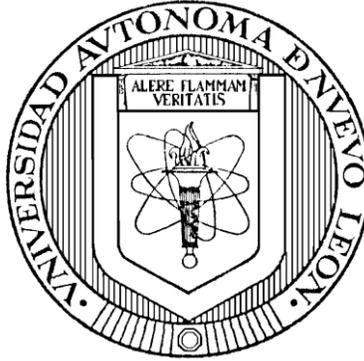


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS



ESTUDIO CONTROLADO, PARALELO ALEATORIO Y COMPARATIVO DEL  
EFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL IBUPROFENO VS  
IMMUNEPOTENT CRP POSTERIOR A UNA CIRUGIA  
DE TERCEROS MOLARES INFERIORES  
EN HUMANOS

Por:

ERIKA EVANGELINA CORONADO CERDA

Como requisito parcial para obtener el Grado de  
MAESTRIA EN CIENCIAS con Acentuación En Inmunobiología

Julio 2013

**ESTUDIO CONTROLADO, PARALELO ALEATORIO Y COMPARATIVO DEL  
EFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL IBUPROFENO VS  
IMMUNEPOTENT CRP POSTERIOR A UNA CIRUGIA  
DE TERCEROS MOLARES INFERIORES  
EN HUMANOS**

---

**DIRECTOR**  
Dr. Moises Armides Franco Molina

---

Director externo  
Dr. Juan Eduardo Arizpe Coronado

---

Secretario  
Dra Maria Cristina Rodriguez Padilla

---

Vocal  
Dr. Pablo Zapata Benavides

---

Vocal  
Dr. Edgar Mendoza Gamboa



**El presente trabajo fue desarrollado en el Laboratorio de Inmunología y Virología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León, en conjunto con el departamento de Cirugía Bucal y Exodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Nuevo León**

## TABLA DE CONTENIDO

Sección	Página
AGRADECIMIENTOS.....	i
DEDICATORIA.....	ii
LISTA DE TABLAS.....	iii
LISTA DE FIGURAS.....	iv
NOMENCLATURA.....	vi
RESUMEN.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	2
2.1 TERCER MOLAR INFERIOR.....	2
2.1.1 GENERALIDADES.....	2
2.1.2 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES PARA REALIZAR LA CIRUGÍA DE UN TERCER MOLAR INFERIOR.....	4
2.1.3 EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA TERCER MOLAR INFERIOR IMPACTADO. .....	5
2.2 CICATRIZACIÓN.....	7
2.2.1 INFLAMACIÓN.....	8
2.2.2 CITOCINAS LIBERADAS DESPUÉS DE UNA CIRUGÍA.....	9
2.2.2.1 TNF- $\alpha$ .....	10
2.2.2.2 INF- $\gamma$ .....	10
2.2.2.3 IL-2.....	10
2.2.2.4 IL-4.....	10
2.2.2.5 IL-6.....	11

2.2.2.6 IL-10.....	11
2.3 CUIDADOS POST-OPERATORIOS.....	12
2.4 IBUPROFENO.....	13
2.4.1 FARMACODINAMIA.....	14
2.4.2 FARMACOCINETICA.....	14
2.4.3 REACCIONES ADVERSAS.....	15
2.5 IMMUNEPOTENT CRP.....	15
3. HIPÓTESIS.....	17
4. OBJETIVOS.....	18
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	18
4.2 OBJETIVOS PARTICULARES.....	18
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	19
5.1 SELECCIÓN DE PACIENTES.....	19
5.2 DIVISIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS.....	20
5.3 MEDICIÓN DEL PORCENTAJE DE INFLAMACIÓN.....	21
5.4 MEDICIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE CITOCINAS TH1/TH2 EN SALIVA.....	23
5.4.1 TOMA Y MANTENIMIENTO DE LAS MUESTRAS.....	23
5.4.2 ENSAYO DE CITOMETRÍA DE FLUJO.....	23
6. RESULTADOS.....	27
6.1 HOMOGENEIDAD DE LOS GRUPOS.....	27
6.1.1 EDAD.....	27
6.1.2 GENERO.....	28
6.1.3 TIEMPO DE INTERVENCIÓN.....	28
6.2 PORCENTAJE DE INFLAMACIÓN.....	29
6.2.1 GRUPO IBURPOFENO.....	29

6.2.2 GRUPO ICRP .....	30
6.2.3 COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS .....	31
6.3 PRODUCCIÓN DE CITOCINAS TH1/TH2 .....	32
6.3.1 GRUPO IBUPROFENO .....	32
6.3.2 GRUPO ICRP .....	35
6.3.3 ENTRE GRUPOS .....	38
7. DISCUSIÓN .....	43
8. CONCLUSIONES .....	48
9. LITERATURA CITADA .....	49
RESUMEN BIOGRÁFICO .....	60

## **AGRADECIMIENTOS**

### ***A Dios***

*El me dio la fuerza y el ánimo para emprender y terminar este nuevo ciclo en mi vida. Todos los resultados obtenidos, las alegrías vividas y los momentos de estrés fueron dedicados a El y a su gloria.*

### ***A mi familia***

*Ya que sin ella, todo esto hubiera sido difícil, siempre tuve su apoyo incondicional, y ayuda constante.*

### ***Al Dr. Moisés Franco Molina***

*Por su asesoría durante todo el proyecto, paciencia para introducirme a este ambiente de trabajo totalmente diferente para mí, por su apoyo y ayuda constante, gracias.*

### ***Al Dr. Juan Eduardo Arizpe Coronado***

*Por su ayuda y colaboración en este proyecto, prestando las instalaciones del departamento de Cirugía oral y Maxilofacial de la Facultad de Odontología, realizando las cirugías a los pacientes citados, y su apoyo para concluir este trabajo.*

### ***A mis compañeros del laboratorio L6***

*A todos los miembros del laboratorio, ya que me tuvieron mucha paciencia, ayudaron mucho a mi desarrollo en actividades del laboratorio, seminarios y clases. Su apoyo, compañía, pláticas, etc. son un grato recuerdo.*

### ***A los pacientes***

*Todos los pacientes que accedieron a participar en esta investigación.*

*Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo económico para la realización de mis estudios de maestría.*

## **DEDICATORIA**

*A Dios, le dedico el esfuerzo, desvelos, conocimiento adquirido, las experiencias vividas, los buenos recuerdos, el trabajo y los resultados de estos dos años en la maestría. Este trabajo lo dedico también a mi familia, porque sin ella no hubiera llegado hasta aquí.*

## LISTA DE TABLAS

CONTENIDO	PÁGINA
<b>Tabla I.</b> Edad.....	27
<b>Tabla II.</b> Tiempo de intervención.....	29
<b>Tabla III.</b> Comparación del porcentaje de inflamación grupo ibuprofeno....	30
<b>Tabla IV.</b> Comparación del porcentaje de inflamación grupo ICRP.....	31
<b>Tabla V.</b> Comparación del porcentaje de inflamación entre grupos.....	32
<b>Tabla VI.</b> Producción de citocinas en saliva grupo ibuprofeno.....	33
<b>Tabla VII.</b> Producción de citocinas en saliva grupo ICRP.....	36

## LISTA DE FIGURAS

CONTENIDO	PÁGINA
<b>Figura 1.</b> Clasificación de AINEs.....	12
<b>Figura 2.</b> Representación de las mediciones tomadas en el método de Amin y Laskin .....	22
<b>Figura 3.</b> Distribución del género de los pacientes tratados con ibuprofeno e ICRP.....	28
<b>Figura 4.</b> Producción de citocinas en saliva INF- $\gamma$ , TNF, IL-10, IL-4, IL-2, de pacientes tratados con ibuprofeno.....	34
<b>Figura 5.</b> Producción de citocinas en saliva IL-6 de pacientes tratados con ibuprofeno. ....	34
<b>Figura 6.</b> Producción de citocinas en saliva INF- $\gamma$ , TNF, IL-10, IL-4, IL-2, de pacientes tratados con ICRP.....	37
<b>Figura 7.</b> Producción de citocinas en saliva IL-6 de pacientes tratados con ICRP.....	37
<b>Figura 8.</b> Comparación en la producción de INF- $\gamma$ en saliva de pacientes tratados con ICRP o ibuprofeno.....	39
<b>Figura 9.</b> Comparación en la producción de TNF en saliva de pacientes tratados con ICRP o ibuprofeno.....	40

<b>Figura 10.</b>	Comparación en la producción de IL-10 en saliva de pacientes tratados con ICRP o ibuprofeno.....	40
<b>Figura 11.</b>	Comparación en la producción de IL-6 en saliva de pacientes tratados con ICRP o ibuprofeno.....	41
<b>Figura 12.</b>	Comparación en la producción de IL-4 en saliva de pacientes tratados con ICRP o Ibuprofeno.....	41
<b>Figura 13.</b>	Comparación en la producción de IL-2 en saliva de pacientes tratados con ICRP o ibuprofeno.....	42

## NOMENCLATURA

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
CAT	Catalasa
COX	Ciclooxigenasa
DHC	Distancia a comisura
DHS	Distancia horizontal a sínfisis
DV	Distancia Vertical
ELISA	Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
FITC	Isotiocianato de fluoresceína
GPx	Glutación peroxidasas
ICRP	IMMUNEPOTENT CRP
IFN- $\gamma$	Interferon gamma
IL-1ra	Receptor antagonista de interleucina 1
LPS	Lipopolisacáridos
MFT	Medida Facial Total
Mg	Miligramo
mL	Mililitros
mRNA	Ácido ribonucleico mensajero
ON	Óxido nítrico
PE	Ficoeritrina
PECAM	Molécula de adhesión plaqueto-endoteliales
PGE <sub>1</sub>	Prostaglandina E1
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandina E2

Rpm	Revoluciones por Minuto
SOD	Súper óxido dismutasa
sTNFR	Receptor soluble de factor de necrosis tumoral
TGF- $\beta$	Factor de crecimiento transformante beta
Th1	Subset 1 de linfocitos T cooperadores
Th2	Subset 2 de linfocitos T cooperadores
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
U	Unidad
$\mu$ L	Microlitros

## RESUMEN

La extracción de los terceros molares mandibulares es uno de los actos quirúrgicos más realizados en la práctica diaria por los odontólogos; este proceso quirúrgico ocasiona considerable dolor, edema y disfunción para el paciente. El medicamento más utilizado para controlar estos procesos es el ibuprofeno, aunque es un compuesto eficaz, se sabe que posee diferentes reacciones no favorables para el paciente, como problemas gástricos, alergias, entre otras. En la actualidad la búsqueda de compuestos naturales para resolver estas cuestiones; ha ido en aumento. Estudios recientes han demostrado que el IMMUNEPOTENT CRP es un compuesto que posee actividad antiinflamatoria, por tal motivo, evaluamos si poseía una actividad antiinflamatoria mayor o igual al ibuprofeno. Para lograr esto hemos recurrido a la evaluación del proceso inflamatorio; calculando el porcentaje de inflamación, mediante el método descrito por Amin y Laskin, y por el análisis en la producción de citocinas salivales Th1/Th2 (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF. INF- $\gamma$ ). Encontrando estadísticamente que ambos tratamientos, controlan de igual manera el porcentaje de inflamación después de una cirugía de tercer molar inferior ( $p > 0.05$ ), y que el comportamiento en la producción de citocinas salivales, es distinto para cada tratamiento. Con estos resultados podemos concluir que el IMMUNEPOTENT CRP, es un compuesto capaz de controlar el proceso inflamatorio posterior a una cirugía de tercer molar, sin poseer efectos adversos, como el ibuprofeno y además ayuda a regenerar de una manera más rápida el tejido dañado.

## ABSTRACT

The extraction of mandibular third molar is one of the most commonly performed surgical procedures in daily practice by dentists; causes considerable pain, swelling and dysfunction for the patient. The most common drug used for controlling these processes is ibuprofen, although an effective compound is known to have different reactions unfavorable for the patient, like gastric problems, allergies, among others. Today the search for natural compounds to resolve these issues has been increasing. Recent studies have shown that IMMUNEPOTENT CRP is a compound that has an antiinflammatory activity, for this reason, we evaluated whether possessed anti-inflammatory activity greater than or equal to ibuprofen. To accomplish this we have used the evaluation of the inflammatory process, calculating the percentage of swelling, by the method described by Amin and Laskin, and the analysis in the salivary Th1/Th2 cytokine production (IL-2, IL-4, IL -6, IL-10, TNF. INF- $\gamma$ ). Finding statistically, that both treatments control the percentage of swelling after third molar surgery similarly ( $p > 0.05$ ), and the behavior in salivary cytokine production, is different for each treatment. Finally IMMUNEPOTENT CRP, proved that, it is a compound capable of controlling the inflammatory process after third molar surgery, without having adverse effects, such as ibuprofen and also helps to regenerate more quickly damaged tissue.

## 1. INTRODUCCIÓN

La extracción de los terceros molares mandibulares es uno de los actos quirúrgicos más realizados en la práctica diaria por los odontólogos. Es por esta razón que el operador, debe tener conocimiento de todos los medicamentos disponibles, que pueden ayudar a mejorar, de una manera más rápida y eficaz, la salud del paciente.

La eliminación quirúrgica de los terceros molares ocasiona considerable dolor, edema y disfunción. Los factores que contribuyen a estas secuelas son complejos, pero muchos de ellos son relativos al proceso inflamatorio. Las estrategias farmacológicas para minimizar las manifestaciones clínicas del trauma quirúrgico son dirigidas hacia el bloqueo de la inflamación aguda. Siendo el ibuprofeno el medicamento que más se utiliza para lograr este objetivo. Se sabe que el ibuprofeno posee diferentes reacciones no favorables para el paciente; como la meningitis aséptica relacionada con las dosis, puede producir delirio, pérdida de la audición, reacciones dermatológicas, pancreatitis, etc.

Estudios recientes han demostrado que el IMMUNEPOTENT CRP (ICRP) es un compuesto que posee actividad antiinflamatoria, por tal motivo este proyecto tiene como objetivo; comparar el efecto antiinflamatorio del ICRP contra el ibuprofeno, tras una cirugía de tercer molar inferior. Con la finalidad de proporcionar al paciente un compuesto de origen natural, el cual a la fecha; no se ha reportado algún efecto secundario y que a su vez pueda mejorar la recuperación post operatoria, de una manera más rápida.

## **2. ANTECEDENTES**

### **2.1 TERCER MOLAR INFERIOR**

#### **2.1.1 GENERALIDADES**

Los terceros molares mandibulares comienzan su calcificación entre los 8 y 10 años de edad, erupcionan alrededor de los 18 años y completan la calcificación de la raíz entre los 18 y 25 años, son los únicos dientes que se desarrollan por completo después del nacimiento. Aproximadamente el 50% posee cuatro cúspides, 40% cinco cúspides y el 10% puede tener tres, las raíces son más pequeñas, irregulares y más variables que los otros molares. El tercer molar mandibular es frecuentemente un diente malformado y tiene una mala posición (Hernández Rojas, 2003; Silvestri and Iqbal, 2003; Velayos, 2007).

Los terceros molares son los dientes que con más frecuencia sufren el fracaso de su erupción ya sea por causas mecánicas, embriológicas o generales (Figuroa Díaz, 2011; Liceága Reyes and Ramírez González, 2008; Llorensi, 2007). Un estudio cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de inclusión dental de pacientes en Baja California encontró que, un 79% de los dientes incluidos, fue un tercero molar mandibular (Mateos Corral and Hernández Flores, 2010).

Algunas teorías sobre la etiología de la retención dentaria son:

- a) Teoría filogenética; esta dice que debido a la evolución humana. Los maxilares han sufrido una gradual disminución de tamaño, y ha existido un aumento de la masa craneal. Al contrario de éstos, las piezas dentales no han sufrido ningún cambio en cuanto a su tamaño.
- b) Teoría mendeliana; la herencia puede ser un factor etiológico importante, como la transmisión genética de maxilares pequeños de un padre y piezas dentales grandes heredadas de la madre, o viceversa.

c) Teoría ortodóntica; el crecimiento normal de los maxilares y el movimiento de las piezas es en dirección anterior. Cualquier interferencia con tal desarrollo causa retención de las piezas (Herrera Gramajo, 2002; Popescu and Popoviciu, 2008).

La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales establece que alrededor del 85% de los terceros molares eventualmente necesitaran ser removidos (Friedman, 2007).

La clasificación de la retención de los terceros molares permite tener un mecanismo para el diagnóstico y predicción de la dificultad quirúrgica (Marciani, 2007).

Pell-Gregory clasifica a la retención de los terceros molares de dos formas, según:

a) Su relación entre el diámetro mesio-distal del tercer molar, con la distancia entre la cara distal del segundo molar y el reborde anterior de la rama ascendente mandibular

- Clase I: cuando la distancia que existe entre la cara distal del segundo molar y el reborde anterior de la rama ascendente es mayor que el diámetro mesio distal del tercer molar.

- Clase II: cuando la distancia entre la rama ascendente y la cara distal del segundo molar es menor que el diámetro mesio distal del tercer molar.

- Clase III: el reborde anterior de la rama está casi en contacto con la cara distal del segundo molar. No hay espacio suficiente para que pueda erupcionar, por lo que casi todo el molar está retenido.

b) A la altura de la cara oclusal del tercer molar respecto a la cara oclusal del segundo molar

- Posición A: la cara oclusal del tercer molar se encuentra al mismo nivel que la cara oclusal del segundo molar.

- Posición B: la cara oclusal del tercer molar está por debajo de la cara oclusal del segundo molar, pero arriba de la línea cervical del segundo molar.

•Posición C: la cara oclusal del tercer molar está por debajo de la línea cervical del segundo molar.

La clase II corresponde a la retención más frecuente del tercer molar inferior en ambos sexos (Díaz Ribeiro *et al.*, 2010; Friedman, 2007; Liceága Reyes and Ramírez González, 2008; Llorensi, 2007).

### **2.1.2 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES PARA REALIZAR LA CIRUGÍA DE UN TERCER MOLAR INFERIOR.**

Indicar o no la remoción de un diente incluido es una necesidad frecuente en la clínica diaria. Varios aspectos deben llevarse en consideración para obtener el diagnóstico correcto del diente en cuestión, y entre ellos destacamos: la edad del paciente, la proximidad con estructuras nobles, el grado de dificultad en la cirugía y el espacio disponible en el arco dentario (Medeiros, 2005).

Para algunos cirujanos y patólogos por regla general todos los dientes impactados deben ser removidos a menos que la remoción esté contraindicada. Para otros el tratamiento debe basarse en la evaluación clínica y radiográfica con el fin de determinar y prevenir riesgos futuros. La cirugía está indicada tanto en dientes asintomáticos como en dientes sintomáticos (Escoda y Aytés, 2006).

Indicaciones para la eliminación de los terceros molares (Marciani, 2007):

1. Pericoronitis.
2. Prevención del dolor.
3. Reabsorción radicular de los dientes adyacentes.
4. Consideraciones de ortodoncia.
5. Prevención de una fractura mandibular.

6. Quistes odontogénicos y tumores asociados.

Contraindicaciones para la extracción de los terceros molares (Herrera Gramajo, 2002):

1. Edad avanzada
2. Compromiso sistémico del paciente
3. Daño a estructuras adyacentes que producirá más daño
4. Cuando se tengan las posibilidades de que este erupcione correctamente y funcional

### **2.1.3 EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA TERCER MOLAR INFERIOR IMPACTADO.**

La técnica quirúrgica básica para la cirugía del tercer molar inferior retenido o incluido consiste en (Llorensi, 2007):

1. Incisión y desprendimiento del colgajo (colgajo envolvente).
2. Osteotomía.
3. Odontosección.
4. Exodoncia.
5. Limpieza del campo.
6. Reposición del colgajo.
7. Sutura.

Existen diferentes diseños de colgajos para la cirugía del tercer molar inferior incluido, sin embargo la condición más importante es que sea mucoperióstico. Además, que

proporcione buena visibilidad al operador y no comprometa los tejidos blandos de la región lingual.

Algunas de las complicaciones tras una extracción del tercer molar son: (Bui *et al.*, 2003; Contar *et al.*, 2010; Friedman, 2007; Susarla *et al.*, 2003):

1. Dolor.
2. Edema.
3. Trismo.
4. Hemorragia.
5. Osteítis alveolar (alveolo seco).
6. Daño periodontal.
7. Infección de tejidos blandos.
8. Lesión de la articulación temporomandibular.
9. Parestesia (adormecimiento de los labios, la lengua y mejilla).
10. Fractura de los dientes adyacentes.
11. Fractura de la mandíbula.

Inmediatamente después de la remoción del diente del alvéolo, la sangre llena el lugar de la extracción. Ambas vías de la cascada de coagulación (intrínseca y extrínseca) son activadas. La organización del coágulo empieza dentro de las 24 a 48 horas, con la congestión y dilatación de los vasos, seguida de migración leucocitaria y formación de una capa de fibrina. En la primera semana el coágulo forma un “andamio” temporal, por el cual células pueden migrar y los osteoclastos se activan para reabsorber la cresta alveolar. A la tercera semana, el alvéolo es rellenado con tejido de granulación y hueso pobremente calcificado, la superficie de la herida está completamente reepitelizada con una mínima o sin cicatriz (Miloró, *et al.*, 2004).

Este tipo de herida cicatriza por segunda intención; es decir es un tipo de herida en donde los márgenes de la misma no están próximos, por lo tanto se caracteriza por tener una recuperación más lenta. Debido a la abundancia de fibrina, tejido necrótico y exudado necesita una respuesta inflamatoria más intensa (Krafts, 2010).

Este proceso de cicatrización, se divide en tres fases: inflamatoria, proliferativa y de remodelación (Hupp *et al.*, 2008).

## **2.2 CICATRIZACIÓN**

La cirugía, tiene la capacidad de estimular la reacción de fase aguda y como cualquier proceso inflamatorio, puede ser considerada como una serie compuesta de fases sucesivas (Arias *et al.*, 2009; Cone, 2001).

La cicatrización normal de las heridas consiste en una cascada de eventos celulares y bioquímicos, como se mencionó con anterioridad este proceso se divide en tres etapas, la primera de ellas la fase inflamatoria comienza casi inmediatamente después de la inflexión de la herida, su objetivo es eliminar el tejido dañado y para restablecer los mecanismos de la defensa inmune; además establece las señales para guiar las etapas posteriores. Localmente, la respuesta inflamatoria aguda incluye; vasodilatación (congestión), exudación de proteínas plasmáticas (edema), adhesión de los leucocitos al endotelio, quimioatracción y activación de leucocitos, liberación de numerosos mediadores, eliminación de sustancias extrañas (fagocitosis), eliminación de las células reclutadas (apoptosis) y la curación del tejido. La segunda fase es la proliferativa que comienza después de que la inflamación haya disminuido y se trata de la proliferación de los fibroblastos, las células endoteliales y la epidermis así como la biosíntesis de la matriz extracelular, como el colágeno. Durante la última fase, la de remodelación, cesa la proliferación de fibroblastos y la matriz extracelular madura para proporcionar una estructura de tejido conectivo fuerte y flexible (Heikki, 2002).

En cirugía una respuesta inflamatoria localizada es ventajosa, ya que mejora la respuesta inmune e inicia la cicatrización de la herida (García Barreno, 2008; Heikki, 2002).

### **2.2.1 INFLAMACIÓN**

La lesión del tejido provoca la disrupción de los vasos sanguíneos y la extravasación de los componentes de la sangre. El coágulo de sangre restablece la hemostasia y proporciona una matriz extracelular provisional para la migración celular, ya que está compuesta de fibrina reticulada, y de proteínas de la matriz extracelular tales como la fibronectina, vitronectina y trombospondina (Singer and Clark, 1999; Werner and Grose, 2003).

Ya que la hemostasia es segura, la vasoconstricción es remplazada por un mayor periodo de vasodilatación que es mediado por histamina, prostaglandinas, cininas y leucotrienos, estos son liberados por los mastocitos perivascuales (García Barreno, 2008). Una permeabilidad vascular aumentada permite al plasma y otros mediadores celulares, pasar a través de las paredes de los vasos. Las manifestaciones clínicas correspondientes incluyen: rubor, dolor, calor, pérdida de la función, aumento de volumen (Werner and Grose, 2003). Estos mediadores activan a los macrófagos locales llevándolos a la producción y liberación de mediadores inflamatorios como el TNF- $\alpha$ , la IL-1 $\beta$  y quimiocinas (Cone, 2001). El movimiento de neutrófilos al intersticio ocurre en tres etapas: primero se da la interacción entre la P-selectina en las células endoteliales y de la L-selectina en los leucocitos que frena a los neutrófilos y los lleva al rodamiento, esto es seguido por una fuerte adhesión entre los neutrófilos y las células endoteliales lo que lleva a la transmigración de las células endoteliales al espacio intersticial mediado por la molécula de adhesión plaqueto-endoteliales (PECAM) (Cone, 2001). Los neutrófilos son los primeros en llegar solo en unos pocos minutos, seguido de los monocitos y linfocitos.

Estas células inflamatorias son una importante fuente de factores de crecimiento y citocinas que dan inicio a las etapas posteriores de reparación (Werner and Grose, 2003).

Una vez que el agente causal o el daño al tejido son removidos el proceso de reparación es iniciado. Una serie de mecanismos inhibitorios han sido delineados, un ejemplo es la secreción de moléculas inhibitorias; por ejemplo, la fagocitosis de células apoptóticas es antiinflamatoria, ya que los macrófagos secretan compuestos inhibidores tales como la prostaglandina E2, IL-10 y TGF-  $\beta$  (Aderem and Smith, 2004). Otros mecanismos contra reguladores limitan normalmente la respuesta inflamatoria aguda, las células inmunocompetentes activadas liberan receptores truncados; receptores solubles de TNF (sTNFR); que captan TNF libre circulante y neutralizan sus acciones pro inflamatorias (García Barreno, 2008).

### **2.2.2 CITOCINAS LIBERADAS DESPUÉS DE UNA CIRUGÍA**

La respuesta dada por la citocinas ante una cirugía es básicamente similar pero menos intensa en comparación con las infecciones o lesiones. La cascada inflamatoria se inicia por la producción de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  seguido de IL-6, se sabe que estas citocinas juegan un papel importante en la reparación de la herida (Krafts, 2010) ya que pueden influenciar diferentes procesos en el sitio de la misma, incluyendo la estimulación de queratinocitos y la proliferación de fibroblastos (Werner and Grose, 2003). La inflamación está regulada por el equilibrio entre citocinas pro inflamatorias (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18) y antiinflamatoria (TGF  $\beta$ -, IL-4, IL-10, IL-13) (Heikki, 2002).

Las citocinas juegan un papel importante en el inicio y mantenimiento de la respuesta inflamatoria como mediadores de las interacciones célula-célula, pueden además actuar como nociceptores o estimular indirectamente la liberación de prostaglandinas (Kidd and Urban, 2001).

#### **2.2.2.1 TNF- $\alpha$**

Liberado por monocitos, macrófagos y linfocitos T. Entre sus efectos está el incrementar la inducción de IL-6, en la reparación de la herida incrementa la actividad procoagulante del endotelio, la adhesión de leucocitos, la neurovascularización además de la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno (Giannoudis *et al.*, 2004; Heikki, 2002).

#### **2.2.2.2 INF- $\gamma$**

Los monocitos, macrófagos, los linfocitos T y las natural killer son su principal fuente, y su función es el incrementar la actividad de TNF- $\alpha$  y de IL-1 $\beta$  (Heikki, 2002). Es posible que los interferones puedan jugar un papel importante en la reparación del tejido al intervenir en la aparición secuencial de los componentes de la matriz extracelular (Appleton, 1994).

#### **2.2.2.3 IL-2**

Su mayor fuente son los linfocitos T, aumenta la citotoxicidad y la capacidad de inmunocompetencia (Heikki, 2002; Shaikh, 2011). Durante la inflamación esta citocina estimula la secreción de citocinas inflamatorias tal como la IL-1, TNF- $\alpha$  y TNF- $\beta$  (Simčić *et al.*, 2006).

#### **2.2.2.4 IL-4**

Es antagonista del INF- $\gamma$ , estimula la producción de colágeno por fibroblastos, puede bloquear o suprimir las citocinas derivadas de monocitos (Shaikh, 2011). Posee la capacidad de aumentar la producción de IL-1ra siendo así una citocina con propiedades antiinflamatorias, además que inhibe la producción de mediadores pro-inflamatorios y la expresión de COX-2 en neutrófilos (Niiri *et al.*, 1997).

#### **2.2.2.5 IL-6**

Su fuente son los monocitos, macrófagos, linfocitos T, fibroblastos y células endoteliales. Dentro de sus efectos dentro de la inflamación quirúrgica están el aumentar la producción de proteínas de fase aguda así como las prostaglandinas (Heikki, 2002), se ha observado que heridas realizadas en ratones deficientes para esta citocina tardan por lo menos 3 veces más en sanar que las heridas en los animales control y que un nivel excesivo de esta misma se asocia con la formación de cicatriz (Werner and Grose, 2003). IL-6 desempeña una serie de actividades que son críticas para resolver la inmunidad innata y/o promover la adquirida. La transición entre inmunidad innata y adquirida es un acontecimiento central en la resolución de cualquier situación inflamatoria, la IL-6, a través de su capacidad de transeñalización, orquesta el reclutamiento leucocitario, su activación y su eliminación apoptótica (García Barreno, 2008). Algunas de sus efectos regulatorios es la inhibición de la producción de TNF limitando la respuesta inflamatoria aguda e induciendo la síntesis de glucocorticoides (Shaikh, 2011). Después de una operación los niveles de concentración de esta citocina se encuentran en su punto máximo a las 24 horas y se mantienen elevadas después de 48 a 72 horas (Desborough, 2000).

#### **2.2.2.6 IL-10**

Liberada por los linfocitos B y T, su papel principal es el disminuir la síntesis de citocinas inflamatorias y modular sus actividades inflamatorias (Giannoudis *et al.*, 2004; Heikki, 2002). Inhibe la producción de otros mediadores proinflamatorios como los intermediarios reactivos de oxígeno, intermediarios reactivos de nitrógeno y prostaglandinas (Niiri *et al.*, 1997). Además es un importante regulador en la reparación de la herida y en el crecimiento y/o diferenciación de queratinocitos y células endoteliales llevando así a la reducción de la deposición de matriz extracelular y por lo tanto una reparación libre de cicatriz (Werner and Grose, 2003).

## 2.3 CUIDADOS POST-OPERATORIOS

Existen diferentes métodos para controlar la respuesta inflamatoria asociada a la cirugía del tercer molar de las cuales podemos mencionar:

### a) Medidas higiénico-dietético-posturales

No ingerir alimentos las 4-6 horas siguientes a la intervención, continuando después con una dieta líquida o blanda, preferiblemente fría o a temperatura ambiente. Se aconseja no fumar ni ingerir alcohol los días después de la cirugía. Es posible el cepillado y la higiene bucal general, evitando cepillar la zona intervenida para no traumatizarla y evitar la pérdida de algún punto (Romero-Ruiz *et al.*, 2006).

### b) Medidas Físicas

Es ampliamente reconocido que el uso de la bolsa de hielo proporciona buenos resultados en la prevención del edema (Sortino and Cicciù, 2011).

### c) Medidas Farmacológicas

La incidencia de infección post-operatoria es bastante baja aun después de cirugías complicadas como la extracción de un tercer molar impactado, y la profilaxis antimicrobiana no es necesaria. Pero puede indicarse cuando una cirugía implica una instrumentación extensa, o cuando es muy prolongada (Tripathi, 2005). La elección del agente, la dosis, la posología y la duración de la medicación, dependerá de la decisión del médico.

Los fármacos más utilizados para controlar los síntomas postoperatorios son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), siendo los derivados del ácido propiónico aquellos sobre los que existen más estudios serios publicados en el modelo de extracción de cordales incluidos, especialmente el ibuprofeno que es quizás el fármaco más utilizado en la actualidad en cirugía bucal (Romero-Ruiz *et al.*, 2006).

Al realizar una cirugía de tercer molar se genera un evento doloroso normal, el cual se soluciona brindando al paciente un analgésico.

El ketorolaco ha demostrado ser de gran utilidad en el manejo del dolor post operatorio y es considerado por los especialistas de nuestro medio como tratamiento convencional para alivio del dolor después de la cirugía de tercer molar.

## 2.4 IBUPROFENO

El ibuprofeno es un fármaco AINE. Estos medicamentos son un grupo heterogéneo de compuestos los cuales se clasifican en las siguientes familias (Fig. 1) (Seth, 2008), estos actúan inhibiendo a las enzimas COX y reduce la formación de prostaglandinas (Kidd and Urban, 2001).

AINE				
Salicilatos	Ácidos acéticos	Ácidos propiónicos	Oxicams	Coxibs
- Ácido acetilsalicílico	- Diclofenaco - Ketorolaco - Indometacina	- Ibuprofeno - Naproxeno - Ketoprofeno - Nabumetona	- Piroxicam - Tenoxicam - Meloxicam	- Celecoxib - Parecoxib - Etoricoxib
NO ÁCIDOS				
Anilinas	Pirazolonas			
- Paracetamol	- Metamizol			

Figura 1. Clasificación de AINEs (Seth, 2008)

El ibuprofeno está indicado en el tratamiento del dolor de diversa etiología: cefalea, odontalgia, dismenorrea primaria, dolor muscular, lumbalgia, padecimientos reumatológicos u osteoarticulares (PLM, 2011).

#### **2.4.1 FARMACODINAMIA**

Dependiendo de la dosis inhibe la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas (PGE2, PGI2) y tromboxano A2, involucrados en la fisiopatología de la inflamación, dolor y la agregación plaquetaria. Adicional a la actividad antiinflamatoria disminuye la producción de citocinas pro-inflamatorias como IL-1 y TNF- $\alpha$ , además del óxido nítrico, leucotrieno B4 y posiblemente inhibe la producción de radicales de oxígeno en las señales de transducción nerviosa y conducción del dolor (PLM, 2011).

#### **2.4.2 FARMACOCINETICA**

La presencia de alimento disminuye la velocidad de absorción (alrededor de 20%), pero no la cantidad. Debido a su absorción completa en el intestino delgado y al hecho de que no existe efecto de primer paso hepático, la biodisponibilidad es de 80-100%. La unión a las proteínas plasmáticas es de 90 a 99%, principalmente a la albúmina. El volumen de distribución aparente determinado después de la administración oral en humanos se encuentra entre 0.1 y 0.2 L/kg el cual se aproxima al volumen plasmático. Después de su metabolismo en el hígado es eliminado por riñón (90%) y por la bilis como metabolitos inactivos conjugados con ácido glucorónico y sólo 10% se elimina inalterado. La vida media en individuos sanos y en pacientes con alteración de la función renal (leve a moderada) es de 1.8-3.5 horas (PLM, 2011).

### 2.4.3 REACCIONES ADVERSAS

Los AINEs que no inhiben selectivamente las enzimas ciclooxigenasas (isoenzimas 1 y 2), como el ibuprofeno, constituyen un riesgo potencial grave de toxicidad gastrointestinal con el uso agudo y crónico, la toxicidad hematológica con el uso agudo y nefrotoxicidad con el uso crónico. La prevalencia de úlceras gastrointestinales y erosiones es de un 10% a 30% entre los pacientes que toman AINEs (Payne, 2000).

### 2.5 IMMUNEPOTENT CRP

Es un dializado de una mezcla heterogénea de sustancias de bajo peso molecular liberados por los leucocitos de sangre desintegrados o de tejido linfoide homogeneizado obtenido de bazo bovino. Este extracto dializable de leucocitos (EDL) contiene diferentes componentes y se ha demostrado que varios de ellos son capaces de modificar la respuesta del sistema inmune, sus moléculas son de un tamaño menor a los 3.500 Da (Franco-Molina *et al.*, 2006, 2005, 2004). Existen distintos estudios donde se comprueban las diferentes actividades del ICRP tanto *in vitro* como *in vivo* (Rodríguez Balderrama *et al.*, 2000).

En el 2005 se demostró que este compuesto puede disminuir la producción de TNF- $\alpha$  y de IL-6 y a su vez aumentar la producción de IL-10, después de ser utilizado como tratamiento, en macrófagos peritoneales murinos estimulados con lipopolisacáridos (LPS) (Franco-Molina *et al.*, 2005). Este grupo de investigadores comprobó que el ICRP puede modular la expresión de mRNA de algunas citocinas pro-inflamatorias en células sanguíneas humanas estimuladas con LPS, así como la producción de estas mismas (TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-10) sin afectar la viabilidad de las células sanguíneas (Franco-Molina *et al.*, 2007).

Recientemente se observaron otras propiedades anti-inflamatorias del ICRP en macrófagos humanos estimulados con LPS de las cuales podemos destacar que disminuye la producción de óxido nítrico (ON) y TNF- $\alpha$ , incrementa moléculas antioxidantes y disminuye la fosforilación de I $\kappa$ B y la unión de NF- $\kappa$ B al DNA. Las características del ICRP para modular moléculas oxidantes e inflamatorias es de mayor importancia ya que estos metabolitos son potentes mediadores pro-inflamatorios. El tratamiento con este compuesto disminuye las moléculas mencionadas anteriormente incrementando la actividad antioxidante intracelular de catalasas (CAT), glutatión peroxidasas (GPx) y súper óxido dismutasas (SOD) estas secuestran, reparan y previenen el daño causado por los radicales libres como el óxido nítrico (NO), prostaglandinas (PGs) y ciclooxigenasa-2 (COX-2) (Franco-Molina *et al.*, 2011).

Se ha considerado que la sobre regulación de la IL-6 dada por el extracto, pueda promover la resolución de la inflamación iniciando el reclutamiento de los neutrófilos y favoreciendo la infiltración de los monocitos (Ojeda *et al.*, 2005).

### **3. HIPÓTESIS**

El IMMUNEPOTENT CRP posee efecto antiinflamatorio igual o mayor, al ibuprofeno, tras una cirugía del tercer molar inferior.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Comparar la capacidad antiinflamatoria del IMMUNEPOTENT CRP contra la del ibuprofeno posterior a una cirugía de tercer molar inferior en humanos.

### **4.2 OBJETIVOS PARTICULARES**

- 1) Realizar las cirugías de los terceros molares inferiores, en pacientes previamente seleccionados por los criterios de inclusión y exclusión
- 2) Determinar el porcentaje de inflamación por el método de Amin y Lanskin, anterior a la cirugía, al tercer y séptimo día después de la intervención.
- 3) Determinar la producción de citocinas Th1/Th2 en saliva; anterior a la cirugía, al tercer y séptimo día después de la intervención.

## **5. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **5.1 SELECCIÓN DE PACIENTES.**

Se han incluido en el estudio un total de 20 pacientes que requerían la extracción quirúrgica del tercer molar inferior. Los pacientes fueron atendidos en el departamento de Cirugía Bucal y Exodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL).

Se establecieron criterios de inclusión y exclusión para seleccionar los pacientes adecuados para el estudio.

Criterios de inclusión:

- 1) Edad: comprendida entre 18 y 40 años.
- 2) Grado de inclusión dentaria entre Clase II B según las escalas de Pell-Gregory.
- 3) Ausencia de patología sistémica.
- 4) Ausencia de clínica local con relación a la inclusión del tercer molar.

Criterios de exclusión:

- 1) Exceder de 45 minutos en el tiempo de intervención.
- 2) Incumplimiento de la prescripción de la medicación por parte del paciente.
- 3) No acudir a los controles postoperatorios.
- 4) Pacientes con enfermedades crónico degenerativas.
- 5) Pacientes con discrasias sanguíneas o alteraciones de la hemostasia.
- 6) Mujeres embarazadas.
- 7) Pacientes con problemas de adicción a sustancias.
- 8) Paciente que hubiese tomado algún fármaco en las 24 horas previas.
- 9) Pacientes con hipersensibilidad a la carne de res.

A los pacientes que participaron en el estudio, se les realizó la cirugía de los terceros molares inferiores, siempre bajo autorización y un consentimiento informado, aprobado por el comité de bioética de la Facultad de Odontología de la UANL. Todas las intervenciones fueron realizadas por el mismo cirujano.

## **5.2 DIVISIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS**

Los pacientes fueron divididos en dos grupos aleatoriamente, en relación al tratamiento anti-inflamatorio recetado después del procedimiento quirúrgico:

1) Grupo ibuprofeno: recibieron la terapia de Ibuprofeno 600 mg cada 8 horas por 3 días, ketolorolaco 10 mg cada 6 horas por 3 días y amoxicilina 750mg cada 8 horas por 7 días. Vía oral.

2) Grupo ICRP: recibieron el IMMUNEPOTENT CRP 5U vía oral cada 12 horas durante 3 días y 5 mL de enjuague conteniendo 1U/mL de IMMUNEPOTENT CRP realizando un enjuague, por 3 minutos, 3 veces al día, durante 3 días, ketolorolaco 10 mg cada 6 horas vía oral por tres días y amoxicilina 750 mg cada 8 horas vía oral por 7 días.

Se confeccionó un modelo de ficha en la que se incluía los datos de identificación del paciente, los valores de las medidas faciales pre y post-operatorias; que más adelante serán explicados; y el tiempo que duró la intervención.

La parte el tiempo operatorio se tomó como: los minutos desde el comienzo de la incisión hasta dar el último punto de sutura (Sánchez Sánchez, 1992).

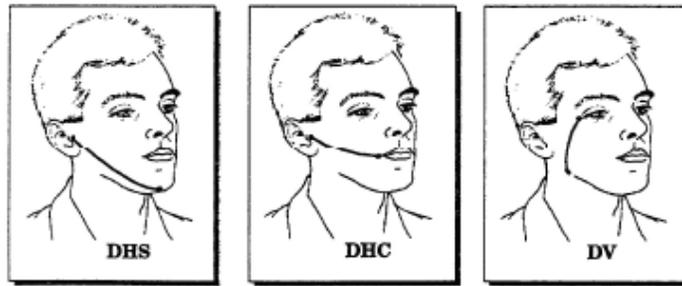
### **5.3 MEDICIÓN DEL PORCENTAJE DE INFLAMACIÓN**

Para valorar la inflamación se empleó el método de Amin y Laskin, realizando las siguientes mediciones (Fig.2) (Alobera Gracia, 2002)

- *Distancia horizontal a sínfisis (DHS)*: Distancia en centímetros desde el borde inferior del trago al punto medio de la sínfisis mentoniana.

- *Distancia horizontal a comisura (DHC)*: Distancia en centímetros desde el borde inferior del trago hasta el ángulo externo de la comisura bucal.

- *Distancia vertical (DV)*: Distancia en centímetros desde el ángulo externo palpebral hasta el ángulo goníaco.



**Figura 2:** representación de las mediciones tomadas para valorar el porcentaje de inflamación según el método de Amin y Laskin. DHS: distancia horizontal a sínfisis, DHC: distancia horizontal a la comisura y DV: distancia vertical (Lago, 2007).

Se marcaron los puntos a medir con lápiz demográfico, se midió la distancia entre los puntos con hilo de seda 00 sujeta por dos pinzas mosquito, y la longitud de la seda se traspasó a un vernier digital.

Estas mediciones se llevaron a cabo en los dos grupos, preoperatoriamente, repitiendo el procedimiento al tercer y séptimo día después de la intervención, a partir de este momento a estos tiempos los nombraremos día 0, día3 y día 7. A partir de estas medidas se obtuvo la medida facial total, para cada uno de los tiempos y para cada uno de los pacientes, calculándose de la siguiente manera:

$$\text{Medida facial tota (MFT)} = (\text{DHS} + \text{DHC} + \text{DV})/3$$

Con estas medidas se calculó el porcentaje de inflamación, para el día 3 y el día 7 a cada paciente, con la siguiente formula:

$$\text{(MFT postoperatoria - MFT. preoperatoria) / (MFT preoperatoria) x 100}$$

El día 0 se representa con cero porcentaje de inflamación.

## **5.4 MEDICIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE CITOCINAS TH1/TH2 EN SALIVA**

### **5.4.1 TOMA Y MANTENIMIENTO DE LAS MUESTRAS**

Las muestras de saliva obtenidas, de cada paciente, fueron recolectadas en el día 0, día 3 y día 7; pidiendo al paciente que inclinara su cabeza hacia atrás, sin pasar saliva, posteriormente la muestra era vertida en tubos Eppendorf con capacidad de 1.5 mL, el volumen recolectado aproximado fue de 1 mL aproximadamente. Las muestras fueron congeladas a -20°C hasta el momento de ser analizadas. El día del análisis las muestras fueron descongeladas y centrifugadas a 1600 rpm por 5 minutos para la precipitación de la mucina.

### **5.4.2 ENSAYO DE CITOMETRÍA DE FLUJO**

Para el análisis de la producción de citocinas en saliva se seleccionó el kit de Becton Dickinson (BD) Cytometric Bead Array (CBA) Human Th1/Th2 Cytokine Kit II. Este kit nos permite medir simultáneamente seis citocinas por muestra que son las más representativas de cada una de las respuestas inflamatorias (Th1/Th2). Las citocinas que fueron cuantificadas con este kit son: IL2, IL4, IL6, IL10, INF- $\gamma$  y TNF.

Este ensayo está basado en un método para capturar las citocinas con microesferas de un tamaño y fluorescencia conocidos. Cada microesfera capturadora está conjugada con un anticuerpo específico. El reactivo de detección está formado por una mezcla de anticuerpos conjugados con R-Ficoeritrina (PE). Cuando las microesferas capturadoras y el reactivo de detección se incuban con las muestras se produce un sándwich complejo (microesfera capturadora + citocina + reactivo de detección).

Los componentes que constituyen el kit son:

A: Microesferas Capturadoras:

1. Microesferas capturadoras humanas para IL-2
2. Microesferas capturadoras humanas para IL-4
3. Microesferas capturadoras humanas para IL-6
4. Microesferas capturadoras humanas para IL-10
5. Microesferas capturadoras humanas para TNF
6. Microesferas capturadoras humanas para IFN- $\gamma$

B: Reactivo de detección humano Th1/Th2 PE

C: Reactivo estándar humano de citocinas Th1/Th2

D: Microesferas de calibración del citómetro

E1: Marcador del control positivo en PE

E2: Marcados del control positivo en FITC (Isothiocianato de Fluoresceína)

F: Solución de lavado

G: Diluyente para muestras

H: Solución para muestras de suero

Se reconstituyó el reactivo estándar para humano Th1/Th2 estándar (C) con 2 mL del diluyente para las muestras (G) en un tubo cónico de polipropileno de 15 mL. Este tubo se etiquetó con el nombre de “top standard” y se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente. El reactivo estándar para humano Th1/Th2 se compone de una concentración conocida de cada una de las citocinas que se analizó. Se etiquetaron otros 8 tubos de 12 x 75 mm. con la siguiente nomenclatura: 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, 1:128 y 1:256. Se siguió con la adición de 300  $\mu$ L de diluyente para muestras (G) a cada uno de los tubos anteriores y se fueron desarrollando las diluciones en serie transfiriendo 300  $\mu$ L desde el tubo “top standard” al tubo 1:2 y de este al 1:4 y así sucesivamente hasta terminar con el tubo 1:256.

Concluimos preparando un último tubo de 12 x 75 mm. al que sólo se añade el diluyente para muestras (G). Este tubo será utilizado como control negativo (0 pg./ml).

Se preparó la mezcla de las microesferas etiquetando un tubo de 1.5 mL por cada muestra biológica con el código del paciente y uno para cada punto de la curva estándar. Se añadió 50  $\mu$ L de “mezcla de microesferas captadoras” a todos los tubos del ensayo.

Se añadió 50  $\mu$ L de cada punto de la curva estándar en el tubo correspondiente, 50  $\mu$ L de cada muestra de los pacientes en el tubo correspondiente y 50  $\mu$ L del reactivo de detección humano Th1/Th2 PE (B) en todos los tubos.

Se incubaron todos los tubos durante 3 horas a temperatura ambiente y protegidos de la luz. Se añadió 1 mL de solución de lavado (F) a cada tubo y se centrifugaron a 200 g durante 5 minutos. Se retiró el sobrenadante y se añadió nuevamente 300  $\mu$ L de solución de lavado (F) a cada tubo.

Para la lectura de las muestras se utilizó el citómetro de flujo personal Accuri C6 de Becton Dickinson. Se realizó la plantilla para el análisis de las muestras en el programa BD Accuri C6, el número de eventos analizado para cada tubo (control negativo, estándares y muestras) fue de 5000. Todos los tubos fueron adquiridos, para su posterior análisis cuantitativo por el FCAP Array software.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 HOMOGENEIDAD DE LOS GRUPOS

#### 6.1.1 EDAD

Con respecto a esta variable cuantitativa, los resultados descriptivos globales para cada uno de los grupos se muestran en la Tabla I. Los rangos de edad para la población de ambos grupos se situaron entre los 19 y 38 años de edad, siendo la edad media para el grupo ibuprofeno  $23.40 \pm 4.83$  y para el grupo ICRP  $27.10 \pm 6.88$ .

**Tabla I Edad**

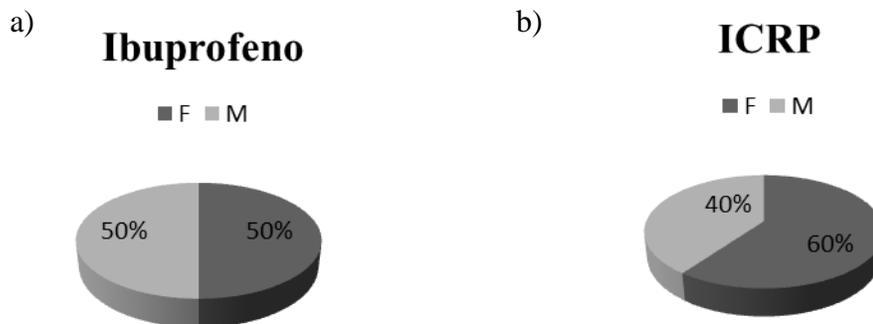
<b>Grupo</b>	<b>Tamaño</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. Est.</b>	<b>Err. Est</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mínimo</b>
Ibuprofeno	10	23.40	4.83	1.52	34	19
ICRP	10	27.10	6.88	2.17	38	20

Estadística descriptiva de las edades, del grupo Ibuprofeno y del grupo ICRP \*  $p < 0.05$ . Desv. Est.: desviación estándar, Err. Est.: error estándar.

Al ser la edad una variable cuantitativa, se utilizó para su análisis estadístico, la prueba de T de Student ( $p > 0.05$ ) observado que no existe una diferencia significativa entre los grupos, por lo que la edad no afecta en los parámetros analizados en el presente trabajo.

### 6.1.2 GENERO

Este es un parámetro cualitativo cuya distribución para los grupos control y experimental fue la que se observa en el siguiente grafico (Fig. 3, a-b).



**Figura 3:** Distribución del género de los pacientes a) tratados con Ibuprofeno o b) tratados con ICRP. F: Femenino, M: Masculino.

Por lo que la proporción de los géneros no afecta a los parámetros estudiados en el presente trabajo.

### 6.1.3 TIEMPO DE INTERVENCIÓN

Este parámetro representó el tiempo, en minutos, transcurridos desde que se efectuó la incisión hasta que se realizó el último punto de sutura.

Estadísticamente no se encontró diferencia significativa (Tabla II) entre los tiempos operatorios, para el grupo ibuprofeno la media fue de  $26.80 \pm 12.31$  y para el grupo ICRP de  $25.10 \pm 13.37$ .

**Tabla II Tiempo de intervención en minutos**

<b>Grupo</b>	<b>Tamaño</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. Est.</b>	<b>Err. Est</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mínimo</b>
ibuprofeno	10	26.80	12.31	3.89	45	9
ICRP	10	25.10	13.37	4.28	45	5

Estadística descriptiva del tiempo en minutos, del grupo ibuprofeno y del grupo IMMUNEPOTENT CRP.

## **6.2 PORCENTAJE DE INFLAMACIÓN**

Como se mencionó con anterioridad se realizaron las mediciones DHS, DHC y DV para cada paciente al día 0, 3 y 7 y con ellas se calculó el porcentaje de inflamación, este dato fue utilizado para realizar las comparaciones estadísticas ya sea dentro o entre grupos.

### **6.2.1 GRUPO IBURPOFENO**

Los resultados estadísticos demuestran un aumento altamente significativo en el porcentaje de inflamación del día 0 al día 3 ( $p < 0.01$ ) al igual que una disminución significativa del proceso inflamatorio del día 3 al 7 ( $p < 0.05$ ) más sin embargo al comparar el día 0 con el día 7 podemos observar que aún existía un porcentaje de inflamación altamente significativo ( $p < 0.01$ ) tal como se muestra en la Tabla III.

**Tabla III**

**Comparación del porcentaje de inflamación grupo ibuprofeno**

	Medida facial	% Inflamación	Comparación
<b>Día 0</b>	12.45±.26	0	Día0-3 **
<b>Día 3</b>	12.85±.23	3.26	Día3-7*
<b>Día 7</b>	12.57±.24	1.00	Día 0-7 **

El porcentaje de inflamación fue calculado sustituyendo las medidas faciales en la fórmula (med.post - med.pre / med.pre)\*100.

\* $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$

### **6.2.2 GRUPO ICRP**

El aumento del porcentaje de inflamación que se dio del día 0 al día 3 fue significativo, existió una disminución del proceso inflamatorio del día 3 al 7 y estadísticamente, para el 7mo día aún existía un proceso inflamatorio significativo ( $p < 0.05$ ) (Tabla IV)

**Tabla IV**

**Comparación del porcentaje de inflamación grupo ICRP**

	<b>Medida facial</b>	<b>% Inflamación</b>	<b>Comparación</b>
<b>Día 0</b>	12.30±.19	0	Día0-3 *
<b>Día 3</b>	12.62±.17	2.61	Día3-7
<b>Día 7</b>	12.36±.19	.63	Día 0-7 *

El porcentaje de inflamación fue calculado sustituyendo las medidas faciales en la fórmula (med.post - med.pre / med.pre)\*100.

\* $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$

### **6.2.3 COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS**

Para conocer si el ICRP posee una capacidad antiinflamatoria igual o mayor que el ibuprofeno se procedió a la comparación entre grupos.

Encontrando que no existió diferencia de sus capacidades antiinflamatorias entre el ICRP y el ibuprofeno (Tabla V). Destacando que las medidas faciales del día 7 para el grupo ICRP eran muy parecidas a las medidas pre-operatorias.

**Tabla V**

**Comparación del porcentaje de inflamación entre grupos**

	<b>ibuprofeno</b>	<b>ICRP</b>	<b>Valor de <i>p</i></b>
Día 0-0	0	0	-
Día 3-3	3.26	2.61	.751
Día 7-7	1.00	.63	.786

Comparación entre grupos en diferentes tiempos pre y post-operatorios mediante la prueba de *t* de Student.  $p > 0.05$ .

### **6.3 PRODUCCIÓN DE CITOCINAS TH1/TH2**

Se procedió al análisis de la producción de citocinas Th1/Th2 en saliva (IL2, IL4, IL6, IL10, INF- $\gamma$  y TNF) mediante citometría de flujo, en los tres tiempos de toma de la muestra (día0, día3 y día 7) para ambos tratamientos, con el fin de conocer su comportamiento a lo largo del proceso inflamatorio. Se realizaron comparaciones dentro de cada grupo y entre ellos.

#### **6.3.1 GRUPO IBUPROFENO**

Los resultados obtenidos de los análisis de citocinas, descritos en la Tabla VI muestran que la mayor producción de IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, INF- $\gamma$ ; se dio al tercer día (Fig. 4-5). Además se encontró un incremento altamente significativo del día 0 al 3 ( $p > 0.01$ ) en la producción de INF- $\gamma$ , IL-10 e IL-6 (Fig. 4-5).

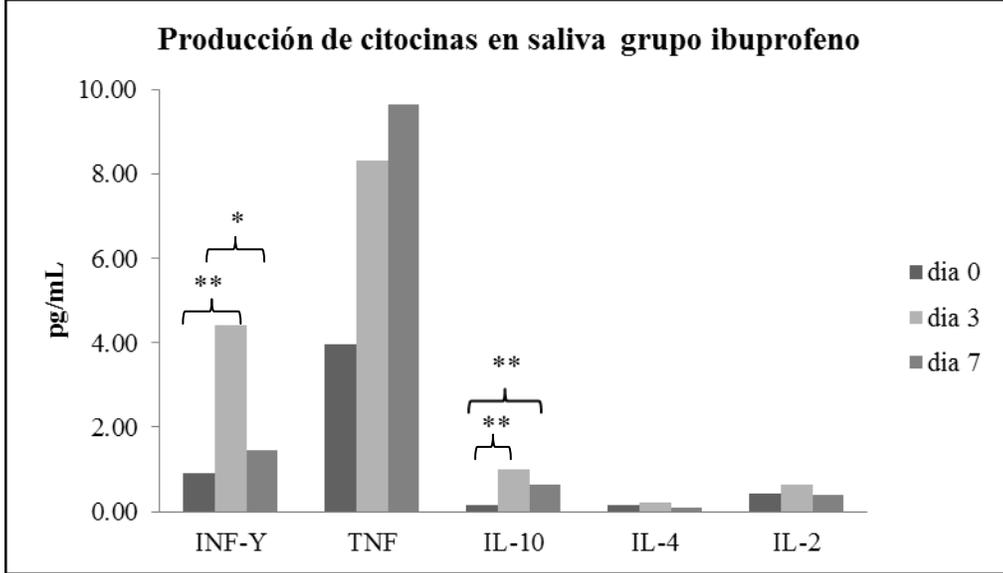
Del día 3 al 7 solo el INF-  $\gamma$  y la IL-6 presentaron una disminución significativa, mas sin embargo a pesar de que existió esta disminución en la producción de IL-6, los valores encontrados al séptimo día post-quirúrgico, se encontraban muy por encima de los valores iniciales ( $p < 0.05$ ). La producción de TNF presentó un aumento a lo largo del proceso inflamatorio, sin llegar a ser significativo ( $p > 0.05$ ) (Fig. 4-5).

**Tabla VI**

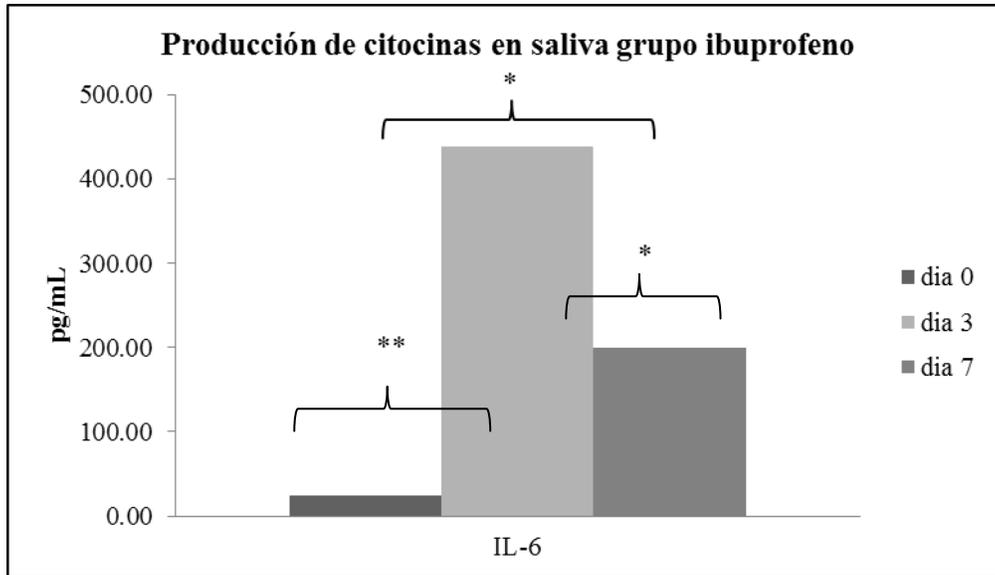
**Producción de citocinas en saliva grupo ibuprofeno**

<b>Citocinas</b>	<b>Día</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. Estándar</b>	<b>Error Estándar</b>
<b>IL-2</b>	0	.41	.83	.26
	3	.64	1.23	.38
	7	.383	.54	.17
<b>IL-4</b>	0	.14	.36	.11
	3	.20	.48	.15
	7	.09	.12	.03
<b>IL-6</b>	0	24.02	54.52	17.24
	3	438.47	519.65	164.32
	7	199.30	123.91	39.18
<b>IL-10</b>	0	.14	.353	.11
	3	.99	1.38	.43
	7	.63	1.14	.36
<b>INF-<math>\gamma</math></b>	0	.92	.76	.24
	3	4.40	6.150	1.94
	7	1.46	1.47	.46
<b>TNF</b>	0	3.95	7.02	2.22
	3	8.33	15.11	4.77
	7	9.64	12.82	4.05

Producción de citocinas en saliva en pg/mL. Las muestras de saliva fueron recolectas antes de la intervención y al 3er y 7mo día después de la misma, analizadas mediante citometría de flujo. Pacientes tratados con ibuprofeno. Dest. Est.: desviación estándar, Err. Est.: error estándar



**Figura 4. Producción de citocinas en saliva (INF-γ, TNF, IL-10, IL-4, IL-2), de pacientes sometidos a cirugía de tercer molar inferior.** Las muestras de saliva fueron recolectas antes de la intervención y al 3er y 7mo día después de la misma, analizadas mediante citometría de flujo. Pacientes tratados con ibuprofeno. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$



**Figura 5. Producción de citocinas en saliva (IL-6) de pacientes sometidos a cirugía de tercer molar inferior.** Las muestras de saliva fueron recolectas antes de la intervención y al 3er y 7mo día después de la misma, analizadas mediante citometría de flujo. Pacientes tratados con ibuprofeno. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

### 6.3.2 GRUPO ICRP

La Tabla VII muestra la producción de citocinas salivales a lo largo del proceso inflamatorio para el grupo ICRP.

Se encontró que la mayor producción para las citocinas fue al séptimo día post-quirúrgico (Fig. 6 y 7). Al realizar la comparación, del día 0 con el día 3 solo se encontró un aumento altamente significativo en la producción de IL-6 ( $p > 0.01$ ), para las demás citocinas se observó un aumento en su producción, pero sin llegar a ser significativas.

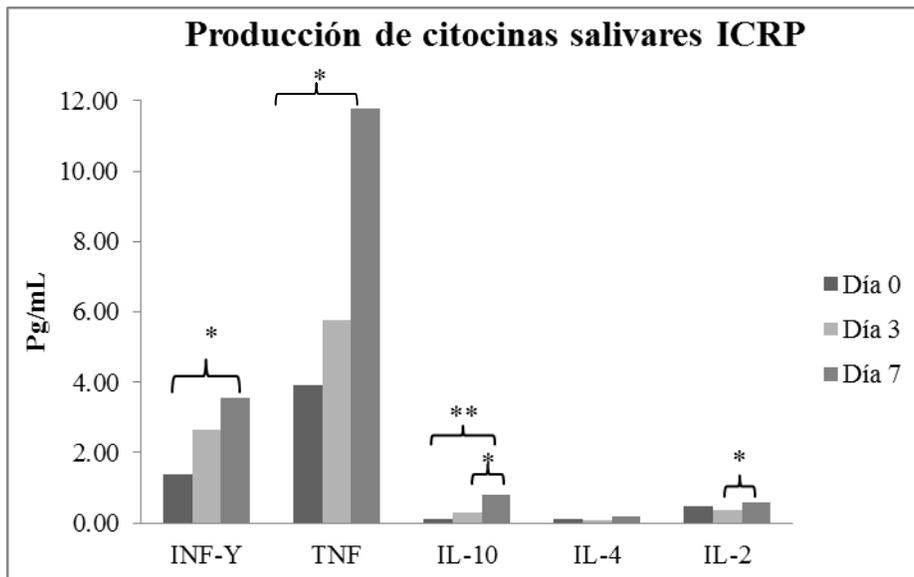
En cuanto a la comparación realizada del día 3 y 7 las citocinas que obtuvieron un aumento significativo en su producción fueron la IL-10 y la IL-2 ( $p > 0.05$ ) (Fig. 6 y 7).

Por último la comparación realizada del día 0 y el día 7 demuestra un aumento significativo en la producción de INF- $\gamma$  y TNF ( $p < 0.05$ ), y uno altamente significativo ( $p < 0.01$ ) para la IL-10 y la IL-6 (Fig. 6 y 7).

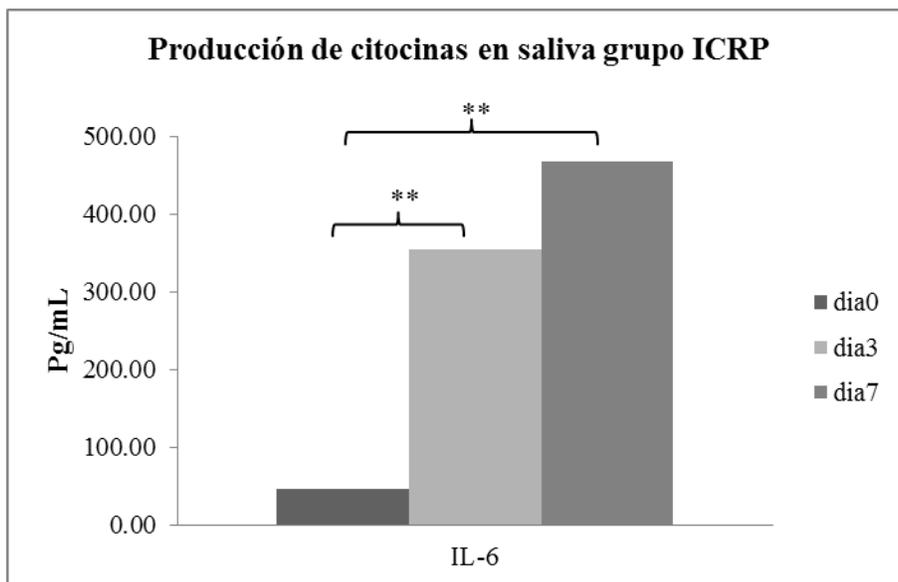
**Tabla VII**  
**Producción de citocinas en saliva grupo ICRP**

<b>Citocina</b>	<b>Día</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. Estándar</b>	<b>Error Estándar</b>
<b>IL-2</b>	0	.46	.61	.19
	3	.36	.42	.13
	7	.60	1.10	.36
<b>IL-4</b>	0	.12	.25	.08
	3	.09	.19	.06
	7	.18	.34	.11
<b>IL-6</b>	0	46.81	59.95	18.95
	3	355.22	511.4	161.73
	7	468.22	481.90	160.63
<b>IL-10</b>	0	.11	.30	.09
	3	.28	.51	.16
	7	.81	1.30	.43
<b>INF-<math>\gamma</math></b>	0	1.4	1.66	.52
	3	2.64	3.00	.94
	7	3.56	4.64	1.54
<b>TNF</b>	0	3.91	4.44	1.40
	3	5.75	8.04	2.54
	7	11.78	19.49	6.49

Producción de citocinas en saliva en pg/mL. Las muestras de saliva fueron recolectadas antes de la intervención y al 3er y 7mo día después de la misma, analizadas mediante citometría de flujo. Pacientes tratados con IMMUNEPOTENT CRP. Dest. Est.: desviación estándar, Err. Est.: error estándar



**Figura 6. Producción de citocinas en saliva (INF- $\gamma$ , TNF, IL-10, IL-4, IL-2), de pacientes sometidos a cirugía de tercer molar inferior.** Las muestras de saliva fueron recolectas antes de la intervención y al 3er y 7mo día después de la misma, se analizó mediante citometría de flujo. Pacientes tratados con ICRP.  $p < 0.05$ ,  $** < 0.01$ . ICRP: IMMUNEPOTENT CRP



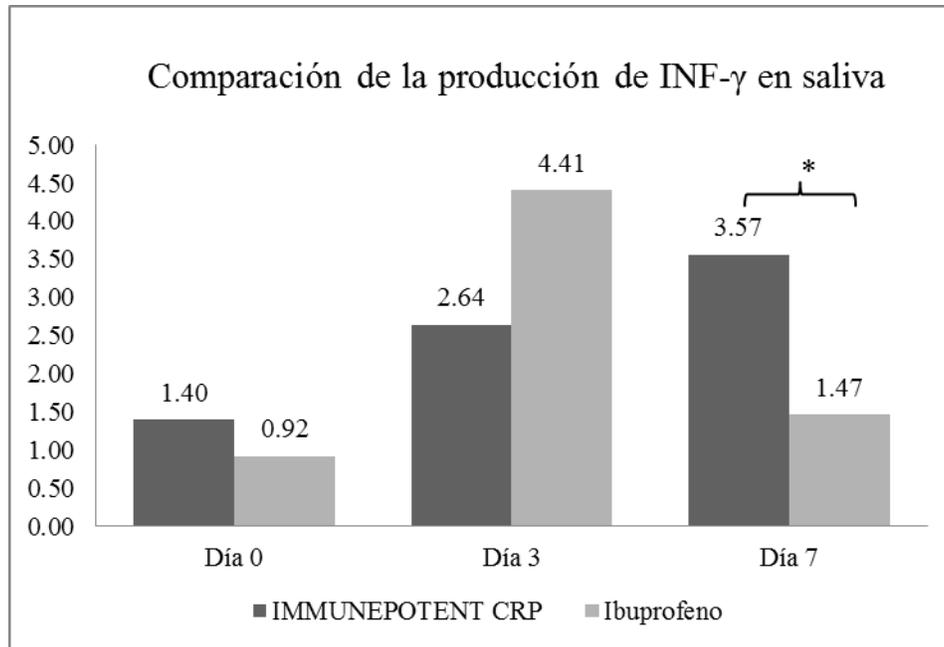
**Figura 7. Producción de citocinas en saliva (IL-6) de pacientes sometidos a cirugía de tercer molar inferior.** Las muestras de saliva fueron recolectas antes de la intervención y al 3er y 7mo día después de la misma, se analizó mediante citometría de flujo. Pacientes tratados con ICRP.  $p < 0.05$ ,  $**p < 0.01$ . ICRP: IMMUNEPOTENT CRP

### 6.3.3 ENTRE GRUPOS

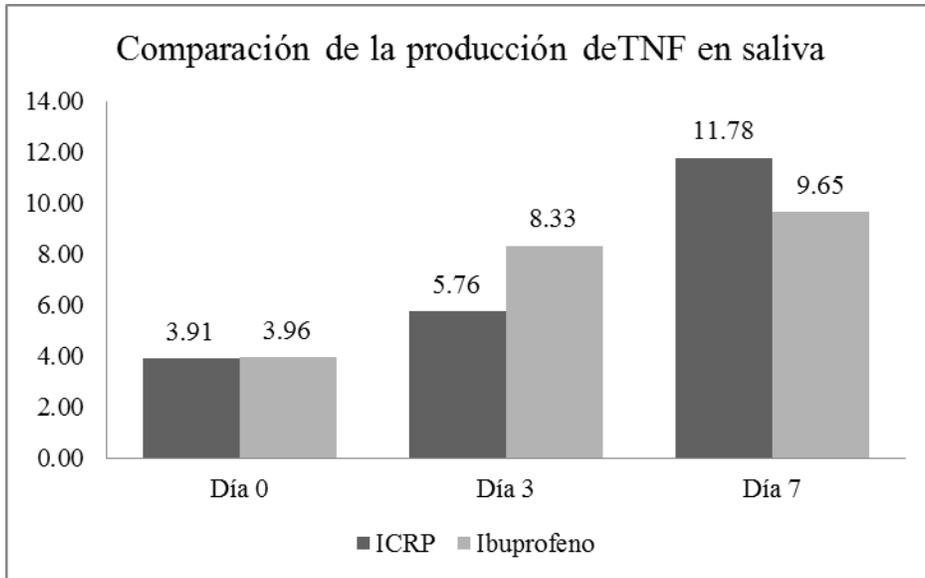
Se procedió a la comparación entre los grupos, es decir se comparó la producción de cada citocina entre el grupo Ibuprofeno y el grupo ICRP, para cada día en que se tomó la muestra de saliva.

No existió una diferencia significativa para el día 0 entre el grupo ibuprofeno e ICRP, indicando una homogeneidad en la producción de las citocinas salivales antes de la intervención, estos valores se pueden observar en la Tabla VI para el grupo ibuprofeno y Tabla VII para ICRP.

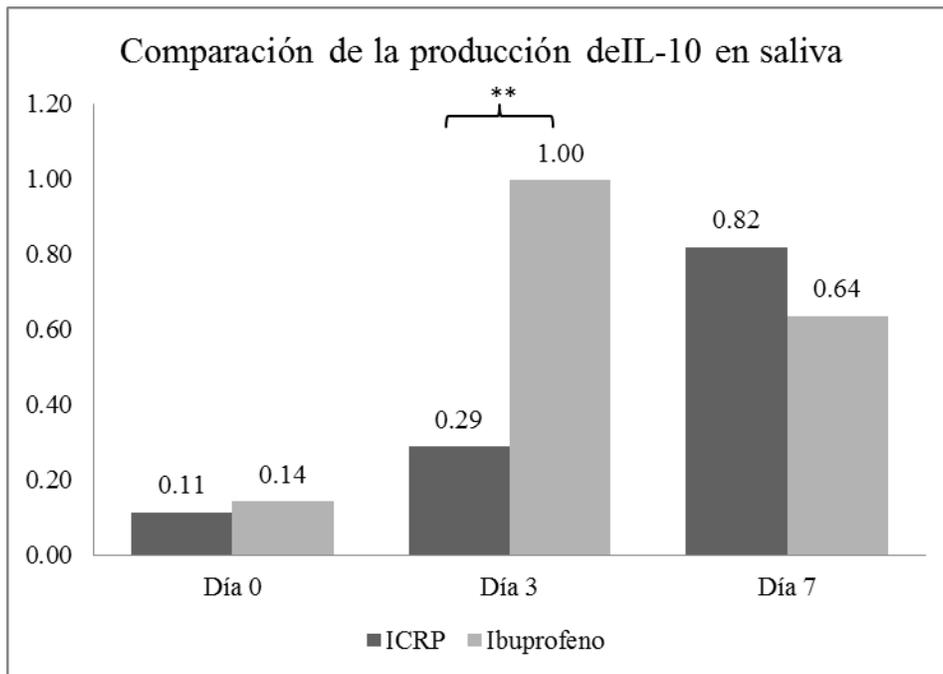
Se procedió a la comparación de cada citocina entre grupos a los 3 y 7 días post-quirúrgicos, encontrando al tercer día una diferencia en la producción de IL-10 siendo mayor su producción en el grupo ibuprofeno ( $p > 0.01$ ) (Fig.-10), y al séptimo día la producción de INF, IL-6 e IL-4 fueron mayores en el grupo ICRP ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ) (Figs-8-11-12). Para las demás citocinas evaluadas sus valores no fueron afectados ( $P < 0.05$ ) (Figs.9-13).



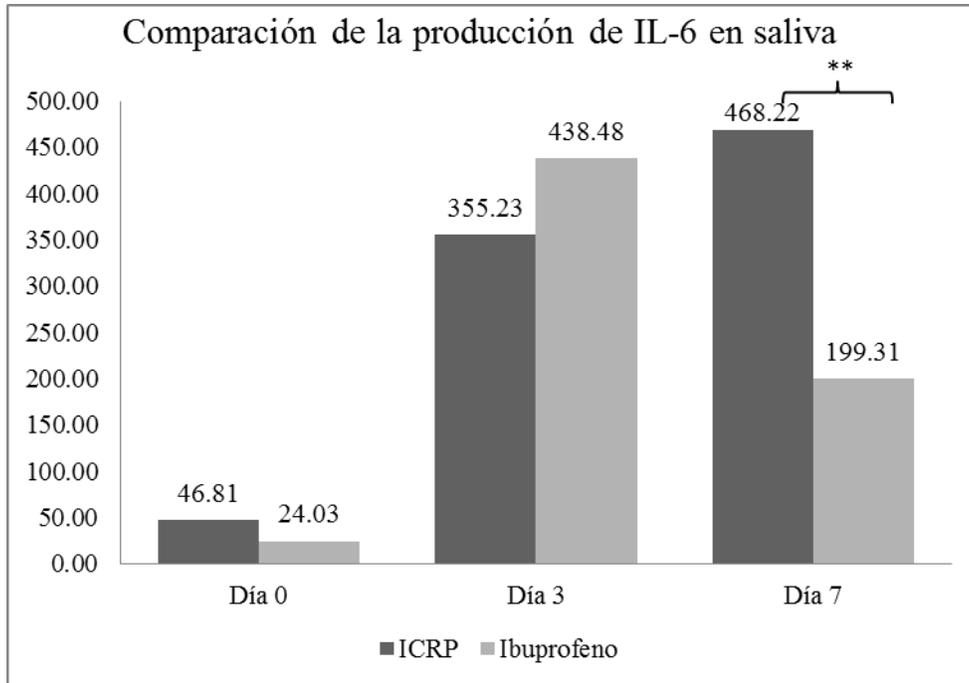
**Figura 8. Comparación en la producción de INF- $\gamma$  en saliva de pacientes tratados con IMMUNEPOTENT CRP o ibuprofeno.** Las muestras de saliva fueron recolectadas antes de la intervención y al 3er y 7mo día después de la misma, analizadas mediante citometría de flujo. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .



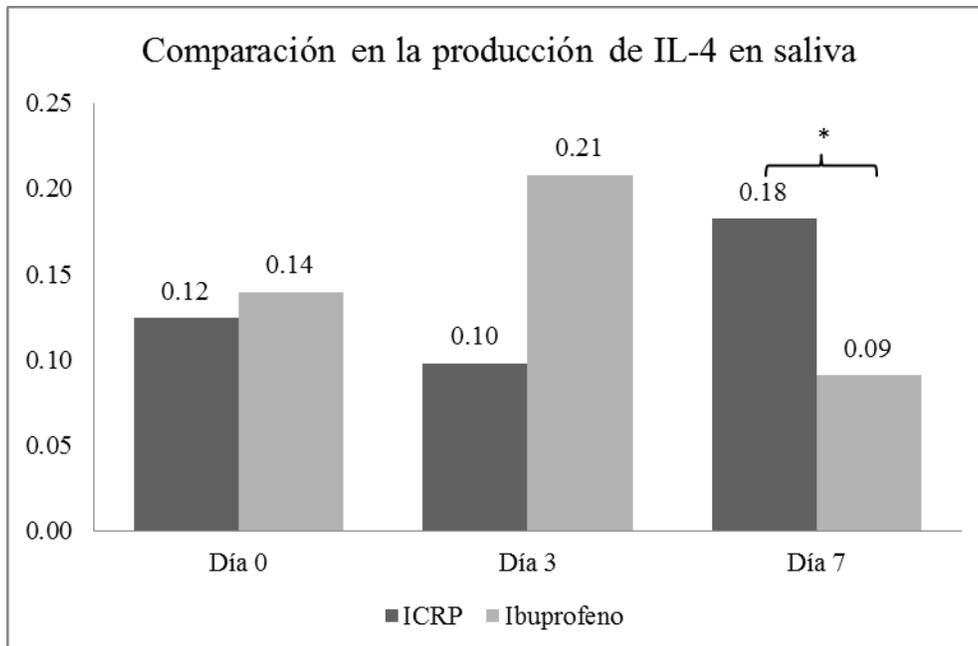
**Figura 9. Comparación en la producción de TNF en saliva de pacientes tratados con ICRP o ibuprofeno.** Las muestras de saliva fueron recolectadas antes de la intervención y al 3er y 7mo día después de la misma, analizadas mediante citometría de flujo. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ . ICRP: IMMUNEPOTENT CRP.



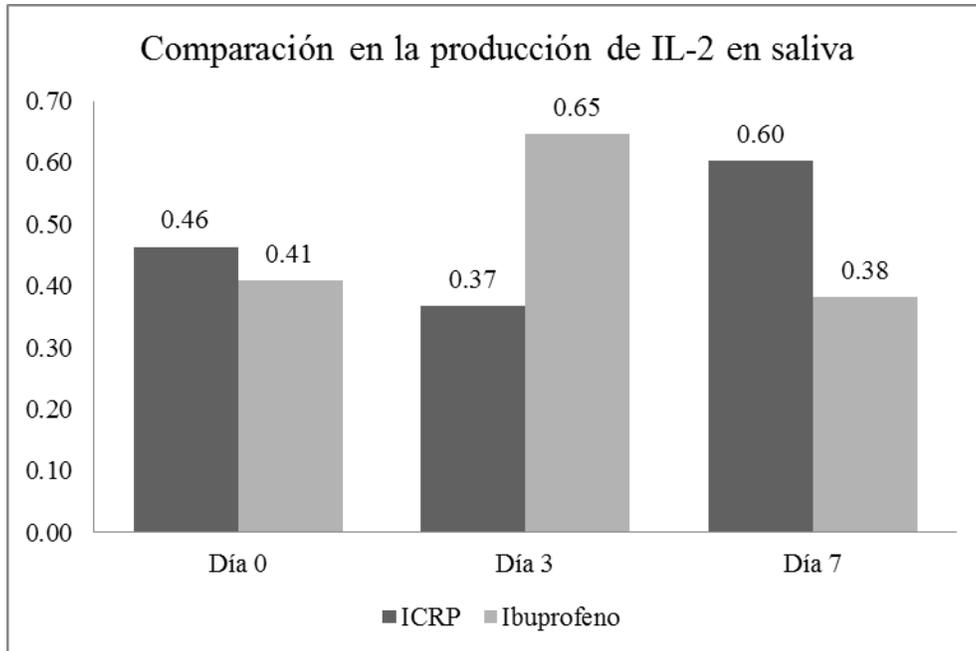
**Figura 10. Comparación en la producción de IL-10 en saliva de pacientes tratados con ICRP o ibuprofeno.** Las muestras de saliva fueron recolectadas antes de la intervención y al 3er y 7mo día después de la misma, analizadas mediante citometría de flujo. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ . ICRP: IMMUNEPOTENT CRP.



**Figura 11. Comparación en la producción de IL-6 en saliva de pacientes tratados con ICRP o ibuprofeno.** Las muestras de saliva fueron recolectadas antes de la intervención y al 3er y 7mo día después de la misma, analizadas mediante citometría de flujo. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ . ICRP: IMMUNEPOTENT CRP.



**Figura 12. Comparación en la producción de IL-4 en saliva de pacientes tratados con ICRP o Ibuprofeno.** Las muestras de saliva fueron recolectadas antes de la intervención y al 3er y 7mo día después de la misma, analizadas mediante citometría de flujo.  $P < 0.05$ , \*\* $< 0.01$ . ICRP: IMMUNEPOTENT CRP.



**Figura 13. Comparación en la producción de IL-2 en saliva de pacientes tratados con ICRP o ibuprofeno.** Las muestras de saliva fueron recolectadas antes de la intervención y al 3er y 7mo día después de la misma, analizadas mediante citometría de flujo. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ . ICRP: IMMUNEPOTENT CRP.

## 7. DISCUSIÓN

La extracción quirúrgica de los terceros molares es un tratamiento frecuente en el área de cirugía maxilofacial (López Bellido, 2004), se acompaña de dolor, edema, trismus y en general una disfunción oral durante el proceso de reparación.

Se sabe que el ibuprofeno es uno de los medicamentos no esteroideos más utilizados como antiinflamatorio después de la cirugía de tercer molar inferior por esta razón distintos estudios han analizado su función, ya sea comparándolo con medicamentos esteroideos, compuestos naturales o con otros tipos de AINEs (Wang *et al.*, 2007; Björnsson *et al.*, 2003; Lökken *et al.*, 1975). Debido a los efectos secundarios que presentan los AINEs y los medicamentos esteroideos es necesario la búsqueda de medicamentos naturales o menos dañinos para la salud del paciente y que tengan un efecto similar en el control de la inflamación (Prieto *et al.*, 2005) ejemplo de algunos de estos compuestos son: la celulosa estudiada por Alkan *et al.* en el 2004, la miel (Gupta *et al.*, 2011), la palmitoiletanolamida (Bacci *et al.*, 2011), el propolis un producto resinoso natural; el miswak proveniente de la raíz de una planta (AL-Sultan *et al.*, 2006); pastas a base de manzanilla (Cano *et al.*, 2009). Además el uso de plasma rico en factores de crecimiento (Fierro Serna *et al.*, 2011) ha ido aumentando y se han realizado modificaciones en las técnicas quirúrgicas como el uso de ultrasonidos (Elhag *et al.*, 1985), láseres que reemplacen el uso de fresas de carburo (Abu-Serriah *et al.*, 2004) o el uso del láser como agente terapéutico junto con aromaterapia (Inclán and G, 2010).

La edad del paciente, el tiempo operatorio, la posición o retención de la pieza así como la técnica quirúrgica son datos que poseen un impacto en la inflamación del tejido posterior a una cirugía de tercer molar (Bello *et al.*, 2011) por lo tanto estos factores fueron tomados en cuenta al momento de decidir nuestros criterios de inclusión, de igual manera se realizaron las pruebas estadísticas pertinentes para confirmar que la edad, el género y el tiempo operatorio de ambos grupos fueran homogéneos ( $p > 0.05$ ).

Un aspecto importante que se tomó en cuenta fue la técnica empleada para poder estudiar la evolución del proceso inflamatorio, la revisión de la literatura arrojó distintos métodos para calcular el edema facial, ya sean métodos lineales, como arcos faciales (Björnsson *et al.*, 2003; Elhag *et al.*, 1985) y calibradores; métodos bidimensionales, como fotografías, arcos faciales modificados y tomografías computarizadas o medidas tridimensionales como la estereofotografía (Micó-Llorens *et al.*, 2006), es común encontrar el uso de métodos subjetivos; en donde el paciente refiere el grado de inflamación según su percepción (AL-Sultan *et al.*, 2006; Ata-Ali *et al.*, 2011) así como la observación clínica y la palpación subjetiva (Vegas-Bustamante *et al.*, 2008) sin embargo para este estudio hemos decidido utilizar el método de Amin y Lanskin ya que es económico, sencillo y reproducible; además que ha sido uno de los más utilizados por los investigadores (Ata-Ali *et al.*, 2011; Bacci *et al.*, 2011; Bello *et al.*, 2011; Buyukkurt *et al.*, 2006; Graziani *et al.*, 2006; Abu-Serriah *et al.*, 2004; Amin and Laskin, 1983.).

Ya que el edema alcanza su máximo nivel a los dos o tres días post-quirúrgicos y en la mayoría de los casos está completamente resuelto al séptimo día (Susarla *et al.*, 2003) decidimos que las mediciones faciales y la toma de saliva se realizaran en tres tiempos, anterior a la cirugía (día 0), al tercer (día3) y al séptimo día post-quirúrgico (día 7) como se ha realizado en otros estudios (Bacci *et al.*, 2011; Elhag *et al.*, 1985).

Los resultandos obtenidos en este estudio, en cuanto al comportamiento del proceso inflamatorio en el grupo ibuprofeno concuerdan con los resultados reportados por el grupo de Sánchez Sánchez en el 92, donde estudiaron la relación que existen entre la edad, sexo, tiempo operatorio y dificultad quirúrgica en el proceso inflamatorio después de la cirugía de tercer molar, los pacientes fueron tratados con 400 mg de ibuprofeno cada ocho horas por tres días, las mediciones fueron realizadas por el método de Amin y Lanskin a las 24 y 48 horas y a los 7 días postquirúrgicos. A las 24 y 48 horas los porcentajes de inflamación encontrados por Sánchez fueron de un 3.20% y un 3% respectivamente, lo que concuerda con nuestros resultados del tercer día post-quirúrgico donde encontramos un 3.26% de inflamación; nuestros resultados en la última medición mostraron que aún existía un 1% de

inflamación, un cambio altamente significativo si se compara con el día 0 ( $p < 0.01$ ), estos datos difieren a los encontrados por Sánchez quien reporto un .31% para el séptimo día, es decir el proceso inflamatorio estaba cercano a su resolución; la diferencia en este dato puede ser debido a que la dificultad quirúrgica no fue igual en los dos estudios.

En cuanto a los resultados encontrados en el grupo de ICRP los valores para el día 3 fue de un 2.6% y para el día 7 un .63%, aunque no existió diferencia significativa entre los grupos ( $p > 0.05$ ) clínicamente el ICRP resolvía el proceso inflamatorio de una manera más eficaz que el ibuprofeno, ya que para el séptimo día post-quirúrgico las medidas faciales (12.36 mm) fueron muy cercanas a las medidas iniciales (12.30 mm).

En una segunda parte de nuestro estudio se analizó la evolución de la producción de citocinas Th1/Th2 en saliva mediante citometría de flujo, las muestras fueron tomadas anterior a la cirugía, a los tres y siete días después de la misma.

El uso de saliva como muestra para detectar niveles de citocinas se ha utilizado en diferentes estudios ya sea para tratar de dilucidar si se asocian o no a algún tipo de enfermedad o síndrome (Szczeklik *et al.*, 2012; SahebJamee *et al.*, 2008; Simčić *et al.*, 2006). Los estudios antes mencionados, utilizaron la técnica de ELISA para detectar las citocinas salivales, nuestro equipo decidió trabajar con la técnica de citometría de flujo ya que probó ser más sensible que la técnica de ELISA en la detección de ciertas citocinas como la IL-4, IL.10 y TNF- $\alpha$ , y es un método más ágil en la detección de múltiples citocinas en una sola muestra y en un solo ensayo, además el volumen de muestra requerido para realizar el experimento es menor (Ooi *et al.*, 2006).

No existen muchos reportes que estudien el comportamiento de la producción de citocinas después de una cirugía de tercer molar, uno de ellos es el estudio realizado por López Carriches en el 2006, donde comparó el uso del diclofenaco con la metilprednisolona, utilizando una modificación del método de Amin y Lanskin, además se cuantifico la cantidad y concentración de la IL-6 en los tiempos: preoperatorio, inmediatamente después, una hora después, a las 4 horas y a los 7 días post-quirúrgicos, la toma de la muestra fue del fluido crevicular o sangre en el lecho de la herida, realizadas con

tiras de papel absorbente y cuantificado en el periotron, la medición de la cantidad se realizó por la técnica ELISA. Al igual que lo reportado por este estudio encontramos un aumento en la producción de esta citocina después del proceso quirúrgico, y que se mantenía elevada al séptimo día después de la intervención. Aunque existieron diferencias en el tipo de muestra, en los tiempos en que se realizó la toma y la técnica para analizar la misma podemos observar un comportamiento parecido en el aumento de esta citocina al comparar nuestros resultados del grupo control y los resultados de este estudio en el grupo que utilizó diclofenaco, donde la concentración máxima o producción se dio en la penúltima muestra, y que el grupo de ICRP tiene un comportamiento más parecido a la metilprednisolona donde al séptimo día, la IL-6 se encuentra más elevada, de igual manera no encontraron una diferencia estadística en las mediciones faciales, entre los tratamientos en este estudio, pero los pacientes tratados con metilprednisolona tuvieron una resolución de la inflamación más favorable, al igual que en nuestro estudio donde el tratamiento que obtuvo una mayor concentración de IL-6 en el séptimo día, clínicamente resultó ser más eficaz en controlar el edema facial.

Esto podría deberse a que se ha comprobado que el aumento en la producción de citocinas inflamatorias, debido a una lesión al tejido, de forma mecánica (perforaciones); el hueso sufre una remodelación más rápida, por la liberación de IL-6, y el TNF- $\alpha$  que promueven la formación y activación de los osteoclastos (Teixeira *et al.*, 2010).

Clínicamente la cicatrización también se comportó distinta para cada grupo, observándose una cicatrización más uniforme, y una mayor cercanía de los bordes de la herida, en los pacientes tratados con ICRP, estos resultados concuerdan con datos no publicados en que el ICRP es utilizado por pacientes diabéticos para el tratamiento de úlceras, en cuanto al ibuprofeno se sabe que disminuye el número de osteoclastos, probablemente por la inhibición de prostaglandinas reduciendo así la remodelación del hueso y la síntesis de colágeno (Arias and Márquez-Orozco, 2006). Estudios anteriores muestran que el ibuprofeno estimula la expresión de IL-6 e induce la expresión de factores anti-inflamatorios como el receptor antagonista de IL-1 y que la sobre expresión de IL-6

estimula la regulación negativa del desarrollo inflamatorio, al ser una citocina pleiotropica, que posee propiedades pro y anti-inflamatorias, como la inhibición de NF- $\kappa$ B y la liberación de TNF- $\alpha$  (Wang *et al.*, 2007). Aunque son estudios preliminares en este campo de investigación con estos resultados obtenidos podemos mencionar que el efecto antiinflamatorio del ICRP es igual al ibuprofeno después de una cirugía del tercer molar inferior pero se recomienda ampliar el número de pacientes en un estudio multicentrico para poder dilucidar mejor su efectividad.

## 8. CONCLUSIONES

1. Los tratamientos con ibuprofeno o ICRP obtuvieron el mismo resultado estadístico en el control de la inflamación.
2. El tratamiento con ICRP clínicamente indujo una cicatrización más rápida comparada con el tratamiento de ibuprofeno.
3. En el control de la inflamación los tratamientos con ibuprofeno o ICRP difieren en la producción de citocinas Th1/Th2.
4. En el tratamiento del control de la inflamación el ibuprofeno indujo una mayor producción de la IL-10 sin afectar la producción de las demás citocinas salivales Th1/Th2, evaluadas.
5. En el tratamiento del control de la inflamación el ICRP incrementó la producción de INF, IL-6 e IL-4 sin afectar la producción de las demás citocinas salivales Th1/Th2, evaluadas.
6. El efecto antiinflamatorio del ICRP es igual al ibuprofeno después de una cirugía del tercer molar inferior.

## 9. LITERATURA CITADA

1. Abu-Serriah, M., Critchlow, H., Whitters, C., Ayoub, A. 2004. Removal of partially erupted third molars using an Erbium (Er): YAG laser: a randomized controlled clinical trial. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 42: 203–208.
2. Aderem, A., Smith, K.D. 2004. A systems approach to dissecting immunity and inflammation. *Semin. Immunol.* 16:55–67.
3. Alkan, A., Metin, M., Arici, S., Sener, I. 2004. A prospective randomized cross-over study of the effect of local homeostasis after third molar surgery on facial swelling: an exploratory trial. *Br Dent J* 197: 42–44.
4. Alobera Gracia, M.Á. 2002. Valoración clínico-microbiológica de la terapéutica antibiótica en la extracción quirúrgica del tercer molar inferior retenido. Tesis (PhD). Universidad Complutense de Madrid.
5. AL-Sultan, F., Mustafa, L., AL-Niaimi, A. 2006. Aqueous extracts of Propolis and Miswak as topical medicament to improve post-operative outcome after surgical removal of impacted lower third molar. *AL-Rafidain Dent J* 6: 114–121.
6. Amin, M.M., Laskin, D.M. 1983. Prophylactic use of indomethacin for prevention of postsurgical complications after removal of impacted third molars. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 55: 448–451.
7. Appleton, I. 1994. Wound repair: the role of cytokines and vasoactive mediators. *J R Soc Med* 87: 500–502.

8. Arias, J.-I., Aller, M.-A., Arias, J., 2009. Surgical inflammation: a pathophysiological rainbow. *J Transl Med* 7: 19.
9. Arias, O.R., Márquez-Orozco, M.C. 2006. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: their effects on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 130: 364–370.
10. Ata-Ali, J., Ata-Año, F., Peñarrocha-Oltra, D., Peñarrocha, M.: 2011. Corticosteroids use in controlling pain, swelling and trismus after lower third molar surgery. *J Clin Exp Dent*. 3: 469–75.
11. Bacci, C., Cassetta, G., Emanuele, B., Berengo, M.: 2011. Randomized Split-Mouth Study on Postoperative Effects of Palmitoylethanolamide for Impacted Lower Third Molar Surgery. *ISRN Surg*
12. Bello, S.A., Adeyemo, W.L., Bamgbose, B.O., Obi, E.V., Adeyinka, A.A. 2011. Effect of age, impaction types and operative time on inflammatory tissue reactions following lower third molar surgery. *Head Face Med* 7:1-8.
13. Björnsson, G.A., Haanaes, H.R., Skoglund, L.A. 2003. A randomized, double-blind crossover trial of paracetamol 1000 mg four times daily vs ibuprofen 600 mg: effect on swelling and other postoperative events after third molar surgery. *Br J Clin Pharmacol* 55: 405–412.
14. Bui, C.H., Seldin, E.B., Dodson, T.B. 2003. Types, frequencies, and risk factors for complications after third molar extraction. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 61: 1379–1389.

15. Buyukkurt, M.C., Gungormus, M., Kaya, O. 2006. The effect of a single dose prednisolone with and without diclofenac on pain, trismus, and swelling after removal of mandibular third molars. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 64: 1761–1766.
16. Cano, M., Alvarez, C., Alarcón, J. 2009. Beneficios analgésicos y antiinflamatorios a través de la utilización de pasta dental en base a manzanilla, después de la intervención de terceros molares incluidos, en pacientes de 18 a 25 años de edad, que acudieron al quirófano de la facultad de odontología de la Universidad Central del Ecuador en el periodo de Enero a Julio del 2009. *Revista de la Facultad de Odontología de Ecuador* 11: 17–19.
17. Cone, J.B. 2001. Inflammation. *American Journal of Surgery* 182: 558–562.
18. Contar, C.-M.-M., De Oliveira, P., Kanegusuku, K., Berticelli, R.S., Azevedo-Alanis, L.-R., Machado, M.-A.-N. 2010. Complications in third molar removal: a retrospective study of 588 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 15: e74–78.
19. Desborough, J.P. 2000. The stress response to trauma and surgery. *Br. J. Anaesth.* 85: 109–117.
20. Dias Ribeiro, E., Lacet de Lima Júnior, J., Lucas Barbosa, J., Barreto Haagsma, I., Barbosa Sousa de Lucena, L. 2010. Prevalencia de las posiciones de terceros molares inferiores retenidos con relación a la clasificación de Pell & Gregory. *Revista Odontológica Mexicana* 13: 229–233.
21. Elhag, M., Coghlan, K., Christmas, P., Harvey, W., Harris, M. 1985. The anti-inflammatory effects of dexamethasone and therapeutic ultrasound in oral surgery. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 23: 17–23.

22. Fierro Serna, V.M., Martínez Rider, R., Hidalgo Hurtado, J.A., Toranzo Fernández, J.M., Pozos Guillén, A. de J. 2011. Colocación de plasma rico en factores de crecimiento postextracción de terceros molares inferiores: Reporte de un caso. *Revista Odontológica Mexicana* 15.
23. Figueroa Díaz, G.E. 2011. Estudio Radiológico retrospectivo y comparativo de la situación y posición que adoptan los terceros molares inferiores retenidos en hombres y mujeres de 18 a 30 años de la ciudad de Ambato en el periodo de 2005-2010. Tesis (PhD). Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato-Ecuador.
24. Franco-Molina, M.A., Mendoza-Gamboa, E., Castillo-León, L., Tamez-Guerra, R.S., Rodríguez-Padilla, C. 2004. Bovine dialyzable leukocyte extract protects against LPS-induced, murine endotoxic shock. *Int. Immunopharmacol.* 4: 1577–1586.
25. Franco-Molina, M.A., Mendoza-Gamboa, E., Castillo-León, L., Tamez-Guerra, R.S., Rodríguez-Padilla, C. 2005. Bovine dialyzable leukocyte extract modulates the nitric oxide and pro-inflammatory cytokine production in lipopolysaccharide-stimulated murine peritoneal macrophages in vitro. *J Med Food* 8: 20–26.
26. Franco-Molina, M.A., Mendoza-Gamboa, E., Castillo-Tello, P., Isaza-Brando, C.E., García, M.E.V., Castillo-León, L., Tamez-Guerra, R.S., Rodríguez-Padilla, C. 2007. Bovine dialyzable leukocyte extract modulates cytokines and nitric oxide production in lipopolysaccharide-stimulated human blood cells. *Cytotherapy* 9:379385.

27. Franco-Molina, M.A., Mendoza-Gamboa, E., Miranda-Hernández, D., Zapata-Benavides, P., Castillo-León, L., Isaza-Brando, C., Tamez-Guerra, R.S., Rodríguez-Padilla, C. 2006. In vitro effects of bovine dialyzable leukocyte extract (bDLE) in cancer cells. *Cytotherapy* 8: 408–414.
28. Friedman, J.W. 2007. The Prophylactic Extraction of Third Molars: A Public Health Hazard. *Am J Public Health* 97: 1554–1559.
29. García Barreno, P. 2008. Inflamación. *Rev.R.Acad.Cienc.Exact.Fís.Nat* 102: 91–159.
30. Giannoudis, P.V., Hildebrand, F., Pape, H.C. 2004. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. Can they predict outcome? *J Bone Joint Surg Br* 86: 313–323.
31. Gornowicz, A., Bielawska, A., Bielawski, K., Grabowska, S.Z., Wójcicka, A., Zalewska, M., Maciorkowska, E. 2012. Pro-inflammatory cytokines in saliva of adolescents with dental caries disease. *Ann Agric Environ Med* 19: 711–716.
32. Graziani, F., D’Aiuto, F., Arduino, P.G., Tonelli, M., Gabriele, M. 2006. Perioperative dexamethasone reduces post-surgical sequelae of wisdom tooth removal. A split-mouth randomized double-masked clinical trial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 35: 241–246.
33. Gupta, N., Kathuria, N., Gulati, M. 2011. Efficacy of honey to promote oral wellness. *Journal of Innovative Dentistry* 1.
34. Heikki, W., 2002. Inflammatory response following abdominal surgery and its modulation by recombinant human granulocyte colonystimulating factor (rhg-csf, filgrastim). Tesis (PhD) University of Oulu, Finlandia.

35. Hernández Rojas, M. 2003. Los molares permanentes, 1ra edición. ed. Costa Rica.
36. Herrera Gramajo, I. María: 2002. Frecuencia y clasificación de terceros molares retenidos, superiores e inferiores, en una muestra de pacientes mayores de 18 años de edad, que asistieron a la Facultad de Odontología de la Universidad Francisco Marroquín Durante el año 2001. Tesis (PhD) Universidad Francisco Marroquín, Guatemala de la Asunción.
37. Hupp, J.R., III, E.E., Tucker, M.R. 2008. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery, 5th ed. Mosby.
38. Inclán, A., G, P. 2010. Alternativa en el manejo del paciente quirúrgico de terceros molares retenidos. Revista Odontológica Mexicana 14.
39. Kidd, B.L., Urban, L.A. 2001. Mechanisms of inflammatory pain. Br. J. Anaesth. 87: 3–11.
40. Krafts, K.P. 2010. Tissue repair. Organogenesis 6: 225–233.
41. Liceága Reyes, R., Ramírez González, J. 2008. prevalencia de retención de terceros molares en el Hospital Juárez de México. Rev Hosp Jua Mex 75: 12–15.
42. Llorensi, M., 2007. Técnicas quirúrgicas para la exodoncia de terceros molares inferiores retenidos y semiretenidos. Tesis (PhD). Universidad Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro posadas.
43. Lökken, P., Olsen, I., Bruaset, I., Norman-Pedersen, K. 1975. Bilateral surgical removal of impacted lower third molar teeth as a model for drug evaluation: a test with ibuprofen. Eur. J. Clin. Pharmacol. 8: 209–216.

44. López Bellido, R. 2004. Valoración del efecto Antiinflamatorio de los Glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de Terceras Molares Inferiores. Tesis (PhD). Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.
45. López Carriches, C., Martínez González, J.M., Donado Rodríguez, M. 2006. Variations of interleukin-6 after surgical removal of lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 11:520–526
46. Marciani, R.D. 2007. Third molar removal: an overview of indications, imaging, evaluation, and assessment of risk. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 19: 1–13.
47. Mateos Corral, I., Hernández Flores, F. 2010. Prevalencia de inclusión dental y patología asociada en pacientes de la clínica de la Facultad de Odontología Mexicali de la UABC. *Revista Odontológica Mexicana* 9: 84–91.
48. Medeiros, P.J. 2005. Cirugía de Dientes Incluidos Extracción Del Tercer Molar, Santos. ed. Santos, SanPaoulo, Brasil.
49. P.L.M. 2011. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 2011 [WWW Document]. URL [http://www.medicamentosplm.com/productos/actron\\_capsulas.htm](http://www.medicamentosplm.com/productos/actron_capsulas.htm).
50. Micó-Llorens, J.M., Satorres-Nieto, M., Gargallo-Albiol, J., Arnabat-Domínguez, J., Berini-Aytés, L., Gay-Escoda, C. 2006. Efficacy of methylprednisolone in controlling complications after impacted lower third molar surgical extraction - Springer. *European journal of clinical pharmacology* 62: 693–698.

51. Moisés A. Franco-Molina, Edgar Mendoza-Gamboa, Diana F. Miranda-Hernández, Crystel A. Sierra-Rivera, Pablo Zapata-Benavides, Magda E. Vera-García, Reyes S. Tamez-Guerra, Cristina Rodríguez-Padilla 2011. Anti-inflammatory and antioxidant effects of IMMUNEPOTENT CRP in Lipopolysaccharide (LPS)-stimulated human macrophages. *African Journal of Microbiology Research* 5.
52. Niiro, H., Otsuka, T., Izuhara, K., Yamaoka, K., Ohshima, K., Tanabe, T., Hara, S., Nemoto, Y., Tanaka, Y., Nakashima, H., Niho, Y. 1997. Regulation by Interleukin-10 and Interleukin-4 of Cyclooxygenase-2 Expression in Human Neutrophils. *Blood* 89: 1621–1628.
53. Ojeda, M.O., Van't Veer, C., Fernández Ortega, C.B., Araña Rosainz, M. de J., Buurman, W.A. 2005. Dialyzable leukocyte extract differentially regulates the production of TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-8 in bacterial component-activated leukocytes and endothelial cells. *Inflamm. Res.* 54: 74–81.
54. Ooi, K.G.-J., Galatowicz, G., Towler, H.M.A., Lightman, S.L., Calder, V.L. 2006. Multiplex cytokine detection versus ELISA for aqueous humor: IL-5, IL-10, and IFN $\gamma$  profiles in uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47: 272–277.
55. Payne, R. 2000. Limitations of NSAIDs for pain management: Toxicity or lack of efficacy? *The Journal of Pain* 1: 14–18.
56. Popescu, M.A., Popoviciu, O. 2008. The third molar – a dentistry topic requiring an interdisciplinary approach. *Proc. Rom. Acad.*, 3: 175–178.

57. Prieto, I., Prieto-Fenech, A., Bascones Martínez, A. 2005. Corticoesteroides y cirugía del tercer molar inferior: Revisión de la literatura. *Avances en Odontoestomatología* 21: 251–258.
58. Rodríguez Balderrama, I., Pérez Martínez, P., Jiménez González, G.A., Castañeda Vega, M.A., Rodríguez Ramírez, V., Rodríguez Bonito, R., Ábrego Moya, V., Rodríguez-Padilla, C. 2000. uso del factor de transferencia en recién nacidos con choque séptico. *medicina universitaria* 2: 125–130.
59. Romero-Ruiz, M.M., Herrero-Climent, M., Torres-Lagares, D., Gutiérrez-Pérez, J.L. 2006. Protocolo de control del dolor y la inflamación postquirúrgica: Una aproximación racional. *RCOE* 11: 205–215.
60. SahebJamee, M., Eslami, M., AtarbashiMoghadam, F., Sarafnejad, A., 2008. Salivary concentration of TNF- $\alpha$ , IL1- $\alpha$ , IL6, and IL8 in oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 13: 292–295.
61. Sánchez Sánchez, M.E. 1992. Análisis del dolor, tumefacción y trismo después de la exodoncia del tercer molar inferior retenido, en relación con la edad, el sexo de los pacientes, y con la dificultad de la técnica quirúrgica. Tesis (PhD). Universidad Complutense de Madrid, Madrid.
62. Seth: 2008. *Textbook of Pharmacology*. Elsevier India.
63. Shaikh, Z. 2011. Cytokines & their physiologic and pharmacologic functions in inflammation: A review. *Int. J. of Pharm. and Life Sci.* 2: 1247–1263.
64. Silvestri, A.R., Iqbal, S. 2003. The unresolved problem of the third molar. Would people be better off without it? *JADA* 134: 450–455.

65. Simčić, D., Pezelj-Ribarić, S., Gržić, R., Horvat, J., Brumini, G., Muhvić-Urek, M. 2006. Detection of Salivary Interleukin 2 and Interleukin 6 in Patients with Burning Mouth Syndrome. *Mediators of Inflammation* 2006: 1–4.
66. Singer, A.J., Clark, R.A. 1999. Cutaneous wound healing. *N. Engl. J. Med.* 341: 738–746.
67. Sortino, F., Cicciù, M. 2011. Strategies used to inhibit postoperative swelling following removal of impacted lower third molar. *Dent Res J (Isfahan)* 8: 162–171.
68. Susarla, S.M., Blaeser, B.F., Magalnick, D. 2003. Third molar surgery and associated complications. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 15: 177–186.
69. Szczeklik, K., Owczarek, D., Pytko-Polończyk, J., Kęsek, B., Mach, T.H. 2012. Proinflammatory cytokines in the saliva of patients with active and non-active Crohn's disease. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 122: 200–208.
70. Teixeira, C.C., Khoo, E., Tran, J., Chartres, I., Liu, Y., Thant, L.M., Khabensky, I., Gart, L.P., Cisneros, G., Alikhani, M. 2010. Cytokine Expression and Accelerated Tooth Movement. *J Dent Res* 89: 1135–1141.
71. Vegas-Bustamante, E., Micó-Llorens, J., Gargallo-Albiol, J., Satorres-Nieto, M., Berini-Aytés, L., Gay-Escoda, C. 2008. Efficacy of methylprednisolone injected into the masseter muscle following the surgical extraction of impacted lower third molars. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 37: 260–263.
72. Velayos, J.L. 2007. *Anatomía de la cabeza: para odontólogos*. Ed. Médica Panamericana, España.

73. Wang, X.-M., Wu, T.-X., Hamza, M., Ramsay, E.S., Wahl, S.M., Dionne, R.A. 2007. Rofecoxib modulates multiple gene expression pathways in a clinical model of acute inflammatory pain. *Pain* 128: 136–147.
74. Werner, S., Grose, R. 2003. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol. Rev.* 83: 835–870.

## **RESUMEN BIOGRÁFICO**

Erika Evangelina Coronado Cerda

Candidato para el Grado de

M.C. con Especialidad en Inmunología

**Tesis:** Estudio Controlado, Paralelo Aleatorio Y Comparativo Del Efecto Antiinflamatorio Del Ibuprofeno Vs Immunepotent Crp Posterior A Una Cirugia De Terceros Molares Inferiores En Humanos.

**Campo de estudio:** Ciencias de la Salud

**Datos personales:** Nacida en Monterrey, Nuevo León el 06 de Octubre de 1987, hija de Francisco Coronado Aguirre y Patricia Cerda Torres.

**Educación:** Egresada de la Universidad Autónoma De Nuevo León, grado obtenido Cirujano Dentista en el 2009.