

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Odontología

Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas



Eficacia de la cronoterapia sobre la inflamación y el dolor postoperatorio tras la cirugía del tercer molar inferior. Estudio piloto

MASTER OFICIAL EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

Trabajo de Investigación Fin de Master

Fabián Pérez González

Tutor: Dr. Jesús Torres García-Denche

2020/2021

**MÁSTER EN: CIENCIAS ODONTOLÓGICAS**

## Agradecimientos

*En primer lugar, agradecer al Dr. Jesús Torres García-Denche, mi tutor, la posibilidad que me dio de realizar este proyecto, su ayuda y predisposición constante.*

*A los Dres. Faleh Tamimi y Mohammad Abusamak, así como a la McGill University de Montreal (Canadá) por la ayuda y los medios prestados, así como la colaboración en el análisis de los resultados.*

*A la Dra. Leyre Virto por su paciencia y ayuda en el procesamiento y almacenamiento de las muestras.*

*A los Directores del Master de Cirugía Bucal e Implantología de la UCM donde me formé, que han permitido que siga desarrollando mis labores de investigación, así como a todos aquellos compañeros del Máster que, de una manera u otra, me han echado una mano.*

*A Luis, Pedro y Luismi, compañeros y amigos infatigables, por guiarme y acompañarme siempre que me he encontrado perdido.*

*A J, por llegar para quedarte y por haberme enseñado aquellas cosas que ya me creía sabidas.*

*Y por último a mis hermanos y a mis padres, sin los que nunca habría llegado a ningún lado y que son los verdaderos protagonistas de cualquier historia.*

## Indice

Resumen (pag 10)

Abstract (pag 11)

Abreviaturas (pag 12)

Introducción (pag 13-17)

1. Cirugía del tercer molar inferior
2. Manejo del dolor en Odontología
3. Cronoterapia en el manejo del dolor

Antecedentes Y Justificación (pag 18)

Hipotesis De Trabajo Y Objetivos (pag 19)

Material Y Método (pag 20-28)

Resultados (pag 29-35)

Discusión (pag 36-40)

Conclusiones (pag 41)

Bibliografía (pag 42-51)

Tablas (pag 52-55)

Anexos (pag 56-70)

## Resumen y palabras clave

### *Introducción:*

El postoperatorio de la extracción del tercer molar inferior se caracteriza por la presencia de inflamación, dolor y trismo prescribiéndose anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) de forma rutinaria para disminuir los síntomas. La cronoterapia se basa en administrar los fármacos coordinados con los ritmos circadianos del cuerpo humano.

### *Material y método*

Se realizó un ensayo clínico a boca partida en el que se pautó ibuprofeno 400mg cada ocho horas en el grupo control e ibuprofeno 400mg en desayuno y comida, junto a un placebo por la noche en el grupo experimental. Se obtuvieron muestras sanguíneas pre operatorias y a las 72 horas para el análisis de los marcadores inflamatorios, además del registro de variables clínicas post operatorias.

### *Resultados*

La evaluación de la inflamación y el trismo no arrojó diferencias significativas entre los dos grupos de estudio a las 24 y 72 horas. En cuanto al dolor, no presentó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a las 24, 48 ni 72 horas.

El dolor si se mostró más intenso por la mañana, de manera estadísticamente significativa, en el grupo experimental frente al control ( $p= 0.04$ ) El empleo de analgesia de rescate también fue significativo en el grupo control (0 sujetos) frente al grupo experimental (2 sujetos) ( $p=0.026$ ). La evaluación de las muestras sanguíneas se encuentra actualmente en procesamiento.

### *Conclusiones*

A falta de los resultados de las muestras sanguíneas, la administración del ibuprofeno coordinado con los ritmos circadianos no ha demostrado ser peor a la pauta habitual en el post operatorio del tercer molar.

**Palabras clave:** Posología; Cronoterapia; Anti-Inflamatorio No Esteroideo; Exodoncia; Terceros molares; Cordales.

## Abstract and key words

### *Introduction*

The lower third molar extraction post operator is characterized by swelling, pain and trismus, prescribing Non-Steroidal Anti-Inflammatories (NSAID) routinely. Chronotherapy is based on the coordinated administration of drugs with the circadian rhythms.

### ***Material and Method***

A splith mouth randomized clinical trial was done prescribing ibuprofen 400 mg each eight-hours in the control group while the experimental group received the medication at breakfast and lunch, and placebo was administered at dinner. Blood samples were collected pre operatory and 72 hours after the surgery for the inflammatory markers, moreover the post-operative clinical variables.

### *Resultados*

Swelling and trismus did not show significative difference between the control and experimental group at 24 and 72 hours. Regarding the pain there was no difference among the groups at 24, 48 or 72-hours.

Pain sensivity was more intense during the morning in the experimental group ( $p=0.04$ ). The rescue analgesia has statistical differences between the groups ( $p=0.026$ ) with two patients needing in the control group.

The blood samples collected are being processed in the laboratory at the moment.

### ***Conclusion***

Despite the analysis of the results is incomplete, the used of ibuprofen mediated by chronotherapy has shown similar results to the classical dosage in the third molar post operatory.

**Keywords:** Posology, Chronotherapy, Non-Steroidal Anti-inflammatory, Extraction, Third molar, Wisdom tooth

## Abreviaturas

3MI: tercer molar inferior

CT: cronoterapia

UCM Universidad Complutense de Madrid

NDI: Nervio dentario inferior

CBCT: *Cone Beam Computed Tomography*

Rpm: Revoluciones por minuto

VAS: *Visual analogue scale*

AINES: Anti-inflamatorios No Esteroideos

IL: interleucina

TNF $\alpha$ : Factor de Necrosis Tumoral alfa

## Introducción

### Cirugía del tercer molar inferior

La extracción del tercer molar inferior (3MI), ya sea de manera profiláctica o por la aparición de determinados accidentes infecciosos, es uno de los actos más comunes dentro de la cirugía bucal, llegando a ser hasta el 80% de la práctica diaria del cirujano oral (1, 2, 3, 4) La frecuencia de la retención del 3MI oscila entre el 60 y 75% (5)

Las complicaciones intraoperatorias asociadas a la extracción del 3MI retenido son relativamente frecuentes, destacando la hemorragia, las fracturas dentarias, los desplazamientos, las lesiones nerviosas o la dislaceración de tejidos blandos. Las complicaciones postoperatorias como el dolor, la inflamación o el trismo varían en su frecuencia de aparición y se conocen comúnmente como la “triada postquirúrgica” del tercer molar. (1, 3, 6, 7, 8) .

### Manejo del dolor en odontología

De manera recurrente, la extracción quirúrgica de las “muelas del juicio”, se asocia a un alto nivel de ansiedad, a una morbilidad moderada, y a veces a complicaciones postoperatorias que requieren más de una cita y que suponen un gasto de tiempo para el paciente (9, 10). De hecho, se cuantifican en 2.27 el número de días de media que el paciente está de baja por este malestar (11).

En Estados Unidos se extraen cerca de diez millones de 3MI al año lo que supone un gasto anual para la administración de aproximadamente 3 billones de dólares. De hecho, en el año 2006 se publicó en el *Journal of Pain* que el ahorro por ciudadano estadounidense tratado correctamente de su dolor ascendía por encima de los 130.000 dólares. Así mismo, se vio que la tasa de reincorporación al trabajo con un correcto tratamiento era del 66% frente al 27% que trataba el dolor de manera clásica

(administración pautada cada ocho horas). (11, 12,)

En España, se estima que el dolor causa una pérdida media de 17 días laborables al año por ciudadano, con un gasto de hasta 15.000 millones de euros para la administración. Se piensa que un correcto tratamiento del dolor agudo, de manera específica, puede suponer un gran ahorro en el dinero de los contribuyentes, además de disminuir potencialmente las complicaciones asociadas a la cirugía y a la toma de la propia medicación postoperatoria.(13)

Actualmente, el dolor postoperatorio tras la extracción de los terceros molares se controla mediante paracetamol, opiáceos y anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) (14, 15). Sin embargo, estos medicamentos presentan múltiples problemas. El acetaminofén no interfiere con la cicatrización ósea, pero por sí solo, resulta ineficaz para el control del dolor postoperatorio, además de no poseer capacidad antiinflamatoria (15). Los opiáceos, aunque pueden controlar el dolor postoperatorio, alteran la cicatrización ósea y pueden provocar adicción y estreñimiento (16, 17); y los AINE's son los mejores para el control del dolor postoperatorio, pero tienen serios efectos secundarios gastrointestinales, además de que pueden retrasar la cicatrización ósea cuando se utiliza con la posología habitual, de un comprimido cada ocho horas. (18, 19, 20, 21).

Dentro de los AINEs el ibuprofeno es el más utilizado (22). Es un derivado del 2-ácido propiónico, descubierto por el *British Boots Group* (Reino Unido) en la década de 1960. Se trata de un analgésico de acción periférica con un potente efecto antiinflamatorio que actúa a través de una inhibición reversible de COX-1 y COX-2 (23).

Diferentes estudios sugieren que estos fármacos con acción anti-inflamatoria y analgésica son seguros y eficaces para el manejo del dolor dental postoperatorio (24, 25, 26).

En los últimos años, se ha propuesto que la acción de los fármacos puede estar sujeta al momento del día en que son administrados. Esto recibe el nombre de cronoterapia (CT) y se basa en coordinar la medicación con los ciclos circadianos del cuerpo.

## Cronoterapia en el manejo del dolor

Todos los organismos vivos poseen unos patrones en ciclos de 24 horas denominados *ritmos circadianos*, que van a controlar y modificar ciertas condiciones del cuerpo humano en función del momento y de la actividad. (27)

Han demostrado ser ritmos cambiantes del organismo durante 24 horas, con dos claras fases establecidas: por ejemplo en humanos, se describe una fase activa o diurna; y una fase de descanso o nocturna, todo ello regulado por mediadores liberados por el SNC. A su vez, parece que las moléculas, en sí, tienen su propio “reloj biológico” o un ritmo circadiano intrínseco. (28, 29).

Los ritmos circadianos regulan el metabolismo óseo durante oscilaciones de 24 horas que afectan a su formación, reabsorción (30, 31, 32) e incluso a la cicatrización tras una fractura ósea. (31, 33); También se ha visto que una alteración del sueño o un ritmo circadiano inusual puede afectar a esa formación ósea (34).

Distintos estudios clínicos sugieren que la selección del momento de administración de fármacos (es decir, el empleo de la *cronoterapia*), puede llegar a mejorar la efectividad de los mismos para el dolor e incluso reducir los efectos adversos. (35) Por ejemplo, la acción del acetaminofén es mayor durante la noche (36), mientras que los AINEs presentan una absorción y un efecto antiinflamatorio mayor si es administrado durante la fase activa del ritmo circadiano. Algunos autores consideran que en la fase de descanso el efecto de los AINEs es muy leve debido a que los mediadores de la inflamación y el dolor disminuyen por la noche. Sin embargo la toma de AINEs durante la fase de descanso no disminuye la aparición de efectos adversos a nivel gástrico y renal (37, 38)

El reloj circadiano afecta al dolor llegando a su pico durante la fase activa. La oscilación del dolor inflamatorio podría explicarse por los cambios en la actividad de COX-1 y COX-2 a lo largo del día (37, 39) especialmente después de una lesión o agresión intencionada (40).

Por tanto, lo ideal sería ajustar el momento del día en que se administran los fármacos para que coincida con el pico de mediadores inflamatorios, que al parecer ocurre durante la fase activa. (41)

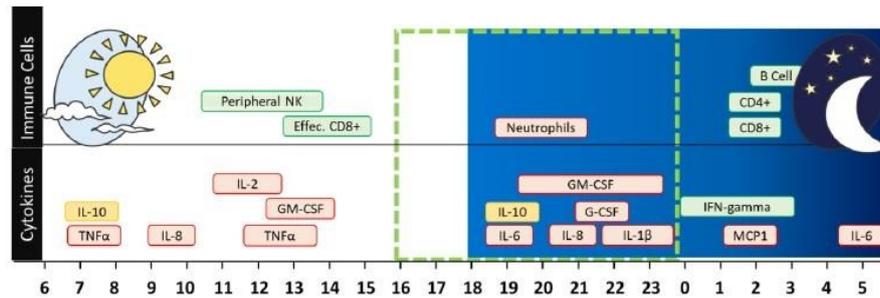
Se ha observado que la administración de AINEs durante la fase activa (diurna) puede modular la síntesis y liberación de citoquinas través de la inhibición de la ciclooxigenasa, disminuyendo citoquinas pro-inflamatorias (como la IL-1  $\beta$ ) e incrementando citoquinas anti-inflamatorias (como IL-13 e IL-14) (38)

Se conoce que COX-1 y COX-2 regulan el metabolismo óseo y que la actividad COX-1 y COX-2 sigue patrones circadianos tras la aparición de un daño en el tejido óseo. Esta variación en la farmacocinética de los AINEs podría contribuir a sus efectos. De hecho, más específicamente, su absorción y efectividad máxima se alcanza cuando son administrados durante la fase activa. Esto explica el interés de la cronoterapia aplicada a los AINEs, en el sentido de que su aplicación pueda afectar no sólo a disminuir su ingesta y sus efectos adversos, sino que además tenga un efecto positivo sobre la curación ósea. (37, 42, 43).

Un estudio en donde se utilizó la cronoterapia, administrando los AINEs durante la fase activa en un modelo de fractura ósea, sugiere una mejor cicatrización ósea aumentando el porcentaje de mineralización del tejido y una disminución en el número de células osteoclasticas. Este efecto constituye una mejoría en la recuperación postoperatoria. (38)

De hecho, la cronoterapia se ha propuesto como una alternativa a la administración tradicional de AINE's para el tratamiento de diversas enfermedades (44).

Tanto el dolor como la inflamación suelen estar relacionados, y una resolución de la inflamación es indispensable para lograr una correcta cicatrización ósea. De hecho, se ha observado que los grupos que reciben AINEs durante la fase de descanso presentan una fase inflamatoria prolongada, disminuyendo la recuperación; frente a los grupos que reciben los AINEs en la fase activa, donde se acentúa la expresión de citoquinas anti-inflamatorias. (38)



### Estudios previos

Existe un único estudio piloto, empleando un modelo de fractura ósea en ratones, que se centró en evaluar cómo el momento de administración de AINEs afecta al control del dolor y recuperación tras una cirugía ósea. Un grupo recibió carprofeno inyectado subcutáneo durante la fase activa, mientras el otro grupo recibió la misma dosis durante la fase de descanso en los tres días posteriores a la cirugía. Se evaluó la respuesta al dolor en los días uno, tres, siete y catorce. Después de dos semanas, los animales fueron sacrificados y se tomó una muestra de hueso tibial para análisis biomecánico e histológico. Para evaluar los cambios en citoquinas y expresión de genes, se utilizó el análisis Luminex de citoquinas, así como una secuenciación de los micro ARN a los tres días de la cirugía. Los resultados preliminares mostraron que el comportamiento del dolor en los ratones tras la cirugía de fractura fue significativamente diferente entre ambos grupos, a favor del grupo que recibió los AINEs en el inicio de la fase de actividad. (38)

El enfoque de la cronoterapia a la hora de dosificar los fármacos antiinflamatorios después de cirugías orales representa una gran importancia clínica, y más ahora que este tipo de abordaje en medicina está ganando terreno. Se basa en el modo en que los ritmos circadianos naturales del organismo pueden variar el proceso de cicatrización del cuerpo y maximizar el efecto de cada medicamento, en función del momento de consumo.

Hasta donde sabemos, no existen estudios en humanos que analicen el papel de la administración de los AINEs basada en la cronoterapia.

## Antecedentes y justificación

La activación de macrófagos, neutrófilos y su asociación a citoquinas y mediadores inflamatorios ha sido descrita como dependiente del momento del día (45, 27); por ejemplo, la expresión de mediadores pro-inflamatorios como la interleucina 1 $\beta$  (IL- $\beta$ ) y la IL-6 es mayor durante el inicio de la fase activa (diurna) mientras que los mediadores anti-inflamatorios presentan su pico máximo durante la fase de descanso (nocturna). (43, 46)

Numerosos estudios apoyan la participación de las citoquinas en la aparición del dolor, especialmente de tipo neuropático. Por tanto, la inmunomodulación de moléculas pro-inflamatorias (IL-1  $\beta$ , IL-6 o TNF $\alpha$ ) es vital para el control del dolor y la recuperación tisular. (47)

Sin embargo, hasta la fecha no se entiende bien cómo los ritmos circadianos pueden llegar a afectar a la expresión de moléculas en el organismo y los efectos de los analgésicos. (48)

El presente estudio está justificado por varios motivos: por un lado, el beneficio biológico que podría tener sincronizar los fármacos con los ritmos circadianos de las citoquinas responsables de la inflamación y al mismo tiempo disminuir los efectos secundarios derivados de su uso.

Además, una correcta dosificación del fármaco, puede acarrear un importante ahorro económico para la administración: tanto en prescripción del fármaco como debido a los días de baja laboral de los pacientes.

Por último, un tratamiento más eficaz del dolor podría llegar a extrapolarse al resto de disciplinas médicas.

## Hipótesis de trabajo y objetivos

Atendiendo a lo expuesto anteriormente, la hipótesis de este trabajo sería que “La modificación en la forma de administración del ibuprofeno (únicamente durante la fase activa) tiene como resultado un postoperatorio igual o mejor tras la extracción quirúrgica de terceros molares inferiores comparado con la forma habitual en la que se administra. (toma durante la fase activa y fase de descanso).”, siendo la hipótesis nula: “la modificación de la forma de administración del ibuprofeno no tiene un postoperatorio igual o mejor respecto a la posología normal”.

En base a dichas hipótesis, se persigue alcanzar los siguientes objetivos generales y específicos, en un estudio clínico aleatorizado cruzado a boca partida.

El objetivo **general** es:

Evaluar el efecto de la cronoterapia sobre el dolor postoperatorio y sobre el perfil inflamatorio tras la extracción quirúrgica de terceros molares inferiores, mediante el uso de escala visual analógica (EVA) y la medición de marcadores inflamatorios en sangre modificando la posología de ibuprofeno 400mg tras la extracción quirúrgica de terceros molares inferiores, de acuerdo a la justificación dada por la cronoterapia.

Los objetivos específicos son:

1. Analizar la inflamación y el trismo o incapacidad para abrir la boca
2. Evaluar el grado de adherencia al tratamiento en ambos grupos (en este caso, se solicitará a los participantes que incluyan en la hoja de resultados tantas veces como necesiten tomar analgésico de rescate o incluso si empleasen algún fármaco que no entre en el estudio)
3. Evaluar la necesidad de tomar tratamiento analgésico de rescate en ambos grupos

## Material y método

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado cruzado a boca partida en el Máster de Cirugía Bucal e Implantología de la Universidad Complutense de Madrid (UCM).

El siguiente estudio siguió y cumplió con los principios de la Declaración de Helsinki para la investigación con seres humanos. Además, el protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos, con número de registro 19/216R\_M\_BNI. Y también por parte de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) con nº EUDRACT 2019-000736-25, el día 25 de abril de 2019. Se le otorgó la consideración de ensayo clínico de bajo nivel de intervención.

Los pacientes potenciales fueron contactados en la UCM y se les informó de la naturaleza del estudio, los posibles riesgos y beneficios, así como el cronograma del tratamiento. Los pacientes tuvieron tiempo suficiente para evaluar el estudio y decidir libremente su participación o no en la investigación. Recibieron además el consentimiento informado por escrito.

### **Participantes**

Mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos de pacientes con necesidad de extracción de los 3MI, que acudieron libremente al Máster de Cirugía Bucal e Implantología de la Facultad de Odontología de la UCM, se seleccionaron 10 pacientes para participar en el estudio, con 20 cordales en total.

Los pacientes recibieron por escrito la información de estudio en donde viene explicada la intención de la investigación y se les realizó una historia médica junto con su exploración, además de una radiografía panorámica como prueba complementaria (Figura 1), de modo que pudiésemos evaluar el grado de inclusión del 3MI, así como su relación con estructuras adyacentes. En caso de existir una relación estrecha entre el Nervio Dentario Inferior (NDI) y las raíces del 3MI, solicitamos un escáner de haz cónico (CBCT: *Cone Beam Computed Tomography*).



**Figura 1: radiografía panorámica de sujeto del estudio.**

### **Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes**

#### Criterios de inclusión

- Tener entre 18-35 años de edad
- Indicación de extracción de al menos 2 terceros molares inferiores contralaterales de la misma arcada
- Dificultad quirúrgica similar en ambos lados, según la escala de Parant. (49) □ No ser alérgico a los AINEs.

#### Criterios de exclusión

- Pacientes que rechacen someterse a cualquiera de los procedimientos especificados en el documento consentimiento informado. No poder acudir a seguimiento tras la cirugía.
- Antecedentes de úlcera gástrica, hemorragia digestiva, problemas del tracto digestivo, etc.
- Patología sistémica que contraindique el procedimiento quirúrgico.
- Tratamiento farmacológico con anticoagulantes, antiagregantes, bifosfonatos, anticuerpos monoclonales, inhibidores de la recaptación de serotonina,

inmunosupresores, corticoides, antipsicóticos. Necesidad de profilaxis antibiótica.

- Estar embarazada o en periodo de lactancia.
- Tener enfermedad periodontal en fase activa.

### **Tamaño muestral**

Se seleccionaron un total de 10 pacientes de forma consecutiva que cumplieren los criterios de inclusión, que fueron intervenidos por el mismo cirujano bucal (F.P.G) de manera bilateral (20 terceros molares).

En el lado experimental, tras la extracción quirúrgica, los pacientes recibieron una posología modificada (ibuprofeno 400 mg. en el desayuno y en la comida; y un placebo de igual consistencia en sabor y color en la noche). En el lado control, los sujetos recibieron una posología habitual (ibuprofeno 400mg. en el desayuno, comida y cena.

Se trata de un estudio piloto en el que se han seleccionado 10 pacientes para, posteriormente, con sus diferencias de medias y desviaciones estándar calcular el tamaño muestral considerando un error alfa y beta del 5%.

### **Aleatorización**

La asignación de cada 3MI al lado experimental o al lado control fue realizada por el investigador principal (J.T.G.D) mediante sobres blancos con la información referente a cada grupo. Por tanto, en todo momento, tanto el paciente, el operador como la persona que analizó los datos, se encontraron cegados (triple ciego).

### **Procedimiento quirúrgico**

Todas las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas por el mismo cirujano (F.P.G) en el Máster de Cirugía Bucal e Implantología de a UCM. Se empleó en todos los casos anestesia local con articaína al 4% y adrenalina 1:100.000 (Ultracaína®, Normon SL, Madrid, España). Se llevó a cabo una técnica de bloqueo troncular del NDI, lingual y

bucal del lado a tratar. Tras el bloqueo anestésico, se realizó una incisión festoneada a través de los cuellos de primer y segundo molar y una descarga distal en la rama mandibular. Posteriormente se realizó un despegamiento mucoperióstico para lograr un buen acceso al tercer molar. Se realizó ostectomía a fin de liberar el 3MI y odontosección cuando fue necesario con pieza de mano y fresa redonda de carburo de tungsteno. Una vez extraído el tercer molar, los bordes óseos se regularizaron y el alveolo y el periostio se lavó con agua para evitar que quedasen restos de tejidos.

Tras la extracción, el colgajo se reposicionó y suturó con Supramid®4/0 (Proclinic®, Zaragoza, Spain ). En este momento, el investigador principal (J.T.G.D) abrió el sobre con el resultado de la aleatorización para asignar el tratamiento farmacológico postoperatorio. El paciente recibió las pertinentes instrucciones post operatorias al finalizar la extracción.

En el lado experimental se pautó una posología modificada: ibuprofeno de 400 mg. en el desayuno y en la comida; y un placebo durante la noche. En el lado control se pautó una posología habitual: ibuprofeno de 400 mg. en el desayuno, en la comida y en la cena. Además, se recetó analgésico de rescate (Paracetamol de 650 mg. intercalado en caso de dolor).

El lado experimental y el lado control fueron intervenidos con una separación mínima de 4 semanas entre lado y lado.

Previamente a todas las cirugías, se realizó la extracción de una muestra sanguínea (3ml) en el preoperatorio y a las 72 horas de la cirugía, que fue manipulada y almacenada en el mismo día en los laboratorios de la Facultad de Odontología de la UCM.

La sangre se recogió en tubos de 9 cc con citrato sódico 3.8% (wt/vol) (tubo azul. BTI. Biotechnology Institute, S.L., Miñano, Álava, España). La sangre extraída se centrifugó a 1500 rpm durante 15 minutos a 4°C (Zentrifugen Hettich Universal 320 R, Alemania). La fracción plasmática se recolectó en tubos eppendorf para su almacenamiento, procesado, análisis y almacenamiento a -80°C según la normativa ISO 15189.

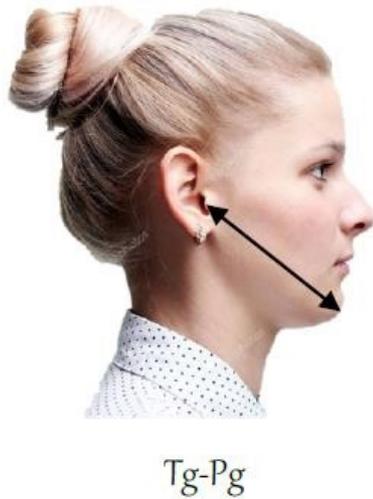


### Evaluación de resultados

En una primera visita, se obtuvieron como variables preoperatorias los datos de filiación del paciente, la historia médica, así como la posición y situación del 3MI analizado mediante radiografía panorámica.

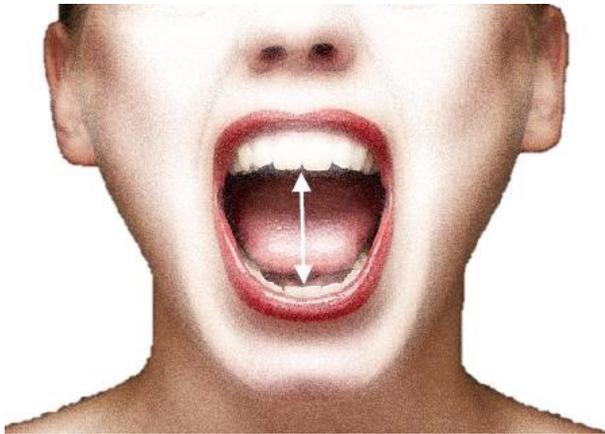
Además de la extracción sanguínea preoperatoria, se realizaron mediciones faciales para analizar la inflamación y la apertura bucal.

Para la medición de la inflamación (figura 2), se tomó un registro preoperatorio de la línea imaginaria que une el trago con el pogonion mediante un hilo de seda, de acuerdo al criterio modificado descrito por Amin y Laskin. (50)



**Figura 2: Medición de la inflamación Tg-Pg**

La medición de la capacidad de apertura (figura 3) se realizó de manera también preoperatoria, mediante calibre digital (Adoric®, Tel Aviv, Israel), midiendo la línea imaginaria que va de borde incisal superior a borde incisal inferior.

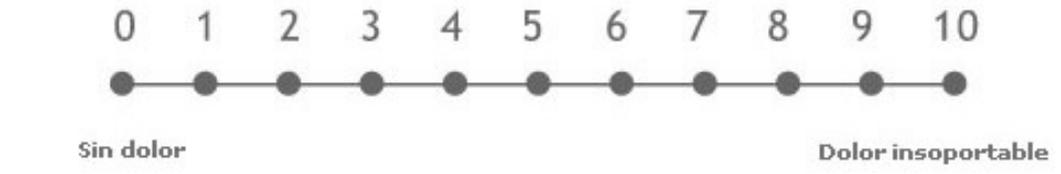


**Figura 3: Capacidad de apertura bucal**

A nivel intraoperatorio se registró como variable intraoperatoria el tipo de extracción quirúrgica, de acuerdo al índice modificado de Parant. (49) También se tuvo en cuenta el tiempo quirúrgico desde que se comenzó la incisión hasta que se dio el último punto durante la sutura.

De manera postoperatoria, se registró la inflamación (Tg-Po) y la apertura incisal a las 24 horas, 72 horas y séptimo día. También se realizó una nueva extracción de sangre a las 72 horas y al séptimo día, coincidiendo con la retirada de la sutura.

La variable dolor se registró siguiendo la escala visual analógica (VAS) durante los siete primeros días. Este se registró a través de una línea codificada de 0 a 10, siendo 0 ausencia de dolor y 10 dolor insoportable. (51) (Figura 4)



**Figura 4: Representación de la escala VAS del dolor**

Además, se pidió a los pacientes que registrasen también la hora del día a la que presentaban dolor máximo y el día que dejaron de notar dolor durante 24 horas seguidas.

Por principios éticos, los pacientes tenían permitido ingerir analgésico de rescate (paracetamol de 650 mg) en caso de dolor entre tomas de la medicación del estudio. Se les pidió que registraran tanto el número como la hora de la toma. (Figura 5).

	Día de la intervención	1er día postoperatorio	2º día postoperatorio	3er día postoperatorio
Nº de tomas de paracetamol de 650 mg				

**Tabla 1. Tabla de registro de analgesia de rescate**

Las muestras de sangre, una vez recolectadas y almacenadas, se enviaron por transporte aéreo a través de la empresa Polar Express® en hielo seco (-80° C), garantizando la viabilidad de las muestras, al laboratorio de Microbiología de la *McGill University*, en Montreal, Canadá.

Una vez en su destino, las muestras sanguíneas se analizaron mediante el Kit Luminex (*HSTCMAG-28SK-04. Human Hight Sensitivity T cell 4 Plex*), analizando citoquinas inflamatorias como la interleucina 1 $\beta$ , interleucina 6, interleucina 10 y Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )

**Limitaciones del estudio**

Dificultad para estimar un tamaño muestral adecuado. Hemos tratado de favorecer la potencia interna del estudio realizando tratamientos a boca partida para disminuir el sesgo que pudiera suponer la variabilidad interindividuo de percepción del dolor.

Como no se ha realizado ningún estudio parecido, se cree que 60 extracciones (30 pacientes) son suficientes en el caso de tener resultados clínicamente relevantes, basándonos en estudios parecidos que comparan el efecto de diferentes AINEs sobre el postoperatorio tras la extracción quirúrgica de terceros molares.

Otra limitación del estudio es la disponibilidad de los pacientes para acudir a las citas de revisión a las 24 y 72 horas, así como al séptimo día del tratamiento.

No se tiene en cuenta la posibilidad de que los sujetos del estudio tengan alteraciones del sueño, un ritmo circadiano invertido, etc.

## **Análisis estadístico**

Los datos obtenidos se incluyeron en una hoja de Excel (MS Excel 2007, Microsoft Inc. Redmond, WA, EEUU) para su posterior análisis por un investigador independiente en *McGill University* a través del software SPSS (v17.0, Chicago, Illinois, EEUU).

Se realizó una estadística descriptiva (Tabla 2, tabla 3, tabla 4 y tabla 5), obteniendo sus medias y desviaciones estándar para todas las variables. Al no cumplir los criterios de normalidad por el número de sujetos ( $n=10$ ), se emplearon test no paramétricos. Para las variables categóricas se utilizó el test de chi-cuadrado para muestras independientes; y el test de McNemar para el análisis de las muestras pareadas. Para las variables cuantitativas se realizó el test de Kruskal-Wallis. Se registró un intervalo de confianza del 95% (nivel de significación  $p<0.05$ )

## Resultados

Entre septiembre de 2019 y febrero de 2021 se trataron 12 pacientes, de los cuales uno abandonó el estudio durante el período de confinamiento domiciliario provocado por la pandemia del SARS-CoV-2. Dicho paciente tuvo que acudir de urgencia a su centro médico y su extracción se realizó en medio hospitalario.

Por lo tanto, el estudio piloto se realizó sobre 11 pacientes a los que se extrajeron los 3MI bilateralmente, contando con una muestra de 22 terceros molares.

La muestra de paciente tenía una edad media de 21.27 años ( $\pm 1.48$ ), y se dividió en 7 mujeres (63.3%) y 4 hombres (36.3%). De los 11 pacientes, todos eran caucásicos (90.9%) salvo uno que era asiático (9.1%).

El período de seguimiento de la cirugía fue de 7 días desde la extracción, tanto en el grupo experimental como en el grupo control.

Los 3MI de los once participantes del grupo experimental y el grupo control se extrajeron de manera satisfactoria. Los datos preoperatorios de los sujetos y de los terceros molares (situación y posición) así como intraoperatorios (el tiempo quirúrgico y la dificultad de la extracción de acuerdo a la escala de Parant modificada) queda recogida en la tabla 6.

<b>Grupo</b>	<b>Experimental (posología modificada)</b>	<b>Control (posología habitual)</b>
<b>Posición</b>	Mesioangular: 5/11 (45.5%) Horizontal: 3/11 (27.3%) Vertical: 1/11 (9.1%) Distal: 2/11 (18.2%)	Mesioangular: 4/11 (36.4%) Horizontal: 2/11 (18.2%) Vertical: 5/11 (45.5%)
<b>Situación</b>	Incluída: 1/11 (9.1%) Enclavada: 10/11 (90.9%)	Incluída: 1/11 (9.1%) Enclavada: 10/11 (90.9%)
<b>Tiempo quirúrgico</b>	13.45 min	9.06 min
<b>Dificultad quirúrgica</b>	Tipo I: 0/11 (0%) Tipo II: 7/11 (63.6%) Tipo III: 3/11 (27.3%) Tipo IV: 1/11 (9.1%)	Tipo I: 1/11 (9.1%) Tipo II: 7/11 (63.6%) Tipo III: 1/11 (9.1%) Tipo IV: 2/11 (18.2%)

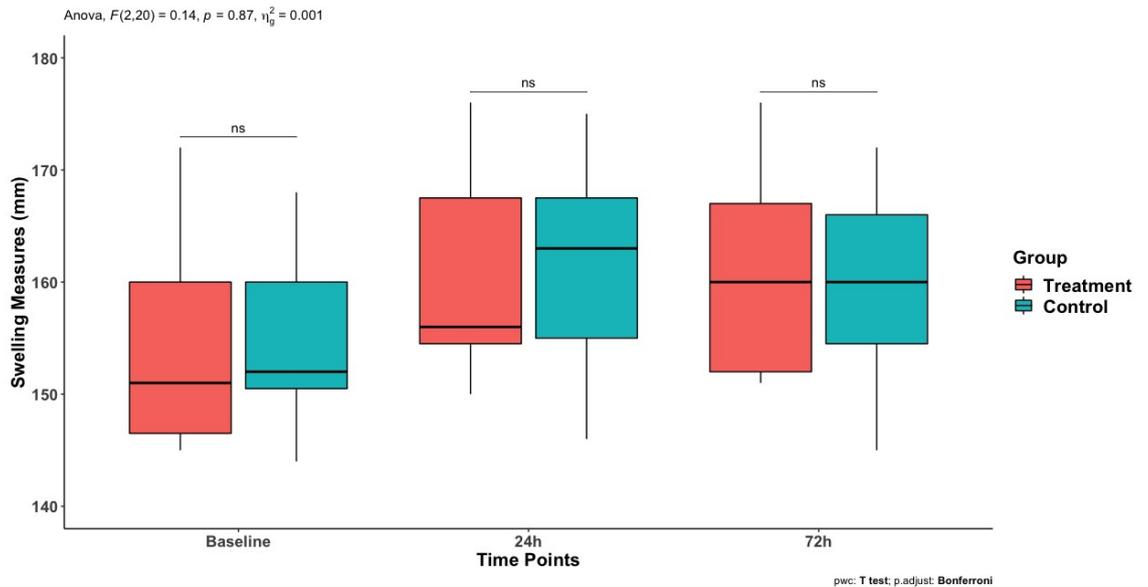
**Tabla 6: Datos preoperatorios e intraoperatorios del grupo experimental y control**

Evaluación de la inflamación

Al analizar los datos referentes a la inflamación entre el grupo experimental y el grupo control en el preoperatorio y los valores a 24 horas y 72 horas, se vió que no había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p=0.791$  y  $p=0.921$  respectivamente). Estos valores están reflejados en la tabla 7 y representados en el gráfico de 1.

Inflamación	Grupo experimental	Grupo control	p
Baseline	151.00	152.00	0.668
24 horas	156.00	163.00	0.791
72 horas	160.00	160.00	0.921

**Tabla 7: Resultados medios y nivel de significación de la inflamación en el grupo experimental y grupo control.**



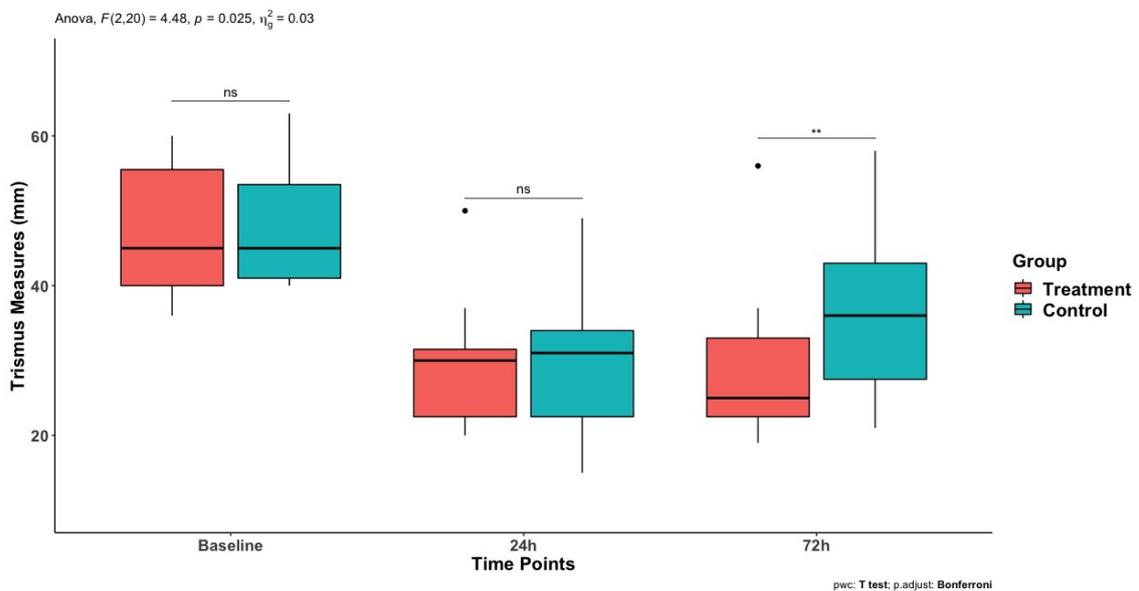
**Gráfica 1: Representación o gráfica *box plot* de la inflamación en el grupo experimental (rojo) y grupo control (azul)**

Evaluación de la apertura (trismus)

Respecto a la capacidad de apertura bucal, los valores siguieron la dinámica de la inflamación, sin diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el grupo control, a las 24 horas y a las 72 horas ( $p=0.869$  y  $p=0.114$  respectivamente). En la tabla 8. aparece reflejado la disminución de los valores medios de apertura y reflejados en la gráfica 2.

Limitación de apertura	Grupo experimental	Grupo control	p
Baseline	45.00	45.00	0.921
24 horas	30.00	31.00	0.869
72 horas	25.00	36.00	0.114

Tabla 8: Resultados medios y nivel de significación de la disminución de apertura en el grupo experimental y grupo control.



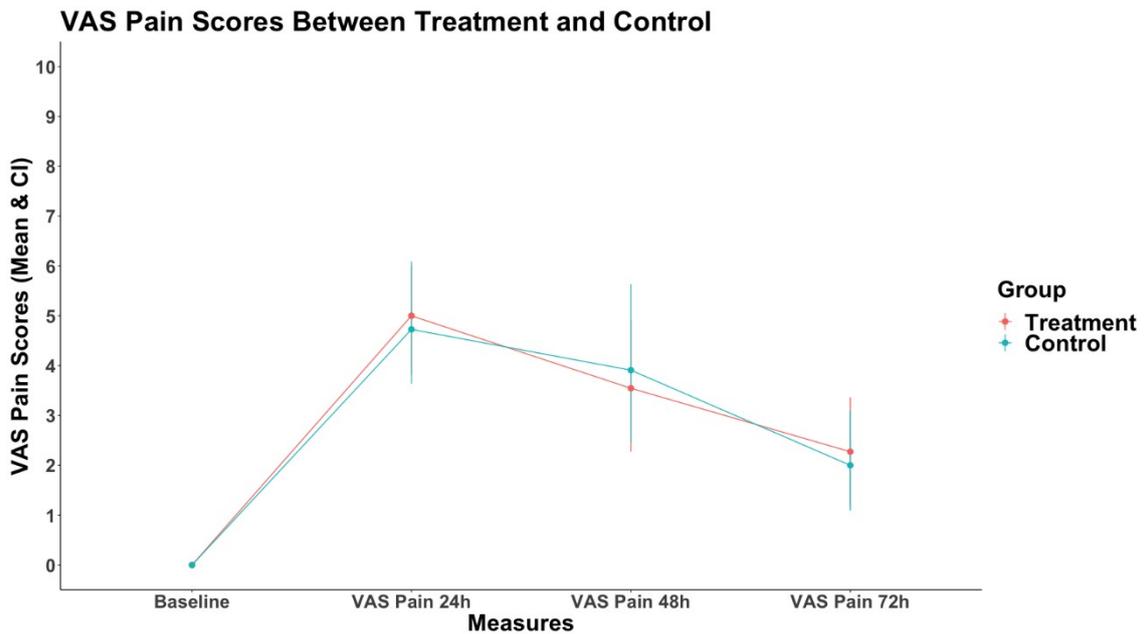
Gráfica 2: Representación o gráfica *box plot* de la disminución de apertura en el grupo experimental (rojo) y grupo control (azul)

Evaluación del dolor

En lo referente al dolor medido mediante la escala VAS, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el grupo control en la comparativa a 24 horas, 48 horas ni 72 horas, lo cual queda reflejado en la tabla 9.

Dolor (VAS)	Grupo experimental	Grupo control	p
24 horas	5.00	4.00	0.594
48 horas	3.00	3.00	0.714
72 horas	3.00	1.00	0.815

La representación y disminución del dolor con el paso de los primeros días está reflejado en la gráfica 3.

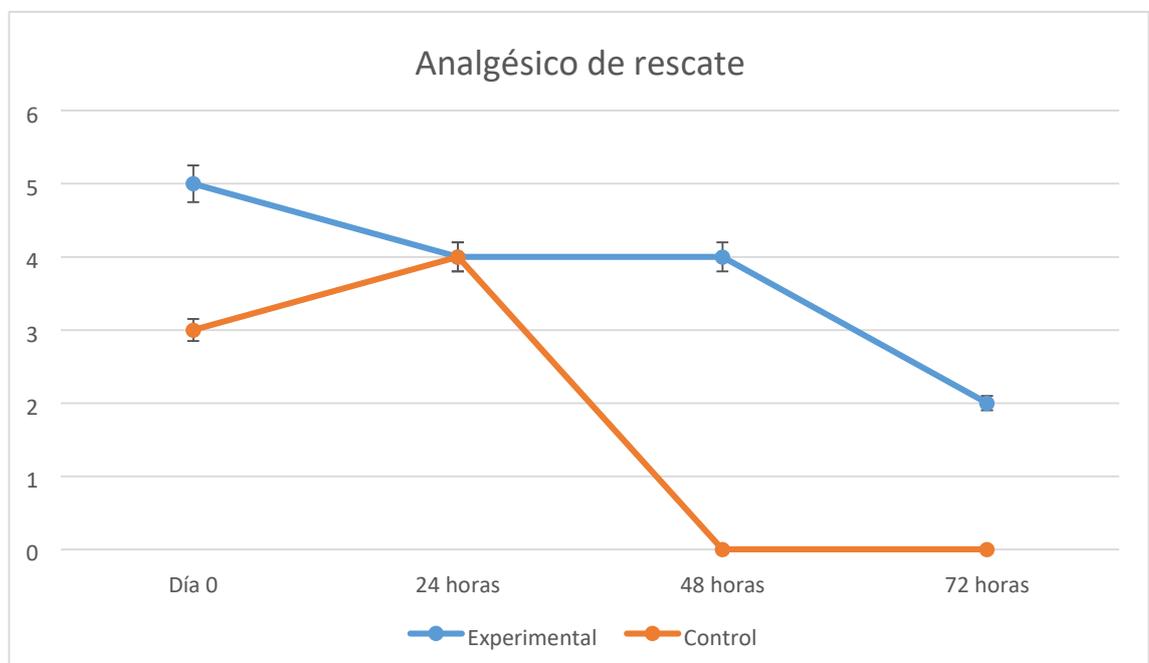


Al mismo tiempo, en todos los participantes del estudio se registró en que momento del día presentaban mayor dolor, si durante la mañana o durante la tarde. Los resultados del análisis estadístico mostraron que el dolor era mayor por la mañana en el grupo experimental frente al grupo control, de manera estadísticamente significativa ( $p=0.04$ ).

También registraron el día en que dejaban de sentir dolor, siendo en todos los casos entre el 3er y 6º día, sin diferencias entre grupos

#### Evaluación de la analgesia de rescate

En lo que respecta a la analgesia de rescate, los pacientes tenían permitido tomar paracetamol de 650 mg intercalado entre las tomas de ibuprofeno 400 mg/placebo. En el mismo día de la cirugía, a las 24 horas y 48 horas no hay diferencias entre los grupos. Sin embargo, a las 72 horas sí hay diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.026$ ) entre el grupo control (ningún sujeto necesitó analgésico de rescate) y el grupo experimental (dos sujetos hicieron requerimientos del analgésico de rescate). (Gráfica 4)



**Gráfica 4: Representación de la ingesta de analgésico de rescate entre el grupo experimental y el grupo control.**

### Evaluación de los mediadores inflamatorios en sangre

Actualmente, el análisis de las muestras de sangre para cuantificar mediante pruebas de ELISA los distintos mediadores inflamatorios de interés para el estudio está llevándose a cabo, por lo que no podemos mostrar los resultados.

### Complicaciones

En el presente estudio, se registró un desgarro de manera intraoperatoria en la paciente nº 11 durante el despegamiento mucoperióstico que no tuvo mayor relevancia durante la cirugía ni en el post operatorio.

En el paciente nº 12 se produjo una complicación sensitiva durante el post operatorio, con una disestesia del nervio bucal que remitió de forma espontánea durante los primeros quince días del post operatorio y no requirió ningún tratamiento adicional.

De estas complicaciones, ninguna supuso un impedimento a ninguno de los sujetos para la finalización del estudio.

## Discusión

La cronobiología es una disciplina médica que surgió en la década de los 60 y que se encarga del estudio de los ritmos internos que regulan funciones importantes de los seres vivos, es lo que conocemos hoy día como *ritmos circadianos*. (52, 53)

Los *ritmos circadianos* son ciclos de 24 horas que van a controlar y modificar ciertas condiciones del cuerpo humano en función del momento y de la actividad con dos claras fases establecidas: una fase activa (diurna) y una fase de descanso (nocturna) reguladas por mediadores liberados por el SNC. (27)

Se ha demostrado que los *ritmos circadianos* tienen influencia en los procesos metabólicos del organismo y que son capaces de alterar la farmacocinética de los

medicamentos, haciendo que su eficacia pueda verse mejorada o empeorada en función del momento del día en que es administrada. Pautar la administración de un fármaco en función de los ritmos internos del organismo recibe el nombre de *cronoterapia*. (35)

La cronoterapia ya se ha empleado en distintas disciplinas médicas haciendo coincidir la administración del fármaco con los ritmos circadianos del paciente. Por ejemplo, en el tratamiento de la hipertensión, la toma del antihipertensivo durante la noche muestra un menor riesgo de accidente cardiovascular (54, 55) o pacientes oncológicos en tratamiento con radioterapia, optimizando el efecto sobre el tumor y reduciendo los síntomas negativos asociados al tratamiento y mejorando la calidad de vida cuando los pacientes reciben su tratamiento por las mañanas. (56)

Incluso se ha llegado a teorizar que el empleo de la cronoterapia en pacientes afectados por el virus del SARS-CoV-2 puede tener sus beneficios, buscando unos niveles de concentración máxima de fármacos anti-inflamatorios en el momento que se produce un aumento en los mediadores perjudiciales que intervienen en la enfermedad. (41)

Este estudio piloto trata de descubrir cómo afecta la administración de AINEs mediada por la cronoterapia a las variables de dolor, inflamación y limitación de apertura en un modelo a boca partida de extracción de terceros molares inferiores quirúrgicos, e hipotetiza que la ingesta pautada de acuerdo a los ritmos circadianos presenta resultados iguales o mejores que la dosificación habitual.

Hasta donde sabemos, no existe ningún estudio en humanos que haya investigado el papel de la cronoterapia en la extracción de terceros molares y por tanto los resultados no pueden compararse con estudios similares.

La extracción del 3MI se asocia a unas complicaciones derivadas del propio acto quirúrgico como es la limitación de apertura, la inflamación y el dolor que a menudo son percibidas como desagradables por los pacientes. (57)

Una de las complicaciones más frecuentes y más complejas de tratar es el dolor. De hecho, además de ser uno de los problemas que los pacientes refieren como más importantes (24,25), es el causante de un elevado gasto sanitario, así como de numerosos días de baja laboral todos los años. (11, 12, ,13).

Desde un punto de vista fisiopatológico, el dolor dental puede ser nociceptivo (cuando su origen reside en la activación de nociceptores ante estímulos potencialmente nocivos) o neuropático (por lesión de una estructura nerviosa). (58)

Independientemente del tipo de dolor, la extracción del 3MI produce dicho fenómeno de manera irremediable y son muchos los fármacos y tratamientos encaminados a hacerlo desaparecer o disminuir su intensidad. Desde fármacos analgésicos y antipiréticos (acetaminofén), pasando por AINEs (ibuprofeno, diclofenaco, etc.), corticoides y hasta opioides. (59)

La ingesta de AINEs presenta principalmente efectos adversos tanto gastrointestinales como hepatorreñales; y en menor medida a nivel cardiovascular y antiagregante (60). Sin embargo, parece que estos efectos adversos dependen de la dosis y el momento de la ingesta. (18, 19, 20). La aplicación de la cronoterapia en la administración de los AINEs pretende minimizar estas reacciones adversas. (35)

El *trismus* es una complicación derivada de la extracción del 3MI considerada normal en el post operatorio. Se caracteriza por una limitación en la capacidad de apertura fruto del traumatismo sufrido en los músculos que participan en la masticación. Diversos estudios han analizado como varía el *trismus* en el post operatorio del 3MI aplicando diversos tratamientos: por ejemplo, Saez y cols. en 2020 aplicando un gel con chitosán *versus* un placebo observó que la limitación de apertura era menor en el grupo experimental, así como su resolución, frente a un grupo control que empleaba un placebo. (61) Otros estudios que emplean la crioterapia (62) o bien emplean geles creados con extractos de hierbas (63), no observan diferencias entre los grupos analizados.

Estos resultados se encuentran en consonancia a los obtenidos aplicando la cronoterapia del ibuprofeno en la medición del trismo, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudios a las 24 y 72 horas.

La inflamación aparece en los tejidos blandos después de una lesión o agresión intencionada, como es la extracción del 3MI, fruto de la respuesta inmunitaria. El daño tisular promueve la liberación de prostaglandinas que provocan una vasodilatación de la

zona que permite la llegada de moléculas como macrófagos, interleucinas, etc. encargadas de la reparación del daño tisular y el dolor. (64)

Entender el mecanismo de liberación de citoquinas inflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL6, IL-10 o TNF $\alpha$  es indispensable para desarrollar estrategias efectivas de cara a una adecuada regeneración de los tejidos dañados tras una intervención quirúrgica y una mejora del postoperatorio. (41)

No existen estudios clínicos que analicen el papel de la cronoterapia en la inflamación o el dolor tras la extracción del 3MI, pero sí son extensos los trabajos que comparan distintos tipos de tratamientos: fármacos diferentes, combinaciones de fármacos, posologías distintas, etc. Por ejemplo, se ha visto que la combinación de AINEs como el ibuprofeno junto a paracetamol presenta mejores resultados en cuanto a parámetros inflamatorios y sensación dolorosa en comparación con un placebo o con fármacos administrados de manera aislada. (20, 65, 66)

Se ha visto que la combinación de estos fármacos (ibuprofeno/paracetamol o tramadol/diclofenaco) presenta muy pocos efectos adversos y además se consigue un inicio de su acción más rápido. (20, 66) También se ha observado que el efecto de la analgesia cuando se combinan fármacos puede llegar a ser superior a 8-9 horas. (67, 68) Además, tomando muestras sanguíneas como referencia para evaluar los marcadores inflamatorios, se observa que hay una concentración plasmática del fármaco con mayor rapidez cuando hay combinación de analgésicos (69, 70), así como una mayor rapidez en la inhibición de PGE2. (69)

En nuestro estudio la administración de ibuprofeno, teniendo en consideración los ritmos circadianos, ha tenido un efecto positivo no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el grupo control en términos de dolor e inflamación en el post operatorio inmediato y a las 72 horas.

Bajo condiciones experimentales, se ha visto que la mayor sensibilidad al dolor se produce en horas de la tarde por lo que la administración de ibuprofeno de acuerdo a la cronoterapia con las dosis de la mañana y la tarde, deberían mantener una analgesia prolongada, alcanzando una concentración máxima en plasma cuando los mediadores inflamatorios alcanzan su pico (41)

Sin embargo, además de cuantificar el dolor diario, se les preguntó a los pacientes si presentaron mayor intensidad del dolor durante la mañana o durante la tarde. Respecto a la intensidad del dolor, los resultados mostraron que éste era mayor por la mañana en el grupo experimental respecto al grupo control, de manera estadísticamente significativa ( $p=0.04$ ). Esto puede sugerir que aquellos pacientes que no recibieron AINES durante la toma de la noche sufran una mayor acumulación de mediadores inflamatorios que se traduzca en una mayor intensidad de dolor matinal.

Apenas hay estudios en la literatura relacionados con intervenciones quirúrgicas en el territorio oral y maxilofacial en donde se utilice el análisis de marcadores inflamatorios como IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , etc, para relacionar el dolor y la inflamación con determinados biomarcadores. Por ejemplo, Shahriari y cols. toman muestras de exudado periapical de los conductos radiculares durante un tratamiento de conductos de manera preoperatoria y al 4<sup>º</sup> día y cuantifican mediante el método ELISA estos marcadores en dos grupos: uno que recibe ibuprofeno y otro que emplea un placebo. Descubren que los niveles de PGE2 son inferiores en el grupo con ibuprofeno; mientras que los niveles de TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$  no presenta diferencias entre los grupos. (71)

En cuanto a la presencia de marcadores inflamatorios en sangre, el estudio de Al-Waeli encontró un aumento de los niveles de factor de crecimiento endotelial, IL-4 e IL-13; así como un descenso en los niveles de IL-1 $\beta$  principalmente cuando la administración de AINES se produjo durante la fase activa ( $p < 0.05$ ). (38)

En nuestro estudio, las muestras sanguíneas obtenidas están siendo analizadas actualmente y no podemos establecer aún ninguna conclusión al respecto.

## Conclusiones

A la espera de recibir los resultados de los análisis sanguíneos, el estudio no presenta diferencias estadísticamente significativas en cuanto al dolor, el trismo o la inflamación entre el grupo experimental y el grupo control.

Sin embargo, si presenta diferencias significativas en el grupo experimental, con un mayor dolor matinal respecto al grupo control, con la hipótesis no demostrada de un proceso acumulativo de mediadores inflamatorios en aquellos pacientes que no reciben AINES en la toma de la noche.

La cronoterapia asociada al consumo de los AINES es una interesante área de investigación que puede minimizar tanto el consumo como las reacciones adversas de estos fármacos, sin comprometer al postoperatorio normal asociado a la extracción del 3M quirúrgico.

## Bibliografía

1. **Neves FS** et al. Correlation of panoramic radiography and cone beam CT findings in the assessment of the relationship between impacted mandibular third molars and the mandibular canal *Dentomaxillofacial Radiology* (2012) 41, 553–557.
2. **Maglione M**, Costantinides F, Bazzocchi G. Classification of impacted mandibular third molars on cone-beam CT images. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(2):e224-31.
3. **Martinez-Gonzalez JM**, Martinez-Rodriguez N, Ortega Aranegui R, Rubio Alonso LJ, Dientes Retenidos I Normon.
4. **Sağlam AA**, Tüzüm MSTüzüm MS. Clinical and radiologic investigation of the incidence, complications, and suitable removal times for fully impacted teeth in the Turkish population. *Quintessence\_Int\_* 2003 Jan;34(1):53-9.
5. **Ge J**, Yang C, Zheng J, Hu Y. Autogenous bone grafting for treatment of osseous defect after impacted mandibular third molar extraction: A randomized controlled trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2017 Jun;19(3):572-580. doi: 10.1111/cid.12466. Epub 2016 Dec 8. PMID: 27933720.
6. **Donado M**, Martinez JM, Cirugia Bucal, Patología y tecnica 4ª edición Elsevier Masson
7. **Gay Escoda C**, Aytes LB. Tratado de cirugía Bucal, Ergon.
8. **Deshapande P** et al. Proximity of Impacted Mandibular Third Molars to the Inferior Alveolar Canal and Its Radiographic Predictors: A Panoramic

- Radiographic Study J. Maxillofac. Oral Surg. (Apr-June 2013) 12(2):145–151.
9. **Friedman JW.** The prophylactic extraction of third molars: a public health hazard. American journal of public health. 2007;97(9):1554-9.
  10. **Sancho-Puchades M, Valmaseda-Castellon E, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C.** Quality of life following third molar removal under conscious sedation. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2012;17(6):e994- 9.
  11. **Tulloch JF, Antczak-Bouckoms AA, Ung N.** Evaluation of the costs and relative effectiveness of alternative strategies for the removal of mandibular third molars. International journal of technology assessment in health care. 1990;6(4):505-15.
  12. **Gatchel RJ, Okifuji A.** Evidence-based scientific data documenting the treatment and cost-effectiveness of comprehensive pain programs for chronic nonmalignant pain. J Pain. 2006;7(11):779-93.
  13. **Caramés MA, Navarro M.** Costes del tratamiento del dolor versus su no tratamiento. Aproximación a la realidad de Portugal y España. Dor (2016) 24
  14. **Pountos I, Georgouli T, Blokhuis TJ, Pape HC, Giannoudis PV.** Pharmacological agents and impairment of fracture healing: what is the evidence? Injury. 2008;39(4):384-94.
  15. **Pountos I, Georgouli T, Calori GM, Giannoudis PV.** Do nonsteroidal antiinflammatory drugs affect bone healing? A critical analysis. Thescientificworldjournal. 2012;2012:606404.
  16. **Mathiesen O, Wetterslev J, Kontinen VK, Pommergaard HC, Nikolajsen L, Rosenberg J, et al.** Adverse effects of perioperative paracetamol, NSAIDs,

- glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2014;58(10):1182-98.
17. **Wester** JU, Haerslev T, Mathiesen FK, Jespersen SM, Hansen TM. [Naproxen versus indomethacin as night-time medication for patients with rheumatoid arthritis]. *Ugeskrift for Laeger*. 1991;153(27):1937-9.
18. **Moore** N. Ibuprofen: a journey from prescription to over-the-counter use. *J R Soc Med*. 2007;100 Suppl 48:2-6. PMID: 18335846.
19. **Moore** PA, Hersh EV. Combining ibuprofen and acetaminophen for acute pain management after third-molar extractions: translating clinical research to dental practice. *J Am Dent Assoc*. 2013 Aug;144(8):898-908. doi: 10.14219/jada.archive.2013.0207. PMID: 23904576.
20. **Moore** RA, Derry S, McQuay HJ, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(9):Cd008659.
21. **O'Connor** JP, Manigrasso MB, Kim BD, Subramanian S. Fracture healing and lipid mediators. *BoneKEy reports*. 2014;3:517.
22. **Gómez-Acebo** I, Dierssen-Sotos T, de Pedro M, Pérez-Gómez B, Castaño-Vinyals G, Fernández-Villa T, Palazuelos-Calderón C, Amiano P, Etxeberria J, Benavente Y, Fernández-Tardón G, Salcedo-Bellido I, Capelo R, Peiró R, Marcos-Gragera R, Huerta JM, Tardón A, Barricarte A, Altzibar JM, Alonso-Molero J, Dávila-Batista V, Aragonés N, Pollán M, Kogevinas M, Llorca J. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs consumption in Spain. The MCC-Spain study. *BMC Public Health*. 2018 Sep 21;18(1):1134. doi: 10.1186/s12889-018-6019-z. PMID: 30241493; PMCID: PMC6150967.

23. **Adams SS.** The propionic acids: a personal perspective. *Journal of clinical pharmacology.* 1992;32(4):317-23.
24. **Seymour RA, Meechan JG, Blair GS.** An investigation into post-operative pain after third molar surgery under local analgesia. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1985 Dec;23(6):410-8. doi: 10.1016/0266-4356(85)90025-7. PMID: 2933061.
25. **Seymour RA, Walton JG.** Pain control after third molar surgery. *International journal of oral surgery.* 1984;13(6):457-85.
26. **Pozzi A, Gallelli L.** Pain management for dentists: the role of ibuprofen. *Annali di stomatologia.* 2011;2(3-4 Suppl):3-24.
27. **Curtis AM, Fagundes CT, Yang G, Palsson-McDermott EM, Wochal P, McGettrick AF, et al.** Circadian control of innate immunity in macrophages by miR-155 targeting Bmal1. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2015;112(23):7231-6.
28. **Acheson RM, Chan YK, Payne M.** New Haven survey of joint diseases. The interrelationships between morning stiffness, nocturnal pain and swelling of the joints. *J Chronic Dis.* 1969 Jan;21(8):533-42. doi: 10.1016/0021-9681(69)90049-6. PMID: 5305863.
29. **Ingpen ML.** A controlled clinical trial of sustained-action dextropropoxyphene hydrochloride. *Br J Clin Pract.* 1969 Mar;23(3):113-5. PMID: 4237734.
30. **Ivaska KK, Kakonen SM, Gerdhem P, Obrant KJ, Pettersson K, Vaananen HK.** Urinary osteocalcin as a marker of bone metabolism. *Clinical chemistry* 2005;51(3):618-28.

31. **Kunimoto T**, Okubo N, Minami Y, Fujiwara H, Hosokawa T, Asada M, Oda R, Kubo T, Yagita K. A PTH-responsive circadian clock operates in ex vivo mouse femur fracturehealing site. *Scientific reports* 2016;6:22409.
32. **Hansson LI**, Stenstrom A, Thorngren KG. Diurnal variation of longitudinal bone growth in the rabbit. *Acta orthopaedica Scandinavica* 1974;45(4):499-507.
33. **Dudek M**, Meng QJ. Running on time: the role of circadian clocks in the musculoskeletal system. *The Biochemical journal* 2014;463(1):1-8.
34. **Swanson CM**, Kohrt WM, Buxton OM, Everson CA, Wright KP, Jr., Orwoll ES, Shea SA. The importance of the circadian system & sleep for bone health. *Metabolism: clinical and experimental* 2017.
35. **Lemmer B**. Chronobiology, drug-delivery, and chronotherapeutics. *Advanced drug delivery reviews* 2007;59(9-10):825-7.
36. **Kakan X**, Chen P, Zhang J. Clock gene mPer2 functions in diurnal variation of acetaminophen induced hepatotoxicity in mice. *Experimental and toxicologic pathology :official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie* 2011;63(6):581-5.
37. **Xu YQ**, Zhang D, Jin T, Cai DJ, Wu Q, Lu Y, Liu J, Klaassen CD. Diurnal variation of hepatic antioxidant gene expression in mice. *PloS one* 2012;7(8):e44237.
38. **Al-Waeli**, H., Nicolau, B., Stone, L., Nada, L. A., Gao, Q., Abdallah, M., ... Tamimi, F. (2020). Chronotherapy of non-steroidal anti-inflammatory drugs may enhance postoperative recovery. *Scientific Reports*, 10, 1–14.
39. **Bruguerolle B**, Labrecque G. Rhythmic pattern in pain and their chronotherapy. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2007;59(9-10):883-95.

40. **Na** Y-R, Yoon Y-N, Son D-I, Seok S-H. Cyclooxygenase-2 Inhibition Blocks M2 Macrophage Differentiation and Suppresses Metastasis in Murine Breast Cancer Model. *PLoS One*. 2013;8(5):e63451.
41. **Tamimi** F, Abusamak M, Akkanti B, Chen Z, Yoo SH, Karmouty-Quintana H. The case for chronotherapy in Covid-19-induced acute respiratory distress syndrome. *Br J Pharmacol*. 2020 Nov;177(21):4845-4850. doi: 10.1111/bph.15140. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32442317; PMCID: PMC7280566.
42. **Levi** F, Le Louarn C, Reinberg A. Timing optimizes sustained-release indomethacin treatment of osteoarthritis. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1985;37(1):77-84.
43. **Labrecque** N, Cermakian N. Circadian Clocks in the Immune System. *Journal of Biological Rhythms*. 2015;30(4):277-90.
44. **To** H, Yoshimatsu H, Tomonari M, Ida H, Tsurumoto T, Tsuji Y, et al. Methotrexate chronotherapy is effective against rheumatoid arthritis. *Chronobiol Int*. 2011;28(3):267-74.
45. **Keller** M, Mazuch J, Abraham U, Eom GD, Herzog ED, Volk HD, et al. A circadian clock in macrophages controls inflammatory immune responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(50):21407-12.
46. **Scheiermann** C, Kunisaki Y, Frenette PS. Circadian control of the immune system. *Nature reviews Immunology*. 2013;13(3):190-8.

47. **Moreno Brea MA**, Micó JA. TNF y citocinas y dolor: más allá de la inflamación tisular [TNF and cytokines and pain: Beyond the tisular inflammation]. *Reumatol Clin*. 2009 Aug;5 Suppl 2:1-4. Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2009.05.001. Epub 2009 Jul 10. PMID: 21794649.
48. **Jääskeläinen SK**. *J Orofac Pain*. 2004 Spring;18(2):85-107).
49. **Janjua OS**, Baig Z, Manzoor A, Abbas T. Accuracy of pederson and modified parant scale for predicting difficulty level of mandibular third molar. *Arch Orofac Sci* 2013; 8: 9-13.
50. **Amin MM**, Laskin DM. Prophylactic use of indomethacin for prevention of postsurgical complications after removal of impacted third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1983 May;55(5):448-51. doi: 10.1016/0030-4220(83)90227-x. PMID: 6575332.
51. **Tammaro S**, Berggren U, Bergenholtz G. Representation of verbal pain descriptors on a visual analogue scale by dental patients and dental students. *Eur J Oral Sci*. 1997 Jun;105(3):207-12. doi: 10.1111/j.1600-0722.1997.tb00202.x. PMID: 9249186.
52. **Rietveld WJ**. Chronobiology. *Horm Res*. 1990;33(2-4):53-7. doi: 10.1159/000181463. PMID: 2210622.
53. **Smolensky MH**, D'Alonzo GE. Medical chronobiology: concepts and applications. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Jun;147(6 Pt 2):S2-19. doi: 10.1164/ajrccm/147.6\_Pt\_2.S2. PMID: 8494195.

54. **Stranges PM**, Drew AM, Rafferty P, Shuster JE, Brooks AD. Treatment of hypertension with chronotherapy: is it time of drug administration? *Ann Pharmacother*. 2015 Mar;49(3):323-34. doi: 10.1177/1060028014563535. Epub 2014 Dec 16. PMID: 25515866.
55. **Bowles NP**, Thosar SS, Herzig MX, Shea SA. Chronotherapy for Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Sep 28;20(11):97. doi: 10.1007/s11906-018-0897-4. Erratum in: *Curr Hypertens Rep*. 2018 Dec 4;21(1):1. PMID: 30267334; PMCID: PMC6491046
56. Shuboni-Mulligan DD, Breton G, Smart D, Gilbert M, Armstrong TS. Radiation chronotherapy-clinical impact of treatment time-of-day: a systematic review. *J Neurooncol*. 2019 Dec;145(3):415-427. doi: 10.1007/s11060-019-03332-7. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31729636.
57. **Cho H**, Lynham AJ, Hsu E. Postoperative interventions to reduce inflammatory complications after third molar surgery: review of the current evidence. *Aust Dent J*. 2017 Dec;62(4):412-419. doi: 10.1111/adj.12526. Epub 2017 Jun 14. PMID: 28498604.
58. **Wolf CJ**. What is this thing called pain? *J Clin Invest*. 2010 Nov;120(11):3742-4. doi: 10.1172/JCI45178. Epub 2010 Nov 1. PMID: 21041955; PMCID: PMC2965006.
59. **Pergolizzi JV**, Magnusson P, LeQuang JA, Gharibo C, Varrassi G. The pharmacological management of dental pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Apr;21(5):591-601. doi: 10.1080/14656566.2020.1718651. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32027199.

60. **Rainsford** KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*. 2009 Dec;17(6):275-342. doi: 10.1007/s10787-0090016-x. Epub 2009 Nov 21. PMID: 19949916.
61. **Sáez-Alcaide** LM, Molinero-Mourelle P, González-Serrano J, Rubio-Alonso L, Bornstein MM, López-Quiles J. Efficacy of a topical gel containing chitosan, chlorhexidine, allantoin and dexpanthenol for pain and inflammation control after third molar surgery: A randomized and placebo-controlled clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020 Sep 1;25(5):e644-e651. doi: 10.4317/medoral.23661. PMID: 32683390; PMCID: PMC7473436.
62. **do Nascimento-Júnior** EM, Dos Santos GMS, Tavares Mendes ML, Cenci M, Correa MB, Pereira-Cenci T, Martins-Filho PRS. Cryotherapy in reducing pain, trismus, and facial swelling after third-molar surgery: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Dent Assoc*. 2019 Apr;150(4):269-277.e1. doi: 10.1016/j.adaj.2018.11.008. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30798949.
63. **Isola** G, Matarese M, Ramaglia L, Iorio-Siciliano V, Cordasco G, Matarese G. Efficacy of a drug composed of herbal extracts on postoperative discomfort after surgical removal of impacted mandibular third molar: a randomized, triple-blind, controlled clinical trial [published online ahead of print October 11, 2018
64. **Kimura** G. [Pathogenesis of edema and its classification]. *Nihon Rinsho*. 2005 Jan;63(1):11-6. Japanese. PMID: 15675311.
65. **Desjardins** P, Alvarado F, Gil M, González M, Guajardo R. Efficacy and Safety of Two Fixed-Dose Combinations of Tramadol Hydrochloride and Diclofenac Sodium

- in Postoperative Dental Pain. *Pain Med.* 2020 Oct 1;21(10):2447-2457. doi: 10.1093/pm/pnaa124. PMID: 32488263.
66. **Daniels** SE, Atkinson HC, Stanescu I, Frampton C. Analgesic Efficacy of an Acetaminophen/Ibuprofen Fixed-dose Combination in Moderate to Severe Postoperative Dental Pain: A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebocontrolled Trial. *Clin Ther.* 2018 Oct;40(10):1765-1776.e5. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.08.019. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30245281.
67. **Searle** S, Muse D, Paluch E, Leyva R, DePadova E, Cruz-Rivera M, Kellstein D. Efficacy and Safety of Single and Multiple Doses of a Fixed-dose Combination of Ibuprofen and Acetaminophen in the Treatment of Postsurgical Dental Pain: Results From 2 Phase 3, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebocontrolled Studies. *Clin J Pain.* 2020 Jul;36(7):495-504. doi: 10.1097/AJP.0000000000000828. PMID: 32271183.
68. **Kellstein** D, Leyva R. Evaluation of Fixed-Dose Combinations of Ibuprofen and Acetaminophen in the Treatment of Postsurgical Dental Pain: A Pilot, DoseRanging, Randomized Study. *Drugs R D.* 2020 Sep;20(3):237-247. doi: 10.1007/s40268-020-00310-7. PMID: 32506309; PMCID: PMC7419400.
69. **Shin** D, Lee SJ, Ha YM, Choi YS, Kim JW, Park SR, Park MK. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation according to absorption differences in three formulations of ibuprofen. *Drug Des Devel Ther.* 2017 Jan 4;11:135-141. doi: 10.2147/DDDT.S121633. PMID: 28115830; PMCID: PMC5221548.
70. **Playne** R, Anderson BJ, Frampton C, Stanescu I, Atkinson HC. Analgesic effectiveness, pharmacokinetics, and safety of a paracetamol/ibuprofen fixeddose combination in children undergoing adenotonsillectomy: A randomized, single-

blind, parallel group trial. Paediatr Anaesth. 2018 Dec;28(12):1087-1095. doi: 10.1111/pan.13517. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30375109

71. **Shahriari** S, Rezaei A, Jalalzadeh SM, Mani K, Zamani A. Effect of Ibuprofen on IL1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and PGE2 levels in periapical exudates: a double blinded clinical trial. Iran J Immunol. 2011 Sep;8(3):176-82. PMID: 21931204.

## Tablas

Tabla recogida mediciones	Preoperatorio					
	Días	0	1	2	3	7
Dolor postoperatorio (VAS)		-				
Inflamación (base mentón a trago)						
Trismo (apertura incisal)						

Variables	Treatment	Control	p
n	11	11	
Age (median [IQR])	21.00 [20.00, 21.50]	21.00 [20.00, 21.50]	1.000 <sup>a</sup>

<b>Race (%)</b>			
Asiatic	1 (9.1)	1 (9.1)	1.000 <sub>b</sub>
Caucasic	10 (90.9)	10 (90.9)	
<b>Medical History (%)</b>			
Yes	1 (9.1)	1 (9.1)	1.000 <sub>b</sub>
No	10 (90.9)	10 (90.9)	
<b>Medication (%)</b>			
Yes	1 (9.1)	1 (9.1)	1.000 <sub>b</sub>
No	10 (90.9)	10 (90.9)	
<b>Smoking (%)</b>			
No	11 (100.0)	11 (100.0)	NA <sub>b</sub>
<b>Tooth (%)</b>			
38	10 (90.9)	1 (9.1)	<b>0.001</b> <sub>b</sub>
48	1 (9.1)	10 (90.9)	
<b>Impaction (%)</b>			
Fully impacted	1 (9.1)	1 (9.1)	1.000 <sub>b</sub>
Partially impacted	10 (90.9)	10 (90.9)	
<b>Position (%)</b>			
Distal	2 (18.2)	0 (0.0)	0.173 <sub>b</sub>
Horizontal	3 (27.3)	2 (18.2)	
Mesial	5 (45.5)	4 (36.4)	
Vertical	1 (9.1)	5 (45.5)	
<b>Surgery Description (%)</b>			
I – Flap only	0 (0.0)	1 (9.1)	0.506 <sub>b</sub>
II – Flap and osteotomy	7 (63.6)	7 (63.6)	
III – Flap, osteotomy and coronal sectioning	3 (27.3)	1 (9.1)	
IV – Flap, osteotomy and coronal and radicular sectioning	1 (9.1)	2 (18.2)	
<b>Swelling Baseline (median [IQR]) -mm</b>	151.00 [146.50, 160.00]	152.00 [150.50, 160.00]	0.668 <sup>a</sup>
<b>Trismus Baseline (median [IQR]) -mm</b>	45.00 [40.00, 55.50]	45.00 [41.00, 53.50]	0.921 <sup>a</sup>
<b>VAS Pain Baseline (median [IQR])</b>	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	NaN <sup>a</sup>
<b>Surgery Duration (median [IQR]) -mins</b>	13.45 [11.57, 15.00]	9.06 [6.36, 11.35]	<b>0.042</b> <sub>a</sub>
<b>Quirurgical Complications (%)</b>			
Flap tear	0 (0.0)	1 (9.1)	1.000 <sub>b</sub>
No	11 (100.0)	10 (90.9)	
<b>Postoperative Complications (%)</b>			

No	10 (90.9)	11 (100.0)	1.000 <sup>b</sup>
Tempy disesthesia buccal nerve	1 (9.1)	0 (0.0)	

<sup>a</sup> Kruskal-Wallis Rank Sum Test, <sup>b</sup> Pearson's Chi-squared test

Variables	Treatment	Control	p*
<b>n</b>	11	11	
Swelling Baseline (median [IQR]) -mm	151.00 [146.50, 160.00]	152.00 [150.50, 160.00]	0.668
Swelling 24h (median [IQR]) -mm	156.00 [154.50, 167.50]	163.00 [155.00, 167.50]	0.791
Swelling 72h (median [IQR]) -mm	160.00 [152.00, 167.00]	160.00 [154.50, 166.00]	0.921
Trismus Baseline (median [IQR]) -mm	45.00 [40.00, 55.50]	45.00 [41.00, 53.50]	0.921
Trismus 24h (median [IQR]) -mm	30.00 [22.50, 31.50]	31.00 [22.50, 34.00]	0.869
Trismus 72h (median [IQR]) -mm	25.00 [22.50, 33.00]	36.00 [27.50, 43.00]	0.114
VAS Pain Baseline (median [IQR])	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	NaN
VAS Pain 24h (median [IQR])	5.00 [4.00, 6.50]	4.00 [3.50, 6.00]	0.594
VAS Pain 48h (median [IQR])	3.00 [2.00, 5.00]	3.00 [2.00, 5.00]	0.714
VAS Pain 72h (median [IQR])	3.00 [0.50, 3.00]	1.00 [1.00, 3.00]	0.815

\* Kruskal-Wallis Rank Sum Test

	Treatment	Control	p
<b>n</b>	11	11	
<b>RM pills on Surgery Day (%)</b>			
None Taken	6 (54.5)	8 (72.7)	0.579 <sup>a</sup>
One or More	5 (45.5)	3 (27.3)	
<b>RM pills 24h postoperatively (%)</b>			
None Taken	7 (63.6)	7 (63.6)	0.546 <sup>a</sup>
One or More	4 (36.4)	4 (36.4)	
<b>RM pills 48h postoperatively (%)</b>			
None Taken	7 (63.6)	11 (100.0)	0.121 <sup>a</sup>
One or More	4 (36.4)	0 (0.0)	
<b>RM pills 72h postoperatively (%)</b>			
None Taken	9 (81.8)	11 (100.0)	<b>0.026<sup>a</sup></b>
One or More	2 (18.2)	0 (0.0)	
<b>Total No of RM pills (median [IQR])</b>	1.00 [0.00, 2.50]	0.00 [0.00, 1.00]	0.331 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> McNemar's Chi-Squared Rest, <sup>b</sup> Kruskal-Wallis Rank Sum Test

	Treatment	Control	p*
<b>n</b>	11	11	
<b>No Pain (%)</b>			
Day 3 & 4	7 (63.6)	5 (45.5)	1

Day 5 & 6	4 (36.4)	6 (54.5)	
<b>Max Pain Time (%)</b>			
Morning	2 (18.2)	0 (0.0)	<b>0.04</b>
Evening	9 (81.8)	10 (100.0)	
McNemar's Chi-Squared test			

## Anexos

- Información del estudio para pacientes
- Consentimiento informado
- Hoja de recogida de datos
- Aceptación AEMPS
- Aceptación CEIm
- Idoneidad de las instalaciones/investigadores
- Seguro del Centro Sanitario

## INFORMACIÓN PARA LOS PARTICIPANTES

### **Estudio: Eficacia de la periodicidad de un Anti-Inflamatorio No Esteroideo (Ibuprofeno) en la curación tras la extracción quirúrgica del tercer molar inferior- Un Ensayo Clínico Aleatorizado.**

#### Introducción

El Máster de Cirugía Bucal e Implantología de la UCM le invita a participar en el estudio que está llevando a cabo acerca de la periodicidad en la administración de ibuprofeno tras la extracción de cordales, para lo cual vamos a facilitarle la información que precise para decidir si desea participar. Puede tomarse el tiempo que necesite en decidir si participa, asimismo puede hablar con personas de su confianza del tema para que le ayuden a tomar la decisión. En el caso de no entender ciertas palabras o conceptos de este consentimiento puede consultar al investigador principal, el Dr. Torres García- Denche, quien le responderá a cualquier duda que pueda surgir a lo largo del tratamiento.

### **Propósito**

Evaluar cuál es el mejor momento para la ingesta de ibuprofeno 400mg para el tratamiento del dolor post operatorio derivado de la cirugía de extracción de cordales inferiores.

### **Tipo de intervención y procedimientos**

La intervención para el estudio será idéntica en ambos grupos, y la diferencia se establecerá en el momento de la ingesta del medicamento para el control del dolor, siendo en un grupo de forma normal (tres veces al día) y en el otro grupo se realizarán dos tomas de ibuprofeno y un placebo.

### **Justificación del estudio e hipótesis**

El objetivo del estudio es comprobar los efectos de la cronoterapia con AINE's en la recuperación del paciente tras la extracción de muelas del juicio, y observar si ofrece mejores resultados respecto a la pauta habitual. Se considera un objetivo importante, dado que los resultados del estudio pueden extrapolarse a otras intervenciones médicas en las que se comprometa al tejido óseo. La pregunta principal del estudio es: si una muestra de pacientes sometidos a la extracción de muelas del juicio tomara una dosis únicamente por la mañana y por la tarde de 400mg frente a la dosificación rutinaria de tres tomas al día, ¿existirá una disminución en el dolor y una mejoría respecto a la curación en el primer grupo?

### **Objetivos**

La hipótesis de trabajo es: dentro de una muestra de pacientes sometidos a extracción quirúrgica del tercer molar, la administración de AINE's durante la fase activa resultará en un mejor postoperatorio frente a una administración durante la fase de descanso. Los objetivos específicos son evaluar el efecto de la administración de ibuprofeno 400mg en la severidad del dolor postoperatorio, la inflamación y la apertura bucal; y comparar los diferentes niveles de mediadores inflamatorios a las 48h de la intervención quirúrgica entre aquellos recibiendo una dosis de ibuprofeno 400mg en la fase activa frente a aquellos que la reciben tres veces al día.

### **Diseño del estudio**

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado unicéntrico a doble ciego.

Todos los pacientes serán sometidos a una exploración clínica y radiográfica rutinaria evaluando la posibilidad de ser incluidos en el estudio. El screening preoperatorio será realizado por residentes de segundo año del Máster de Cirugía Bucal e Implantología de la Universidad Complutense de Madrid, bajo la supervisión de un doctor especialista en Cirugía Bucal.

Los sujetos que sean susceptibles de extracción de terceros molares serán informados del objetivo y naturaleza del estudio. Aquellos interesados serán invitados a formar parte del estudio. Cada paciente deberá cumplimentar y firmar el consentimiento informado antes de la cirugía, el cual incluye: el diente que será extraído, nombre del operador y posibles efectos adversos o complicaciones.

### **Procedimiento clínico**

Todos los pacientes serán tratados bajo el mismo protocolo quirúrgico. Será administrada anestesia local (4% articaína con adrenalina), se realizará una incisión festoneada lineal desde mesial del primer molar inferior hasta distal del segundo molar inferior, y una descarga distal en la rama mandibular. Se hará un despegamiento mucoperióstico a espesor total y una reflexión del colgajo lingual para proteger la estructura del nervio lingual. Se realizará ostectomía de la cara vestibular y distal del tercer molar hasta exponer la corona anatómica por completo con una fresa redonda de carburo de tungsteno y abundante irrigación. Se realizará odontosección coronal y/o radicular siempre que sea necesario mediante una fresa de fisura y se terminará la extracción mediante el uso de elevadores recto, elevadores de Winter o fórceps. Se llevará a cabo una revisión de la zona y un legrado del saco pericoronario y se realizará una sutura con seda 4/0. En todos los casos se apuntará el diente extraído, la cantidad de anestesia y el tiempo empleado desde que se comienza la incisión hasta el cierre. Cada participante recibirá la cantidad necesaria de analgésico para los tres días siguientes a la cirugía. El grupo 1 recibirá una dosis de ibuprofeno 400mg en la mañana, una dosis por la tarde y un placebo en la noche (mismo color, sabor y consistencia); y el grupo 2 recibirá tres dosis de ibuprofeno 400mg. La medicación oral (ibuprofeno y placebo) tendrán misma apariencia y se entregarán al paciente por parte del investigador principal en un sobre cerrado con un número de seguimiento que sólo sabrá el investigador principal.

Además, se realizará una **extracción sanguínea** (3ml) en el preoperatorio y a las 72h post operatorio, que será analizada en el mismo día en los laboratorios de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid, para medir el perfil inflamatorio (principalmente IL-1B, IL-6, IL-10 y TNF-alfa).

El resultado principal será medir, mediante la escala visual analógica (VAS) que ha sido validada por numerosos ensayos clínicos, la **severidad del dolor** en los tres días posteriores a la cirugía. Esta escala cuantifica la cantidad de dolor que siente el paciente de (0) no dolor a (10) el peor dolor imaginable.

Los pacientes serán instruidos a completar de forma diaria la escala antes de la cirugía y cada día tras la cirugía durante los tres primeros días. El o ella marcará el dolor (0-10). Por razones éticas, cada participante recibirá medicación de rescate (acetaminofén 500mg) y serán instruidos a tomar dos dosis si lo necesitan, sin exceder 4g/día. Los pacientes podrán tomar el analgésico de rescate siempre que lo necesiten, a su juicio y deberán esperar al menos 6 horas entre dosis así como apuntar cada vez que tome medicación.

## ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

### **Consentimiento informado**

#### HOJA DE CONSENTIMIENTO PARA EL ESTUDIO

**LEA** la siguiente información para estar seguro/a que comprende perfectamente el objetivo del estudio que se realizará, y firme en caso de que esté de acuerdo en participar en el estudio:

Investigador principal: Dr. Jesús Torres García- Denche

Documento de consentimiento informado para extracción de cordales.

Este formulario de consentimiento informado se dirige a los pacientes atendidos en el Máster de Cirugía Bucal e Implantología de la Universidad Complutense de Madrid, que precisan extracción de cordales inferiores y que se les invita a participar en el proyecto de investigación titulado: **“Eficacia de la periodicidad de un Anti-Inflamatorio No Esteroideo (Ibuprofeno) en la curación tras la extracción quirúrgica del tercer molar inferior- Un Ensayo Clínico Aleatorizado”**.

Selección de participantes

Se está invitando a participar en este estudio a todos los pacientes que precisan extracción de cordales retenidos.

Participación voluntaria

La participación en este estudio es totalmente voluntaria. Tanto si decide participar como si no, seguirá recibiendo los servicios de esta clínica con normalidad. También puede cambiar de opinión más adelante y dejar de participar aun habiendo aceptado antes.

### **Beneficios e incomodidades que conlleva la participación en el estudio**

No recibirá ningún beneficio directo por el hecho de participar en el estudio, ya que los resultados tendrán un interés científico. No obstante, en el caso que los datos pudieran proporcionarle un potencial beneficio con respecto a la enfermedad, le serán comunicados siempre que, con anterioridad, no hubiera manifestado por escrito el deseo de no recibir este tipo de información.

En cuanto a las incomodidades, como se ha dicho anteriormente, la técnica quirúrgica sería la misma que si no participara en este estudio. La principal incomodidad sería las propias derivadas de la extracción: dolor, inflamación, trismo o infección.

### **Gastos**

La participación en este estudio no supondrá ningún gasto para el paciente.

### **Confidencialidad**

Se garantiza la confidencialidad, eso quiere decir que siempre se guardará el anonimato de los datos. Por eso los resultados del estudio se almacenarán en archivos específicos creados especialmente para este fin y estarán protegidos con las medidas de seguridad exigidas en la legislación vigente. Estos datos no se incluirán en su historia clínica.

Los resultados obtenidos podrán ser consultados por los investigadores del estudio y ser publicados en revistas científicas sin que consten sus datos personales. En cualquier momento, puede solicitar sus datos personales, que constan en el estudio, por si hace falta rectificar alguno; así como revocar esta autorización. Para ello tiene que realizar una comunicación escrita dirigida a la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid .

### **Formulario de consentimiento informado**

Don/Doña

De años de edad y D.N.I nº

Con domicilio en:

DECLARA

Que el doctor me ha informado y explicado el proceder al realizar un tratamiento

en el que se va extraer los cordales inferiores, dándome la siguiente información: Comprendo y acepto que el procedimiento al que voy a ser sometido, forma parte de un protocolo de estudio, que doy mi autorización a que se me efectúe, que se utilicen mis datos, radiografías y fotografías, y entren a formar parte del estudio con fines científicos; todo ello para contribuir al avance de la odontoestomatología. He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

Por ello manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento y en tales condiciones consiento que se me practique el tratamiento que me ha explicado el

Dr D Colegiado nº

Fdo. El paciente

En Madrid a de de 20

## HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

### 1. Historia Clínica

<b>Nº Paciente</b>		<b>Fecha</b>
<b>Fecha de nacimiento</b>	<b>Género</b>	<b>Raza</b>
<b>Fecha intervención</b>		<b>Retirada sutura</b>

**-Anamnesis y antecedentes personales (patologías sistémicas):**

**-Antecedentes familiares:**

**-Historia farmacológica (anotar las alergias medicamentosas):**

**Fumador:**  Exfumador

- No
- <10 cigarrillos/día
- 10-20 cigarrillos/día
- >20 cigarrillos día

## 2. Evaluación preoperatoria y postoperatoria

### Posición del tercer molar:

- |           |  |           |  |
|-----------|--|-----------|--|
| <b>38</b> | <input type="checkbox"/> Mesioangulado<br><input type="checkbox"/> Distoangulado<br><input type="checkbox"/> Horizontal<br><input type="checkbox"/> Vertical | <b>48</b> | <input type="checkbox"/> Mesioangulado<br><input type="checkbox"/> Distoangulado<br><input type="checkbox"/> Horizontal<br><input type="checkbox"/> Vertical |
|-----------|--|-----------|--|

### Situación del tercer molar:

- |           |   |           |   |
|-----------|---|-----------|---|
| <b>38</b> | <input type="checkbox"/> Incluido<br><input type="checkbox"/> Enclavado | <b>48</b> | <input type="checkbox"/> Incluido<br><input type="checkbox"/> Enclavado |
|-----------|---|-----------|---|

### Medición de la inflamación (mm):

Nº de diente	Medida	Previa cirugía	24 horas	48 horas	72 horas
<b>38</b>	T-Pg (mentón)				
<b>48</b>					

### Medición del trismo (mm):

Nº de diente	Previa cirugía	24 horas	48 horas	72 horas

<b>38</b>				
<b>48</b>				

Pérfil infl	IL-1B	IL-6	IL-10	TNF alfa
Baseline				
72h				

**-Tiempo quirúrgico:**

**-Dificultad quirúrgica (Parant):**

**¿El paciente ha completado el estudio?** (Táchese lo que proceda)

Sí

No

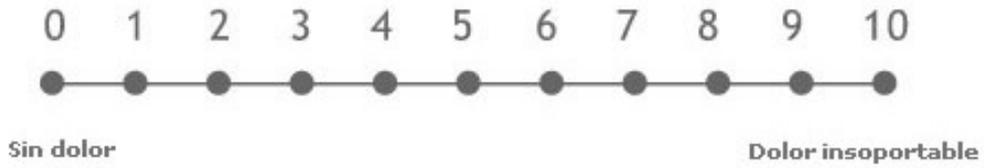
**En caso de no haber completado el estudio, anotar las causas y la fecha de abandono o retirada:**

**Incidencias:**

### 3. Hoja pacientes

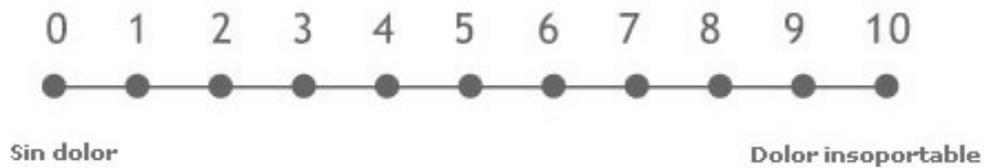
38

6 horas después de la intervención

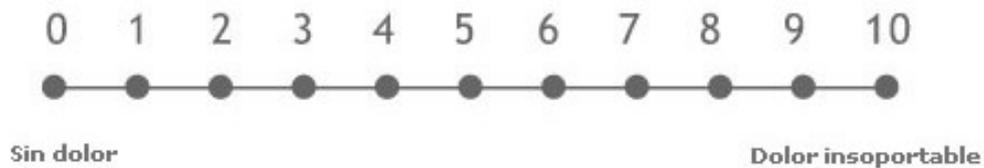


**Medición del dolor (EVA)**

21h de la noche día 2



21 h de la noche día 3



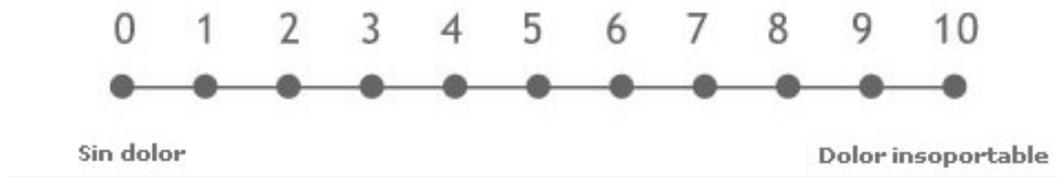
**Medición de la analgesia de rescate (paracetamol 650mg)**

	<b>Día de la intervención</b>	<b>1er día postoperatorio</b>	<b>2o día postoperatorio</b>	<b>3er día postoperatorio</b>
<b>Número de tomas de metamizol magnésico "nolotil"</b>				

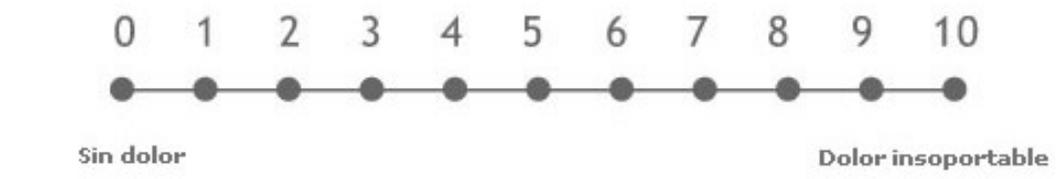
**Medición del dolor (EVA)**

48

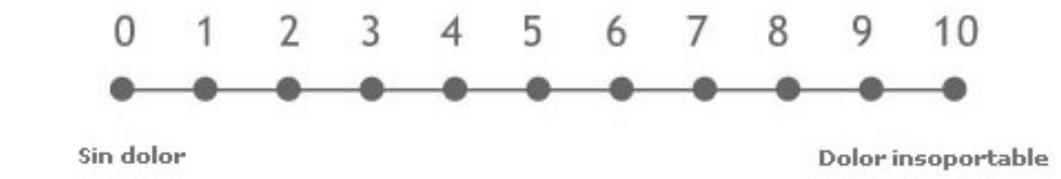
6 horas después de la intervención



21h de la noche día 2



21 h de la noche día 3



**Medición de la analgesia de rescate (paracetamol 650mg)**

	<b>Día de la intervención</b>	<b>1er día postoperatorio</b>	<b>2o día postoperatorio</b>	<b>3er día postoperatorio</b>
<b>Número de tomas de metamizol magnésico "nolotil"</b>				



DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO  
Área de Ensayos Clínicos

**Referencia:** MUH/CLINEC

**ASUNTO:** RESOLUCIÓN DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

**DESTINATARIO:** Universidad Complutense de Madrid  
Plaza de Ramón y Cajal s/n  
28040 Madrid (España)

#### DATOS DE LA SOLICITUD

Solicitud de autorización del Ensayo clínico N° EudraCT 2019-000736-25 y título Eficacia de la posología de un anti-Inflamatorio no esteroideo (Ibuprofeno) sobre la inflamación y el dolor postoperatorio tras la cirugía del tercer molar inferior. Ensayo Clínico Aleatorizado..

**Promotor:** Universidad Complutense de Madrid  
Plaza de Ramón y Cajal 3  
28040 Madrid (España)

**Fecha de solicitud válida:** 25/04/2019

Una vez evaluada la solicitud de autorización de ensayo clínico previamente indicada, se considera que cumple con los requisitos indicados en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos y demás legislación aplicable\*.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias RESUELVE:

AUTORIZAR el ensayo clínico solicitado y CALIFICARLO como ensayo clínico de bajo nivel de intervención.

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en los artículos 123 y 124 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo.

\* Texto refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio. Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y se aprueba su Estatuto".

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fecha de la firma: 06/09/2019

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: B 8 4 J K 2 D 0 8 7



CORREO ELECTRÓNICO  
smhaem@aemps.es

Página 1 de 2

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8  
28022 MADRID  
Tel.: 918225073  
Fax: 918225043



Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

Dictamen Favorable Protocolo  
EECC con Medicamento

C.P. IB3M.2019 - N.E. 2019-000736-25 - C.I. 19/216-R\_M\_BNI

05 de junio de 2019

Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos

## DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dra. Mar García Arenillas, Presidenta del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Clínico San Carlos

### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la siguiente propuesta de ensayo clínico

**Título:** "Eficacia de la posología de un anti-Inflamatorio no esteroideo (Ibuprofeno) sobre la inflamación y el dolor postoperatorio tras la cirugía del tercer molar inferior. Ensayo Clínico Aleatorizado."

**Código Promotor:** IB3M.2019 **Nº EUDRACT:** 2019-000736-25

**Código Interno:** 19/216-R\_M\_BNI

**Promotor:** Universidad Complutense de Madrid

Que este Comité ha realizado la evaluación de la parte I de la solicitud de autorización del ensayo, ha valorado las respuestas del promotor a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera) y ha transmitido a la Agencia Española de medicamentos su opinión sobre la parte I.

Que este Comité ha realizado la evaluación de la parte II de la solicitud de autorización del ensayo, de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 1090/2015 y en el art 7 del reglamento (UE) 536/2014 y considera que:

- El procedimiento para obtener el consentimiento informado (incluyendo las hojas de información al sujeto de ensayo y consentimientos informados mencionados en el encabezamiento), y el plan de reclutamiento de sujetos previsto son adecuados y cumplen con los requisitos para la obtención del consentimiento informado previstos en el capítulo II del Real Decreto 1090/2015.
- Las compensaciones previstas a los participantes son adecuadas, así como las previsiones de indemnización por daños y perjuicios que pueda sufrir el participante.
- El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
- El uso futuro de las muestras biológicas obtenidas durante el ensayo se adecua a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.
- Para la realización del ensayo se consideran adecuados los centros e investigadores previstos en el anexo II a este dictamen, teniendo en cuenta las declaraciones de idoneidad emitidas por el promotor y por los responsables de las instituciones correspondientes.

Que este Comité decidió emitir un **DICTAMEN FAVORABLE** (acta 6.1/19).

Hospital Clínico San Carlos

Profesor Martín Lagos, s/n. - Puerta G - 4ª Norte Madrid 28040 Madrid España

Tel. 91 330 34 13 Fax. 91 330 32 99 Correo electrónico ceic.hcsc@salud.madrid.org

Página 1 de 4