Básico y Fundamentos para un Tratamiento Adecuado, Revista del Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejia, Buenos Aires Argentina, Edición Electronica, Volumen VIII, N° 1, 2003: 2.
- 11.- Fuentes Anabalón, Edgardo, Evaluación Antinociceptiva Entre Paracetamol y Parecoxib en Dolor Agudo Experimental, Trabajo de Investigación Requisito para Optar al Título de Cirujano Dentista, Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Facultad de Odontología, Santiago – Chile 2006.
- 12.- Godoy Villanueva, Claudia Viviana, Interacción Analgésica de Paracetamol y

Nimesilide en Dolor Experimental Térmico Agudo, Trabajo de Investigación Requisito para Optar al Título de Cirujano Dentista, Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Facultad de Odontología, Santiago – Chile 2006.

13.- Smaili Nasser, Smaili Bilal, Baez Douglas, Somaza Paulo, Hurtado Francisco, Smaili Nagida. Manejo del Dolor Agudo en el Postoperatorio, Revista de Medicina Interna y Medicina Crítica, Volumen 1 Número 3 Julio 2004.

14.- [www_monografias_com-trabajos26-dolor-odontologia-Image529_gif.mht](http://www.monografias.com-trabajos26-dolor-odontologia-Image529_gif.mht) consulta 20/Sep/2009

15.- Paeile C. El Dolor, Aspectos Básicos y Clínicos, Segunda Edición Santiago-Chile, Publicaciones Técnicas Mediterráneo Ltda., 1997: 20-21.

16.- Adams R, Victor M, Principios de Neurología, 6ta ed., Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 1997: 115.

17.- Mc Hugh JM, Mc Hugh WB, Pain: neuroanatomy, chemical mediators, and clinicals implications, AACN Clinical Issues, 11: 168-178;2000.

18.- <http://es.wikipedia.org/wiki/Dolor> consulta 17/Abril/2009.

19.- Bonica JJ. Anatomic and physiologic basis of nociception and pain, The Management of pain. Segunda edición. NY USA, Lea and Febiger, 1990: 28-94.

20.- Mc Hugh JM, Mc Hugh WB, Pain: neuroanatomy, chemical mediators, and clinicals implications, AACN Clinical Issues, 11: 175;2000.

21.- James C. Garrison, Capitulo 25 Histamina, Bradicinina y sus agonistas, 8va edición de Goodman and Gilman`s the pharmacological basis of therapeutics.

22.- <http://alfa.wordpress.com/2006/12/18/la-serotonina> consulta 01/Ene/2010.

23.- <http://www.monografias.com/trabajos14/dolor/dolor> consulta 01/Ene/2010.

24.- <http://es.wikipedia.org/wiki/Histamina> consulta 01/Ene/2010.

25.- Morgan E, Mikhail M. Anestesiología Clínica. 2da. ed. México. Manual Moderno. 1999: 323-370.

26.- Jamie Weir, Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald Fenichel, Joseph Jankovic, Neurología Clínica, 4ta Edición, 2005: 901.

27.- http://es.wikipedia.org/wiki/Factor_de_necrosis_tumoral consulta 16/Febrero/2010.

28.- <http://es.wikipedia.org/wiki/Interleucina> consulta 16/Feb/2010.

- 29.- <http://es.wikipedia.org/wiki/IL-1> consulta 16/Feb/2010.
- 30.- <http://es.wikipedia.org/wiki/IL-6> consulta 16/Feb/2010.
- 31.- <http://www.noradrenalina.com/> consulta 19/Feb/2010.
- 32.- Reyes García, Juan Gerardo, Actividad Antinociceptica de las Vitaminas B1, B6 y B12 Solas o en Combinación con Diclofenaco Sódico en Modelos de Dolor Inflamatorios, Tesis para Obtener el Grado de Doctor en Ciencias de Investigación en Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, 2003: 45.
- 33.- Reyes García, Juan Gerardo, Actividad Antinociceptica de las Vitaminas B1, B6 y B12 Solas o en Combinación con Diclofenaco Sódico en Modelos de Dolor Inflamatorios, Tesis para Obtener el Grado de Doctor en Ciencias de Investigación en Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, 2003:47.
- 34.- Bernucci J. Anatomía y Fisiología del Dolor, Rev. Sanidad des. Nac. 11(2): 107-120, 1994.
- 35.- Torregosa, S.; Mecanismos y Vías del Dolor, Boletín Esc. De Medicina, P. Universidad Católica de Chile, 23:202-206, 1994.
- 36.- www.anestesiologiacarabobo.com/articulos/analgesiapostoperatoria.htm consulta 01/Ene/2010.
- 37.- Flores, J. D Reig, E. "El Dolor: Vías y Mecanismos de Transmisión y de Control en Terapéutica Farmacológica del Dolor, Universidad de Navarra, S.A. Pamplona, España. 1993: 19-37.
- 38.- Cashman JN. The Mecanisms of Action of NSAIDs in Analgesia Drugs (Suppl): 1996; 52: 13-23.
- 39.- Rolf-Detlef Treede, Kenshalo DR, Gracely R, Jones A., The Cortical Representation of Pain, 1999;79: 105-111.
- 40.- Millan JM. Descending Control of Pain Progress in Neurobiology, 2000; 66:355-474.
- 41.- Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in Nociceptive Modulatory Circuits., Annu, Rev. Neurosci,1991;14: 219-245.
- 42.- Furst S. Transmitters involved in antinociception in the espinal chord. Brain

Research Bulletin. 48:129-141, 1999.

43.- Vane JR, Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin Like Drugs. *Nat New Biol* 1971; 231: 232-5.

44.- Martín Cañas, Hector Buschiazzo, Antiinflamatorios no Esteroides Inhibidores Específicos de la Cicloxigenasa-2 (Cox 2): Los Coxib, *Area Farmacologica*, Año VI, Nº 65, 2001: 8-10.

45.- Padilla Vesga, Oscar Enrique, Ciclooxygenasa 3: la Nueva Iso-Enzima en la Familia. *Publication MedUNAB*, 01-DEC-04.

46.- Botting RM, Mechanism of Action of Acetaminophen: Is There a Cyclooxygenase 3, *Clin Infect Dis*, Vol 31, 2000:202-210, 2000.

47.- Dascombe M.J., The pharmacology of fever, *Prog. Neurobiol.* 1985;25(4):327-373.

48.- Bjorkman,R., "Central Antinociceptive Effects of Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs and Paracetamol Experimental Studies in the Rat, *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1995;103:1-44.

49.- Insel P., Analgesic-Antipiretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, 9na Ed. M cGraw-Hill. USA. 1996:617-657.

50) Laura Gasparini, Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Alzheimer's Disease: Old and New Mechanism of Action, *Journal of Neurochemistry*, 2004;91:521-536.

51) Insel P., Analgesic-Antipiretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, 9na Ed. M cGraw-Hill. USA. 1996:635.

52) Szczeklik A., Adverse Reactions to Aspirin and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs *ann Allergy.*, 1987;59(5 Pt 2):113-8.

53.- Hedenmalm K, Spigset O., Agranulocytosis and Other Blood Dyscrasias Associated With Dipyrone (Metamizole), *Eur. J. Clin. Pharmacol*, 2002;58(4): 265-74.

54.- www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/i002.htm consulta 5/Ene/2010.

55.- <http://es.wikipedia.org/wiki/Ibuprofeno> consulta 5/Ene/2010.

56.- www.thomsonplm.com/PLMWeb/info/

57.- www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p006.htm consulta 5/Ene/2010.

- 58.- N.V Chandrasekharan, Dai H. et al., COX-3, a Cyclooxygenase – 1 Variant Inhibited by Acetaminophen and Other Analgesic/ Antipyretic Drugs Cloning, Structure and Expression., Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2002;99(21):13926-13931.
- 59.- Torregosa, S.; “Medición del dolor”. Boletín Esc. De Medicina, P. Universidad Católica de Chile, vol 23, nº 3, 1994.
- 60.- Kittleberger K.P. Lebel , A., Borsook D., Assessment of Pain. The Massachusetts General Hospital. Handbook of Pain Management, Little Brown, 1996; 26- 44.
- 61.- <http://es.wikipedia.org/wiki/Analg%C3%A9sico> consulta 16/Abril/2009.
- 62.- Escoda, Cosme Gay y Aytès, Larnardo, Tratado de Cirugía Bucal, Tomo I, Ed. Ergon, 2003:1-109.
- 63.- [Http://www.libreriamedica8a.com/productos/1280.htm](http://www.libreriamedica8a.com/productos/1280.htm) consulta 23/Jun/2009.
- 64.- <Http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html> consulta 17/Abril/2009.
- 65.- Islas Saucillo, Margarita y Muñoz Cuevas, Heberto, El Consentimiento Informado Aspectos Bioéticos., Revista Medica del Hospital General de México, S.S, Nº 4, México, 2000: 267-273.
- 66.- Astudillo W, Mendinueta C, Astudillo E, Gabilondo S., Basic Principles for the Control of Total Pain. Rev. Soc. Esp. 1999; 6: 29-40.
- 67.- Cooper SA., Models for Clinical Assesment of Oral Analgesics., Am. J. Med. 1983;75:24-9.
- 68.- Santamaría J, Artegoitia MI., El dolor en la Cirugía del Tercer Molar Inferior e Implantología., Av Odontoestomatol 1995;11(suppl A): 67-79.
- 69.- García B, Martorell L, Martí E, Peñarrocha M., Periapical Surgery of Maxillary Posterior Teeth., A Review of the Literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11:E146-50.
- 70.- Mikkonen M, Kullaa-Mikkonen A, Kotilainen R., Clinical and Radiologic Reexamination of Apicoectomized Teeth., Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1983;55:302-6.

- 71.- Von Arx T, Kurt B., Root-end Cavity Preparation After Apicoectomy Using a New Type of Sonic and Diamond- Surfaced Retrotip: a 1 Year Follow-up Study. J. Oral Maxillofac. Surg. 1999;57:656-61.
- 72.- Esteller Martínez V, Paredes García J, Valmaseda Castellón E, Berini-Aytés L, Gay Escoda C., Eficacia Analgésica del Diclofenaco Sódico vs. Ibuprofeno Después de la Extracción Quirúrgica de un Tercer Molar Inferior Incluido., Med. Oral. Patol. Oral Cir. Bucal. 2004;9:444-53.
- 73.- Rodríguez López M, Moreno A, Chavida F, Carrasco JL, Tarré M., Management of Mild to Moderate Acute Pain With Ibuprofen lysinate: an Observational Study. Rev. Soc. Esp. Dolor 2004; 11: 59-67.
- 74.- Gómez Clavel, José francisco, Castillejos, Víctor Hugo, Evaluación del Efecto del Diclofenaco vs Ibuprofeno en el Dolor Postoperatorio Después de la Extracción Quirúrgica del Tercer Molar Inferior. Rev. ADM;56(4):137-40, 1999.
- 75.- Gay C, Planas E, Donado M, Martínez JM, Artigas R, Torres F, et al. Eficacia Analgésica de Dosis Bajas de Dexketoprofeno en el Modelo de Dolor Dental. Clin Drug Invest 1996;11:320-30.
- 76.- Dionne RA, Gordon SM, Rowan J, Kent A, Brahim JS. Dexamethasone Suppresses Peripheral Prostanoid Levels Without Analgesia in a Clinical Model of Acute Inflammation. J Oral Maxillofac Surg 2003 Sep;61(9):997-1003.
- 77.- Hernández Márquez, Víctor Manuel, Toranzo Fernández, José Martín, Lara Guevara, Francisco Javier, Estudio Comparativo entre Ibuprofeno, Buprenorfina, Ketorolac en el Control Postoperatorio del Dolor en la Remoción de Terceros Molares, Revista ADM, volumen LIII, nº 2 1996:99-102.
- 78.-. Willat, E. Acción Antinociceptiva de Analgésicos de Diferentes Mecanismos de Acción en un Modelo de Dolor Orofacial en Rata. Trabajo de Investigación Requisito para Optar al Título de Cirujano Dentista. Universidad de Chile. 2002.
- 79.- Vásquez Muñoz, Víctor Hugo, Estudio de la Interacción Antinociceptiva Entre Ibuprofeno y Paracetamol en Dolor Agudo Experimental, Trabajo de Investigación Requisito para Optar al Título de Cirujano Dentista. Universidad de Chile. 2005.

- 80.- Romundstad L, Stubhaug A, Niemi G, Rosseland L, Breivik H y colaboradores, Adding Propacetamol to Ketorolac Increases the Tolerance to Painful Pressure., *European Journal of Pain* 10(3):177-183, Abr 2006.
- 81.- Breivik EK, Barkvoll P, Skovlund E. Combining Diclofenac With Acetaminophen or Acetaminophen-Codeine After Oral Surgery: a Randomized, Double-Blind Single-Dose Study. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:625-35.
- 82.- Bagán JV, López JS, Valencia E, Santamaría J, Eguidazu I, Horas M, et al. Comparación Clínica de Dexketoprofeno Trometamol y Diprofona en el Dolor Dental Postoperatorio. *J Clin Pharmacol* 1998;38:55S-64S.
- 83.- McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V, De Luca M, Cassini A, Artigas R, et al. Clinical Comparison of Dexketoprofen Trometamol, Ketoprofen and Placebo in Postoperative Dental Pain. *J Clin Pharmacol* 1998;38:46S-54S.
- 84.- Jiménez Martínez, E, Gasco García, C, Arrieta Blanco, JJ, Gómez del Torno, J, Bartolomé Villar, B. Study of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol 25mg. vs. Ibuprofen 600mg. After Their Administration in Patients Subjected to Oral Surgery. *Med Oral* 2004;9:138-48.
- 85.- Romero Ruiz, MM, Infante Cossío, P, Torres Lagares, D, Serrano González, A, Gómez de la Mata, Galiana J, Gutiérrez Pérez, JL. Tendencias Actuales en el Control del Dolor y la Inflamación Tras la Extracción de Terceros Molares Incluidos (parte 1). *Rev Eur Odontoestomatol* 2001;13:261-6.
- 86.- Peñarrocha M, Marco MD, Sanchís JM, Estarelles R, Gay C, Bagán JV. Estudio del Postoperatorio Tras la Extracción Quirúrgica de 100 Terceros Molares Inferiores Impactados en Relación a la Dificultad del Acto Quirúrgico. *Av Odontoestomatol* 2000;16:377-82.
- 87.- Berini Aytés L, Gay-Escoda C. Profilaxis y Tratamiento del Dolor Postoperatorio. *Anestesia Odontológica*. Madrid: Avances medico-dentales; 1997: 295-306.

XI.- ANEXOS

Anexo 1.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Culiacán, Sinaloa a _____ de _____ del _____.

_____ de _____ años de edad, reconozco que me han **INFORMADO** en forma amplia, precisa, clara y sencilla de los riesgos y beneficios de someterme al *tratamiento quirúrgico y con fines de Estudio* para la elaboración de una Tesis para obtener el grado de Especialista en Endodoncia.

Estoy conciente de que en cualquier momento durante el procedimiento quirúrgico ó del postoperatorio pueden presentarse complicaciones y cambios hemodinámicos inherentes a los anestésicos y medicamentos utilizados, como respuesta de mi organismo ante los mismos, y de los cuales desconocía previamente, así mismo he sido informado(a), de posibles accidentes producidos por el instrumental médico-anestésicos utilizados y otros accesorios para la realización del procedimiento quirúrgico.

Se me informó de que estoy predispuesto(a) a presentar respuestas alérgicas, reacciones adversas idiosincrásicos ó efectos indeseables a los anestésicos, medicamentos y soluciones utilizados durante o posterior a mi intervención quirúrgica, mismos que pueden acarrear complicaciones en mi organismo, requerir tratamientos complementarios médico ó quirúrgico e inclusive poner en peligro mi vida.

Por lo que he comprendido las explicaciones, y han sido aclaradas todas mis dudas y estoy satisfecho(a) de la información recibida. Comprendiendo el alcance de los riesgos y beneficios, **firmo este consentimiento** por mi libre voluntad en presencia de mis testigos y/o familiares sin haber estado sujeto(a) a ningún tipo de presión o coacción para hacerlo, por lo anterior es mi decisión de **AUTORIZAR** al especialista de someterme al procedimiento anestésico, quirúrgico y control postoperatorio.

A t e n t a m e n t e

Nombre y firma del paciente o responsable

Testigos y/o familiares

Médico Tratante

Anexo 2.

Especialidad en Endodoncia	
Nombre del paciente.-	
Ocupación.-	
Fecha.-	Edad.-
Tratamiento Quirúrgico a realizar.-	
Antecedentes del caso.-	

Escala Visual Análoga (EVA)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin dolor									Máximo dolor	

Dolor leve (0 a 3), moderado (4 a 6) y severo (7 a 10).

ANEXO 3

NOMBRE.- _____

FECHA.- _____

DÌA	Nº DE TOMAS	Nº DE TABLETAS
1		
2		
3		
4		