

# Estudio de la eficacia analgésica del Dexketoprofeno Trometamol 25 mg. vs. Ibuprofeno 600 mg. tras su administración oral en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica oral

Esther Jiménez Martínez <sup>(1)</sup>, Carmen Gasco García <sup>(2)</sup>, Juan José Arrieta Blanco <sup>(3)</sup>, Javier Gómez del Torno <sup>(1)</sup>, Begoña Bartolome Villar <sup>(4)</sup>

(1) Odontólogo UCM. Postgrado de Medicina y Cirugía Oral, Servicio de Estomatología, Fundación Jiménez Díaz

(2) Profesora Titular de Anestesiología y Reanimación, Departamento de Farmacología, Facultad de Odontología UCM

(3) Médico-Estomatólogo. Jefe Asociado del Servicio de Estomatología, Fundación Jiménez Díaz

(4) Médico-Estomatólogo. Profesora de la Universidad Europea de Madrid. Villaviciosa de Odón. Madrid. España

## Correspondencia:

Juan José Arrieta Blanco

C/Clara del Rey 79, 3ºB 28002 Madrid

E-mail: jjarrieta@fjd.es

Recibido: 6-9-2002 Aceptado: 21-4-2003

Jiménez-Martínez E, Gasco-García C, Arrieta-Blanco JJ, Gómez del Torno J, Bartolome-Villar B. Estudio de la eficacia analgésica del dexketoprofeno trometamol 25 mg. vs. ibuprofeno 600 mg. tras su administración oral en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica oral. Med Oral 2004;9:138-48.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

## RESUMEN

-Objetivos: Comparar la eficacia analgésica de dos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), pertenecientes a la familia de los ácidos propiónicos, tras intervenciones quirúrgicas orales con el fin de valorar cual de ellos es más efectivo con el mínimo de efectos secundarios y la menor dosis. Normalmente el dolor tras una intervención quirúrgica oral está considerado como moderado-intenso, siendo los AINES los fármacos de elección para este tipo de dolor. Como sabemos, el gran problema de estos fármacos reside en los efectos indeseables. Demostramos la eficacia del enantiómero-S(+) de estos fármacos ya que de ellos depende la analgesia y nos permiten utilizar una menor dosis del fármaco.

-Diseño: Se entregan a los pacientes cuestionarios con tablas de valoración del dolor y se realizan distintas apreciaciones: dolor postquirúrgico, dolor en la primera hora tras la administración del analgésico, inflamación, hemorragia, hematoma, etc... . Valoramos el efecto de los distintos fármacos empleados en el estudio en función de las coordenadas eficacia-tiempo, así como el efecto anti-inflamatorio y sus efectos secundarios.

-Resultados: Se comprueba que existe un dolor moderado tras una intervención quirúrgica oral, los fármacos empleados son eficaces en las dosis e intervalos indicados. Durante la primera hora tras la toma del analgésico, aquellos pacientes en tratamiento con DKT, presentaron menor dolor frente a los que estaban en tratamiento con Ibuprofeno (IBU). Se comprueba que existe inflamación en la mayoría de las intervenciones, las ex-

tracciones de cordales semi-incluidos (CSI) presentan mayor hemorragia el primer día y las extracciones de cordales incluidos (CI) presentan mayor hemorragia al tercer día, siendo estas intervenciones las que presentan hematoma.

-Conclusiones: Demostramos la mayor eficacia analgésica del Dexketoprofeno Trometamol en la primera hora tras la intervención quirúrgica oral y su mayor efecto antiinflamatorio.

**Palabras clave:** Cirugía oral, Dexketoprofeno Trometamol, Ibuprofeno.

## INTRODUCCION

En la década de los setenta, Winter (1) y Cooper y Beaver (2,3), desarrollaron un modelo estándar para valorar el dolor y la eficacia de los analgésicos sobre la extracción del tercer molar inferior. Desde entonces se han realizado multitud de estudios terapéuticos con distintos fármacos, en especial con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (4-11). El dolor, en estos casos, suele ser de intensidad moderada a grave y la necesidad de tratamiento suele originarse en las primeras 24-48 horas tras la intervención (12,13).1.

El dolor postquirúrgico se produce como respuesta a la lesión tisular y a los fenómenos reparativos que el organismo pone en marcha; está relacionado con los procesos inflamatorios que ocasionan dolor, edema, aumento de la temperatura local, etc... (14). El dolor alcanza una intensidad de moderada a grave a las 5 horas, en cambio el edema alcanza el punto máximo entre 48

y 72 horas después de extraer los terceros molares retenidos (14,15). La máxima concentración de prostaglandinas en una agresión tisular aguda aparece simultáneamente con el pico de intensidad de dolor postoperatorio. De los AINES más empleados en la clínica dental, el Ibuprofeno es el más conocido. (15-25)

El analgésico ideal (26,27), debe cumplir las siguientes condiciones: elevada potencia analgésica, rapidez de acción, duración prolongada del efecto analgésico, sin riesgo de adicción y tolerancia, bajo riesgo de reacciones adversas y comodidad de administración. Los AINES han sido, hasta ahora, los fármacos de elección en el tratamiento del dolor dental; sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias se atribuyen a la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2).

Desde hace unos años, se están desarrollando AINES que son selectivos de COX-2 (28), enzima que se expresa en células afectadas o relacionadas con un trauma tisular, lográndose así la disminución en gran parte de los efectos indeseables de estos fármacos, sobre todo los gastrointestinales (8,10,29,30). Se ha comprobado que la gastropatía hemorrágica provocada por AINES se asocia a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en las paredes del estómago y del intestino (29,31). Este efecto adverso está relacionado con el enantiómero activo S(+) que es el que inhibe la ciclooxigenasa.

Existen ciertas diferencias en el espectro de acción de los distintos AINES (27,32): como su carácter ácido, lo cual hace que se unan a proteínas plasmáticas y estén atraídos por los tejidos inflamados, y su grado de unión a las proteínas plasmáticas, pudiendo interferir en la unión de ésta a la warfarina, sin embargo en estudios realizados in vitro no se ha llegado a demostrar que en dosis de 2.400 mg/día interfirieran con la unión de la warfarina a las proteínas plasmáticas pudiendo alterar la coagulación (33).

Por otro lado, algunos tienen más propiedades antiinflamatorias y analgésicas (de mayor a menor potencia farmacológica in vitro: Flurbiprofén, Ketoprofén, Fenoprofén, Naproxeno e Ibuprofeno) y la mayor diferencia suele residir en los efectos secundarios que producen (13,15).

Describiremos más en detalle los dos AINES motivo del trabajo: El Dexketoprofeno Trometamol (DKT) (34-37), es una sal hidrosoluble del enantiómero dextrorrotatorio del ketoprofeno, antiinflamatorio no esteroideo. El ketoprofeno racémico se viene usando desde 1973 como agente analgésico, antipirético y antiinflamatorio y es uno de los inhibidores más potentes de la síntesis de prostaglandinas in vitro. Este efecto es debido al enantiómero S(+)-dexketoprofeno, mientras el enantiómero R(-) carece de dicha actividad. La acción ulcerogénica de las sales de trometamol, especialmente del dexketoprofeno trometamol es muy baja; en concreto el número de lesiones provocadas por este compuesto es 5 veces menor que el debido al ácido racémico (35,38). En el ser humano la biodisponibilidad relativa del DKT oral en dosis de 25mg es similar a la del ketoprofeno racémico oral en dosis de 50mg. El DKT administrado vía oral, se absorbe en 0.25-0.75 horas hasta la concentración plasmática (tmax), mientras que el tiempo hasta la concentración plasmática máxima del enantiómero S del fármaco racémico es de 0.5-3 horas. Se ha visto que la concentración plasmática del DKT es de 3.1

mg/l. (36), mientras que la del ketoprofeno racémico no está determinada.

El Ibuprofeno, es sintetizado en Inglaterra a principios de los sesenta e introducido en América en 1974. En un principio fue utilizado como antiartrítico y en la década de los ochenta se indicó para el tratamiento de dismenorrea, inflamación y fiebre. Pertenece a la familia de los ácidos propiónicos. En cuanto a las características farmacocinéticas, se absorben bien por vía oral, aunque la presencia de alimentos reduce la velocidad de absorción pero no la cantidad total absorbida. (39)

Como cualquier AINE, su mecanismo de acción se basa principalmente en la inhibición de la actividad de la ciclo-oxigenasa y el mayor inconveniente de este tipo de fármacos son las alteraciones del tracto gastrointestinal superior. (40)

## OBJETIVOS

En el desarrollo de este estudio, hemos empleado dos AINES pertenecientes a la familia de los Ácidos Propiónicos (Ibuprofeno y Dexketoprofeno Trometamol). Valoraremos la potencia analgésica del Dexketoprofeno Trometamol (7,9,15,26,32-38) bajo un punto de vista clínico y la contrastaremos con la del Ibuprofeno.

Evaluaremos un dolor somático profundo y agudo, equivalente al dolor dental postquirúrgico, que responde a analgésicos. El objetivo principal del estudio será el de evaluar la eficacia analgésica tras la administración de 25 mg. de Dexketoprofeno Trometamol comparada con 600 mg. de Ibuprofeno en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas orales (consistentes en extracciones de cordales incluidos (CI) y semi-incluidos (CSI)) que presentan dolor agudo tras el tratamiento dental.

Valoraremos la efectividad de los medicamentos basándonos en las coordenadas eficacia-tiempo; la eficacia en el tiempo del fármaco tras dosis repetidas; la existencia de efectos secundarios y las complicaciones postoperatorias (inflamación, hemorragia, hematoma y/o infección).

## MATERIAL Y METODO

Se ha realizado un estudio comparativo de dos analgésicos (Ibuprofeno y Dexketoprofeno Trometamol) en el Servicio de Estomatología de la Fundación Jiménez Díaz sobre 93 pacientes pertenecientes al Sistema Nacional de Salud, con edades comprendidas entre los 18 y 65 años, a los que se les realizaba una intervención quirúrgica oral consistente en extracción de terceros molares incluidos o semi-incluidos, en el período comprendido entre septiembre de 2000 y mayo de 2001.

Los criterios de inclusión para las extracciones realizadas eran: extracción de cordales unilaterales, bien sean parcialmente incluidos (submucoso o intraóseo parcial) o totalmente incluidos. Los criterios de exclusión fueron: que el paciente estuviera en tratamiento 24 horas antes de la intervención con algún analgésico y/o antipirético; no se incluyeron aquellos pacientes que durante el estudio tomaron algún otro fármaco distinto al pautado que pudiera alterar la biodisponibilidad de los fármacos en estudio; los pacientes alérgicos a alguno de los fármacos utilizados tampoco fueron incluidos en el estudio; pacientes

con patología asociada mal controlada como: cardiópatas, alteraciones de la coagulación, alteraciones tiroideas, etc... Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de la intervención para ser incluidos en el estudio; se realizó de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki y con autorización previa del Comité Ético del Centro.

Primero, se realizó una visita prequirúrgica en la que se realizaba una historia clínica médica y dental completa y una ortopantomografía para valorar el tipo de extracción a realizar y dar las normas preoperatorias. A todos los pacientes (salvo los que presentaban algún tipo de intolerancia o alergia, que no entraban en el estudio) se les administraba de manera rutinaria terapia antimicrobiana, siguiendo el protocolo del Servicio, consistente en: amoxicilina 500mg, cada 8 horas, durante 5 días, empezando el día antes de la intervención.

Las intervenciones se realizaron en el gabinete odontológico del Servicio y las extracciones fueron realizadas por dos odontólogos (siempre los mismos) de último curso del postgrado de Cirugía Bucal de la Fundación Jiménez Díaz (FJD). En todas las intervenciones quirúrgicas, se realizó colgajo mucoperiosteico y osteotomía. La sutura empleada fue de seda trenzada 2-0. La anestesia empleada fue lidocaína HCl al 2% y epinefrina 1:100.000, salvo en caso de que el paciente presentara alguna patología cardiovascular bien controlada (como antecedentes de infarto de miocardio, arritmias, alteraciones de la coagulación, etc...), entonces se empleaba mepivacaína al 3%. En ningún caso se empleó sedación para realizar las intervenciones. Los fármacos que se comparan en este estudio son:

- Dexketoprofeno trometamol 25mg.
- Ibuprofeno 600mg.

Los fármacos se distribuyeron de manera aleatoria, no se empleó grupo placebo. Además para valorar la intensidad del dolor se toma como referencia el grado de dolor que presenta el paciente tras la intervención y antes de tomar el analgésico. La pauta de administración es de un comprimido cada 8 horas durante 3 días, empezando a tomar el fármaco a las dos horas de empezar la intervención salvo que el paciente tuviese dolor antes. De los casos estudiados, 57 pacientes comenzaron a tomar el analgésico a las dos horas de la intervención, 10 pacientes empezaron a tomar el analgésico antes de las dos horas y el resto (26 pacientes) tardaron más de dos horas en empezar a tomar el analgésico. No se empleó medicación de rescate.

En el cuestionario, entregado al paciente al finalizar el tratamiento, el odontólogo recogía los datos de filiación, el tipo de intervención realizada, el tipo de analgésico administrado, la pauta de administración y las tablas de valoración del dolor.

El paciente rellenaba las tablas en las cuales se especificaban las escalas de intensidad de dolor y la semana siguiente cuando venía a quitarse los puntos, nos entregaba el cuestionario. En caso de que el paciente fuese de fuera de la Comunidad Autónoma de Madrid o no se hubieran dado puntos, se les daba un sobre con sello para que nos enviaran el cuestionario por correo. Teniendo en cuenta que los parámetros a valorar son totalmente subjetivos, se realizaron unas tablas con escalas de valoración de intensidad de dolor a fin de unificar las valoraciones de cada paciente (ver tabla 1).

Estas escalas de valoración del dolor fueron:

- Escala analógica visual (EAV), en una línea horizontal de 0 (ausencia de dolor) a 100 mm (el mayor dolor imaginable) el paciente señalaba la intensidad del dolor postoperatorio a las 2 horas de la intervención y antes de tomar el analgésico.
- Escala analógica verbal para valorar la intensidad del dolor tras la intervención y antes de la toma del analgésico.
- Escala analógica verbal para valorar la intensidad del dolor tras la administración del analgésico, Medido en la primera, sexta y octava hora tras su administración.
- Escala de valoración sobre los signos del paciente los días siguientes a la intervención; si tuvo hemorragia, inflamación, hematoma o absceso; especificando si fue en el primer, segundo o tercer día.

En caso de ser necesario durante el primer día, la toma del analgésico antes de cumplir las ocho horas pautadas, el paciente lo señalaba en el cuestionario, así como la existencia de posibles efectos secundarios debidos a la medicación.

De las variables analizadas en este estudio, hemos tomado aquellas que han sido significativas en nuestro modelo de dolor dental (Intensidad de dolor en la primera hora tras la toma del analgésico, presencia de hemorragia y aparición de hematoma). El dolor post-quirúrgico se evaluó a las dos horas de la intervención. Estos datos se valoraron en función del tipo de extracción y del tipo de analgésico administrado.

El estudio de las variables se hace mediante tablas de contingencia. Se aplica el test de la Chi-cuadrado de Pearson para ver si existen diferencias significativas entre los porcentajes. El análisis estadístico se realizó mediante el BMDP statistical software (1992, university of California Press. Dixon W.J.), siendo el nivel de significación:  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

De los 93 pacientes, entre 18 y 65 años, 59 mujeres y 34 hombres, la media de edad era de 26.46 años. De estos pacientes al 49.46% (46 pacientes) se les trató con Ibuprofeno 600mg y al 50.53% (47 pacientes) con Dexketoprofeno Trometamol 25mg. El tiempo empleado en el gabinete fue de 30 a 45 minutos dependiendo del tipo de extracción.

De las intervenciones realizadas (93 casos), 47 casos correspondieron a extracciones quirúrgicas de cordales incluidos (CI=50.53%) y 46 casos correspondieron a extracciones de cordales semi-incluidos (CSI=49.46%).

En general tras el acto quirúrgico (a las 2 horas de la intervención) el dolor fue clasificado como leve (39.8%) y moderado (30.1%) principalmente.

En la 1era. hora tras la toma del analgésico, un mayor porcentaje de los pacientes sometidos a extracciones de cordales incluidos (CI) y semi-incluidos (CSI) que estaban en tratamiento con DKT no presentaban dolor (25.5%, 12 casos) o presentaban dolor leve (44.7%, 21 casos); frente a aquellos que estaban en tratamiento con IBU, de los que no presentaban dolor (6.5%, 3 casos) o presentaban dolor leve (32.6%, 15 casos) (tabla 1,  $p=0.0070$ ). En cuanto a la intensidad del dolor en la 6ª y 8ª hora tras la toma del analgésico, no se observaron diferencias significativas en relación con el tipo de extracción y el analgésico

administrado; en la 6ª hora tras la toma del analgésico, un 15.2% (7 casos) de los pacientes en tratamiento con IBU no presentaban dolor frente al 12.8% (6 casos) de los pacientes que estaban en tratamiento con DKT, presentaban dolor leve un 28.3% (13 casos) de los pacientes en tratamiento con IBU y un 21.3% (10 casos) de los pacientes en tratamiento con DKT y presentaban dolor intenso un 17.4% (8 casos) de los pacientes en tratamiento con IBU y un 27.7% (13 casos) de los pacientes en tratamiento con DKT (tabla 2, p=0.6485). En cuanto a la necesidad de tomar analgésico antes de las 8 horas pautadas, tampoco se encontraron diferencias significativas entre el tipo de intervención realizada y el analgésico administrado.

Un 34.4% de los pacientes (32 casos) no presentaron hemorragia, hubo mayor incidencia de hemorragia durante el primer día tras la intervención (49.5%, 46 casos), siendo tras la extracción de cordal semi-incluido la intervención en la cual hubo mayor incidencia de hemorragia (65.2%, 30 casos). (tabla 3, p=0.0086). No se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a la presencia de hemorragia en relación con el tipo de intervención y el analgésico administrado.

La aparición de hematoma se observó al tercer día en CI en un 19.1% (9 casos) y en CSI en un 6.5% (3 casos), no habiendo relación con el analgésico administrado; un 87.1% (81 casos) no presentaron hematoma.

En cuanto a la inflamación, observamos que un 9.7% de los pacientes no presentaron inflamación, sin embargo durante el segundo y tercer día un 80.6% de los pacientes presentaron inflamación, independientemente del tipo de intervención realizada, aunque estos valores no fueron estadísticamente significativos.

Intensidad del dolor 1ª hora P=0.0070 ---- <i>Pain intensity 1st hour P=0.0070</i>	No dolor ---- <i>No pain</i>	Leve ---- <i>Mild</i>	Moderado ---- <i>Moderate</i>	Intenso ---- <i>Intense</i>
Ibuprofeno (IBU) ---- <i>Ibuprofen (IBU)</i>	6.5%	32.6%	37%	23.9%
Dexketoprofeno Trometamol (DKT) ---- <i>Dexketoprofen Trometamol (DKT)</i>	25.5%	44.7%	12.8%	17%
	16.1%	38.7%	24.7%	20.4%

**Tabla 1.** Valoración de la Intensidad del dolor expresado en porcentajes en la primera hora tras la toma del analgésico. Los valores de la última fila son datos globales de la intensidad del dolor teniendo en cuenta los dos medicamentos.  
*Table 1. Evaluation of the pain Intensity expressed in percentages in the first hour after taking the analgesic. The values in the last row are global data of the pain intensity considering the two drugs.*

Intensidad del dolor 6ª hora P= 0.6485 ---- <i>Pain intensity 6th hour P= 0.6485</i>	No dolor ---- <i>No pain</i>	Leve ---- <i>Mild</i>	Moderado ---- <i>Moderate</i>	Intenso ---- <i>Intense</i>
Ibuprofeno (IBU) ---- <i>Ibuprofen (IBU)</i>	15.2%	28.3%	39.1%	17.4%
Dexketoprofeno Trometamol (DKT) ---- <i>Dexketoprofen Trometamol (DKT)</i>	12.8%	21.3%	38.3%	27.7%
	14%	24.7%	38.7%	22.6%

**Tabla 2.** Valoración de la intensidad del dolor expresada en porcentajes en la sexta hora tras la toma del analgésico. Los valores de la última fila son datos globales de la intensidad del dolor teniendo en cuenta los dos medicamentos.  
*Table 2. Evaluation of pain intensity expressed in percentages in the six hour after taking the analgesic. The values in the last row are global data of the pain intensity considering the two drugs.*

Hemorragia P= 0.0086 ---- <i>Bleeding P= 0.0086</i>	NO ---- <i>1st day</i>	1er.día ---- <i>1st day</i>	2do.-3er. día ---- <i>2nd-3rd day</i>
Cordal Incluido (CI) ---- <i>Impacted Third Molar (ITM)</i>	42.6%	34%	23.4%
Cordal Semi-incluido (CSI) ---- <i>Semi-impacted Third Molar (SITM)</i>	26.1%	65.2%	8.7%
	34.4%	49.5%	16.1%

**Tabla 3.** Presencia de hemorragia en relación al tipo de extracción realizada. Los valores de la última fila son datos globales de la presencia de hemorragia teniendo en cuenta los dos tipos de intervención.  
*Table 3. Presence of bleeding in relationship to the type of extraction performed. The values in the last row are global data of the presence of bleeding considering both types of interventions.*

## DISCUSION

El tipo y características del dolor agudo postoperatorio consecuencia del tratamiento dental quirúrgico, se puede dividir en tres grandes grupos (3,4): cirugía oral complicada, cirugía periodontal y cirugía de extracción del tercer molar impactado. Por otro lado, el tipo de paciente elegido es relativamente joven (26.46 años), con capacidad de entender y cumplimentar el cuestionario, en el que como hemos analizado anteriormente el paciente señala en distintas escalas (visual y analógica verbal) el grado de intensidad del dolor. En este estudio, no se valoró estadísticamente la escala visual porque los pacientes no la rellenaron correctamente, ya que la valoración de 0 (no dolor) a

100 (el mayor dolor), en intervalos de diez en diez, no se correspondía con la escala numérica. Así un dolor calificado como moderado por el paciente en la escala numérica (3-4) no se correspondía con una valoración del dolor por parte del paciente de 10/100 en la escala visual.

Los pacientes vienen al Hospital a través del Sistema Nacional de Salud (Seguridad Social).

En nuestro estudio la indicación para las intervenciones fueron principalmente los cuadros de dolor agudo, la existencia de foco apical asociado al diente a extraer y/o patología quística asociada a terceros molares incluidos. Generalmente, existe un mayor dolor tras la extracción quirúrgica del tercer molar inferior debido a su posición anatómica. La pericoronaritis y la falta de espacio son las causas más frecuentes que hacen necesaria la extracción del tercer molar inferior. (24)

En el tratamiento del dolor agudo, se emplean principalmente los analgésicos AINES (como los derivados de los ácidos propiónicos) ya que por sus propiedades farmacocinéticas son los indicados en este tipo de dolor. En estudios que se han realizado in vivo, se ha comprobado la efectividad de los AINES derivados de los ácidos aril-propiónicos quirales (como el Ketoprofeno); concretamente se ha podido comprobar que la administración del enantiómero S(+)-Ketoprofeno tiene mucho beneficios comparado con la mezcla racémica y presenta un perfil de tolerabilidad más favorable (7), una disminución de la variabilidad farmacocinética, una menor acumulación del fármaco en los lípidos y una disminución del riesgo de interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas con fármacos concomitantes. Se llegan a obtener resultados parecidos tras administrar dosis de Ibuprofeno 400mg y Dexketoprofeno Trometamol 20mg tras intervenciones quirúrgicas orales, siendo el Dexketoprofeno Trometamol el que produce un mayor alivio de dolor tras su administración sin embargo, la duración de la analgesia fue más corta que en los casos en los que se administró Ibuprofeno 400mg. (C.Gay y cols. 1996) (7). No existen de todas formas muchos estudios comparativos sobre Ibuprofeno y Dexketoprofeno, contados en número de cinco desde el año 1996 hasta la actualidad.

Nosotros, comparamos los fármacos Ibuprofeno y Dexketoprofeno Trometamol a dosis distintas ya que para el dolor dental moderado la dosis de Ibuprofeno es de 600mg según la Normativa Internacional y de 25mg para el Dexketoprofeno Trometamol. (9)

No se empleó grupo placebo, ya que consideramos que el tipo de intervenciones que realizamos son de las que cursan con mayor dolor dentro de las clasificaciones generales del dolor y teniendo en cuenta que uno de los fármacos del estudio (Ibuprofeno) es el único empleado para este tipo de dolor en el Servicio de Estomatología y está incluido en los protocolos para el tratamiento del dolor de la clínica, se puede considerar como referencia para tener un grupo control.

El cuestionario entregado a los pacientes, recoge unas tablas de valoración del dolor similares a las empleadas en otros estudios (5,7,9). De los resultados obtenidos en nuestro estudio, hemos tomado aquellas variables que siendo significativas nos permiten sacar conclusiones y valorar con precisión la efectividad de los fármacos estudiados.

Hemos podido comprobar que tras la intervención quirúrgica el tipo de dolor que presentaban los pacientes era un dolor leve (39.8%)-moderado (30.1%). En otros estudios, tras intervenciones quirúrgicas bucales, el dolor post-operatorio tenía un valor de 3.1 en una escala numérica (valoración de 0 a 4) que equivale a un dolor moderado (9).

Hemos comprobado que en la 1ª hora tras la toma del analgésico tras intervenciones de CI y CSI el DKT es más efectivo, en esta medición normalmente ha desaparecido el efecto de la anestesia, ya que en la mayoría de los 93 casos se tardan dos horas o más en empezar a tomar el analgésico tras la intervención (83 pacientes empiezan a tomar el analgésico pasadas más de dos horas tras la intervención) además del tiempo de la intervención (de 30 a 45 minutos). Se coincide con los resultados obtenidos por otros autores, que han comparado clínicamente en el dolor dental el Dexketoprofeno Trometamol 12.5 o 25 mg y la Dipirona 575 mg (5). Se hicieron valoraciones de la intensidad del dolor y el alivio de éste a intervalos regulares. En la eficacia global, se vio que el Dexketoprofeno Trometamol en cualquiera de las dos dosis administradas fue más efectivo que la Dipirona (5). En la sexta hora tras la toma del fármaco, generalmente los pacientes que han sido sometidos a la extracción de un cordal incluido presentaban un dolor moderado, sin que haya diferencias significativas en cuanto al analgésico administrado. Generalmente, no fue necesaria la administración de analgésico adicional antes de cumplir las ocho horas desde la toma del anterior, excepto en unos cuantos casos de extracciones de cordales incluidos (22 casos) que son los procedimientos que conllevan un mayor traumatismo de los tejidos, y en estos casos la necesidad de analgésico fue cada seis horas durante el primer día. La totalidad de las intervenciones realizadas son extracciones quirúrgicas de CI y CSI realizadas por dos odontólogos de último curso del Máster de Cirugía Bucal de la FJD, entre los cuales se encuentra la autora, empleando la misma técnica quirúrgica para la extracción de los cordales (colgajo mucoperiostico y osteotomía), viendo así qué analgésico es más efectivo durante las ocho primeras horas. Este resultado coincide con el de otros estudios como el de Bagán y cols (5), en el que la pauta de administración analgésica tras la intervención quirúrgica de cordales incluidos tanto con Dipirona 575 mg. como con DKT 25 mg fue aproximadamente de 1 dosis cada 5 horas 30 minutos.(5,9,11,37)

No se han encontrado estudios sobre las complicaciones tras la intervención quirúrgica y tratamiento con estos fármacos. Los pacientes, al no estar en tratamiento con ningún otro analgésico, no vimos complicaciones o interacciones con otros fármacos, ni relacionados con la presencia de hemorragia, inflamación o hematoma, en los dos o tres días siguientes a la intervención. (41) Normalmente el grado de inflamación tras la extracción está en relación con la dificultad quirúrgica, el tiempo de la intervención así como el nivel de defensas del paciente.

Las diferencias observadas entre DKT e Ibuprofeno con respecto al efecto analgésico y antiinflamatorio no fueron significativas ya que en el estudio estadístico el valor  $p < 0.05$  no se cumplía con lo cual los resultados se obviaron ya que no se podía obtener ningún resultado valorable que permitiese sacar

alguna conclusión. Habitualmente, el máximo dolor se presenta el mismo día de la intervención, mientras que la inflamación alcanza su punto máximo a las 48 horas. (13,42)

En nuestro estudio, la incidencia de estas complicaciones es estimada en función de las impresiones subjetivas personales, al igual que en otros estudios similares, ya que apenas hemos encontrado estudios estadísticos sobre la frecuencia de las mismas (23,42). Durante el primer día de la intervención hubo mayor incidencia de hemorragia en aquellos pacientes que han sido sometidos a extracciones de cordales semi-incluidos debido principalmente al traumatismo y al cierre por segunda intención de la zona intervenida; la hemorragia al tercer día fue más frecuente en pacientes sometidos a extracciones de cordales incluidos, probablemente debido a que el paciente haya realizado maniobras mecánicas y de erosión con los dientes en la zona. La presencia de hemorragia, el día de la intervención, está relacionada con la extracción de cordales semi-incluidos (65.2%), y esto puede ser debido a que tras la extracción del cordal y posterior sutura de la zona de la intervención no existe un cierre borde a borde de la herida, a diferencia de lo que ocurre cuando la extracción es de un cordal incluido (34%), ya que la zona de la intervención sí queda suturada borde a borde. Sin embargo existe un mayor porcentaje de hemorragia tras la extracción de cordales incluidos (23.4%) en el segundo y tercer día tras la intervención y puede ser debido a alguna maniobra de irritación o erosión mecánica en la zona de la intervención por parte del paciente. No hemos observado relación significativa entre el tipo de analgésico y la presencia o no de hemorragia (tabla 3). Hemos comprobado que la presencia de hematoma al tercer día tras la intervención, aparece en un 19.1% de los casos tras la intervención de cordales incluidos, y es debido a que en este tipo de intervenciones hay un cierre del lecho quirúrgico borde a borde y son las que presentan mayor hemorragia, produciéndose un acúmulo de sangre en la zona de la intervención y en los tejidos adyacentes.

La complicación más grave de los AINES es la hemorragia gastrointestinal, en los minutos siguientes tras la ingesta del fármaco se produce un daño del epitelio gástrico que aunque es asintomático, este riesgo de sangrado aumenta hasta siete veces cuando el tratamiento se prolonga durante más de una semana (41). En nuestras intervenciones, la administración de estos fármacos no suele superar los tres días. Las lesiones gastroduodenales son asintomáticas en un 40% de los pacientes (31). En nuestro estudio no hemos tenido referencia de estas lesiones, aunque hayamos insistido en el interrogatorio.

Las intervenciones realizadas cursan con inflamación, pero no hemos obtenido resultados valorables estadísticamente ni hemos encontrado ningún estudio que analice el grado de inflamación de estas intervenciones. Este cuadro de inflamación puede explicarse porque la técnica quirúrgica en sí que se realiza, en todos los casos, comprende colgajos mucoperiosticos con descargas, provocando un mayor traumatismo de los tejidos blandos, que pueden llegar a fondo de vestíbulo y por tanto en la fase postoperatoria, existe mayor edema local dando lugar a inflamación y dolor agudo.

## CONCLUSIONES

1. El Dexketoprofeno Trometamol es más efectivo en la primera hora tras la intervención y su duración analgésica es de 5.30 horas, mientras que la duración analgésica del Ibuprofeno es de 6 horas tras su administración.
2. El Ibuprofeno tarda más en hacer efecto (por vía oral, una a dos horas en llegar a la concentración plasmática máxima) pero su duración analgésica es más larga en el tiempo ( de 6 a 8 horas).
3. Debido a su indicación para el dolor moderado, característica de las intervenciones quirúrgicas orales y sus propiedades como rápida acción analgésica, su potente acción antiinflamatoria y sus reducidos efectos secundarios, podemos considerar al Dexketoprofeno Trometamol como un fármaco de elección para las intervenciones quirúrgicas orales.

---

## ENGLISH

---

# Study of the analgesic efficacy of Dexketoprofen Trometamol 25mg. vs. Ibuprofen 600mg. after their administration in patients subjected to oral surgery

JIMÉNEZ-MARTÍNEZ E, GASCO-GARCÍA C, ARRIETA-BLANCO JJ, GÓMEZ DEL TORNO J, BARTOLOME-VILLAR B. STUDY OF THE ANALGESIC EFFICACY OF DEXKETOPROFEN TROMETAMOL 25MG. VS. IBUPROFEN 600MG. AFTER THEIR ADMINISTRATION IN PATIENTS SUBJECTED TO ORAL SURGERY. MED ORAL 2004;9:138-48.

## SUMMARY

-Objectives: Compare the analgesic efficacy of two non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) belonging to the family of propionic acids after oral surgery in order to assess which one is most effective with the minimum side effects and lowest dose. Normally, the pain after oral surgery is considered as moderate-intense and NSAIDs are the first choice when treating post-surgical dental pain. As we know, the great problem of these drugs is found in their undesirable effects. The enantiomer-S(+) component is known to be related with analgesia and need for lower dose of these drugs.

-Design: The patients are given questionnaires with pain assessment tables and different observations are made: post-surgical pain, pain in the first hour after administration of the analgesic, inflammation, bleeding, hematoma, etc. We assess the effect of the different drugs used in the study based on the efficacy-time coordinates as well as the anti-inflammatory effect and their side effects.

-Results: It is verified that there is moderate pain after oral surgery and the drugs used are effective in the doses and intervals indicated. During the first hour after taking the analgesic, those patients treated with Dexketoprofen Trometamol (DKT) presented less pain compared to those who were treated with Ibuprofen (IBU). It is verified that there is inflammation in most of the interventions, the extractions of the semi-impacted third molars (SITM) present greater bleeding on the first day and the extractions of impacted third molars (ITM) present more bleeding on the third day. These last two interventions (ITM) also present hematoma.

-Conclusions: We demonstrate the greater analgesic efficacy of Dexketoprofen Trometamol in the first hour after the oral surgical intervention and its greater anti-inflammatory effect.

**Key words:** *Oral surgery, Dexketoprofen Trometamol, Ibuprofen.*

## INTRODUCTION

In the decade of the seventies, Winter (1) and Cooper and Beaver (2,3) developed a standard model to assess pain and efficacy of analgesics on the extraction of the lower third molar. Since then, many therapeutic studies have been performed with different drugs, especially with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (4-11). In these cases, the pain generally has a moderate to serious intensity and need for treatment generally occurs during the first 24-48 hours after the intervention (12,13). Post-surgical pain occurs as a response to the tissular injury and the reparative phenomena that the body initiates; it is related with the inflammatory conditions that cause pain, edema, increased local temperature, etc. (14). The pain reaches moderate to serious intensity at 5 hours, on the contrary, edema reaches its peak between 48 and 72 hours after extracting the impacted third molars (14,15). The maximum concentration of prostaglandins in an acute tissular aggression appears simultaneously with the post-operative pain intensity peak. IBU is the best known NSAIDs used in dental practice (15-25).

The ideal analgesic (26,27) should fulfill the following conditions: elevated analgesic potency, fast action, long lasting analgesic effect, without risk of addiction and tolerability, low risk of adverse reactions and comfortable to administer. Up to now, the NSAIDs have been the drugs of choice in the treatment of dental pain; their analgesic and anti-inflammatory properties are attributed to the inhibition of the cyclooxygenase pathway (COX-1 and COX-2).

Since some years ago, NSAIDs that are selective of COX-2 (28), an enzyme that is expressed in cells affected or related with tissular trauma, are being developed, thus achieving decrease in most of the undesirable effects of these drugs, above all the gastrointestinal ones (8,10,29,30). It has been verified that hemorrhagic gastropathy caused by NSAIDs is associated with the inhibition of the prostaglandin synthesis in the stomach and intestinal walls (29,31). This adverse effect is related with the active enantiomer S (+), which is the one that inhibits the cyclooxygenase.

There are certain differences in the action spectrum of the

different NSAIDs (27,32): as their acid character, which makes them bind to plasma proteins and they are attracted by inflamed tissues, and their degree of binding to the plasma proteins, that can interfere in the binding of these to warfarin. However, in studies performed in vitro, it has not been demonstrated that doses of 2,400 mg/day interfere with the binding of warfarin to the plasma proteins, which could alter the coagulation (33). On the other hand, some have more anti-inflammatory and analgesic properties (from greater to lesser pharmacological potency in vitro: Flurbiprofen, Ketoprofen, Fenoprofen, Naproxen and Ibuprofen) and the greater difference is generally found in the side effects they produce (13,15).

We describe the two NSAIDs that motivate this study in more detail: Dexketoprofen Trometamol (DKT) (34-37) is a water-soluble salt of the dextrorotatory enantiomer of the nonsteroidal anti-inflammatory drug ketoprofen. Racemic ketoprofen has been used since 1973 as an analgesic, anti-pyretic and anti-inflammatory agent and is one of the most potent in vitro inhibitors of prostaglandin synthesis. This effect is due to the S(+)-enantiomer dexketoprofen, while the R(-) enantiomer lacks such activity. The ulcerogenic action of the trometamol salts, especially dexketoprofen trometamol, is very low; specifically, the number of lesions caused by this compound is 5 times lower than that due to racemic acid (35,38). In the human being, the relative bioavailability of oral DKT in 25 mg dose is similar to that of oral racemic ketoprofen in 50 mg dose. DKT administered orally reaches maximum plasma concentration between 0.25-0.75 hours while for the racemic drug takes 0.5-3 hours. It has been proven that the plasma concentration of DKT is 3.1 mg/l (36), while that of racemic ketoprofen has not been determined.

Ibuprofen was synthesized in England in the early sixties and introduced into America in 1974. In the beginning, it was used as an antiarthritic agent and in the decade of the eighties, it was indicated for the treatment of dysmenorrhea, inflammation and fever. It belongs to the family of propionic acids. In regards to their pharmacokinetic characteristics, they are well absorbed orally, although the presence of food reduces the absorption rate but not the total amount absorbed (39).

As any NSAID, its action mechanism is based mainly on the inhibition of the cyclooxygenase activity and the greatest disadvantages of these drugs are the upper gastrointestinal tract disorders (40).

## OBJECTIVES

In the development of this study, we have used two NSAIDs belonging to the Propionic Acid family (Ibuprofen and Dexketoprofen Trometamol). We assess the analgesic potency of Dexketoprofen Trometamol (7,9,15,26,32-38) from the clinical point of view and compare it with that of Ibuprofen.

We will assess a deep and acute somatic pain, equivalent to the post-surgical dental pain, that responds to analgesics. The main objective of the study will be to evaluate analgesic efficacy after the administration of 25 mg. of Dexketoprofen Trometamol compared with 600 mg. of Ibuprofen in patients undergoing oral surgical interventions consisting in extractions of impacted

(ITM) and semi-impacted (SITM) third molars that present acute pain after dental treatment.

We will assess the effectivity of the drugs, based on the efficacy-time coordinates, the efficacy in time after repeated doses, and the existence of side effects and the post-operative complications (inflammation, bleeding, hematoma and/or infection).

## MATERIAL AND METHODS

A comparative study was performed on two analgesics (Ibuprofen and Dexketoprofen Trometamol) in the Stomatology Service of the Jiménez Díaz Foundation on 93 patients belonging to the National Health System, whose ages ranged from 18 to 65 years and who underwent oral surgery consisting in extraction of the impacted or semi-impacted third molars in the period ranging from September 2000 to May 2001.

The exclusion criteria for the extractions performed were: extraction of either partially impacted (submucosa or partial intraosseous) or totally impacted unilateral third molars.

The exclusion criteria were: patients in treatment 24 hours before the surgery with some analgesic and/or anti-pyretic agent; those patients who took some other drug during the study besides that in the guideline that could alter the bioavailability of the study drug were not included; patients allergic to any of the drugs used were also not included in the study; patients with poorly controlled associated disease such as: heart disease, coagulation disorders, thyroid disorders, etc. All the patients gave their informed consent before the operation to be included in the study; it was performed in agreement with the Declaration of Helsinki principles and with the previous authorization of the Institutional Review Board.

First, a presurgical visit was performed in which a complete medical history and dental examination as well as a panoramic X-ray were carried out to assess the type of extraction to be performed and to make the pre-operative guidelines. All the patients (except those who presented some type of intolerability or allergy, who were not included in the study) were routinely administered antimicrobial therapy, following the Service protocol, consisting in: amoxicillin 500 mg, every 8 hours, for 5 days, beginning the day before surgery.

The surgical interventions were performed in the Hospital dental clinic and the extractions were performed by two dentists (always the same) from the last post-graduate course of the Oral Surgery program of the Jimenez Diaz Foundation (FJD). In all the surgical interventions, mucoperiosteal flap and osteotomy were performed. The suture used was braided silk 2-0. The anesthesia used was 2% lidocaine HCl and epinephrine 1:100,000, except if the patient presented any well controlled cardiovascular disease (as background of myocardial infarction, arrhythmias, coagulation disorders, etc.), in which case 3% mepivacaine was used. In no case was sedation used to perform the surgery. The drugs compared in this study are:

- Dexketoprofen trometamol 25mg.;
- Ibuprofen 600mg.

The drugs were distributed randomly and no placebo group was used. Furthermore, to assess the pain intensity, the pain degree presented by the patient after the surgery and before taking the

analgesic was used as a reference. The dose given is one tablet every 8 hours for 3 days, and the patient began to take the drug at two hours of the onset of surgery, except for if the patient had pain earlier. Of the cases studied, 57 patients began to take the analgesic at two hours of the surgery, 10 patients began to take the analgesic before two hours and the rest (26 patients) took longer than two hours to begin to take the analgesic. No rescue drug was given.

In the questionnaire given to the patient at the end of the treatment, the dentists collected the personal data, type of surgery performed, type of analgesic administered, administration regime and pain assessment tables.

The patients filled out the tables in which the pain intensity scales were specified and the questionnaire was given to them the following week when they came to have their stitches removed. If the patient lived outside of the Regional Community of Madrid, a stamped envelope was provided so that the questionnaire could be mailed to us. Considering that the parameters to be assessed are totally subjective, tables with assessment scales on the pain intensity were made in order to unify the evaluations of each patient (see table 1).

These pain assessment scales were:

- Visual analogue scale (VAS), on a horizontal line of 0 (absence of pain) to 100 mm (the greatest pain imaginable), the patient indicates the intensity of the post-operative pain at 2 hours of the surgery and before taking the analgesic.
- Verbal analogue scale to assess pain intensity after the surgery and before taking the analgesic.
- Verbal analogue scale to assess pain intensity after the administration of the analgesic. Measured in the first, sixth and eight hour after its administration.
- Assessment scale on the signs of the patient the days following the surgery; if there is bleeding, inflammation, hematoma or abscess, specifying if this occurs on the first, second or third day (see table 1).

If an analgesic had to be taken during the first day before the eight hours established in the guideline had passed, the patient indicated this as well as the existence of possible side effects due to the drug on the questionnaire.

Of the variables analyzed in this study, we have used those that were significant in our dental pain model (pain intensity in the first hour after taking the analgesic, presence of bleeding and appearance of hematoma). Post-surgical pain was evaluated at two hours of the intervention. These data were assessed based on the type of extraction and type of analgesic administered.

The study of the variables is made with contingency tables. The Pearson's Chi-squared test is applied to observe if there are significant differences between the percentages. The statistical analysis was done with the BMDP statistical software (1992, University of California Press. Dixon W.J.), the significance level being:  $p < 0.05$ .

## RESULTS

Of the 93 patients between 18 and 65 years of age, 59 women and 34 men, the mean age was 26.46 years. Of these patients, 49.46% (46 patients) were treated with Ibuprofen 600 mg and

50.53% (47 patients) with Dexketoprofen Trometamol 25 mg. The surgery procedure lasted 30 to 45 minutes, depending on the type of extraction.

Of the interventions performed (93 cases), 47 cases corresponded to surgical extractions of impacted third molars (ITM=50.53%) and 46 cases corresponded to semi-impacted third molar extractions (SITM=49.46%).

In general, after the surgical procedure (at 2 hours of the surgery), the pain was mainly classified as mild (39.8%) and moderate (30.1%).

In the 1<sup>st</sup> hour after taking the analgesic, a major percentage of the patients subjected to impacted (ITM) and semi-impacted third molar (SITM) extractions who were receiving treatment with DKT did not present pain (25.5%, 12 cases) or presented mild pain (44.7%, 21 cases) compared to those who were receiving treatment with IBU, of whom 6.5% (3 cases) did not present pain or 32.6% (15 cases) presented mild pain (table 1,  $p = 0.0070$ ). In regards to pain intensity at the 6<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> hour after taking the analgesic, no significant differences were observed in relationship with the type of extraction and analgesic administered: in the 6<sup>th</sup> hour after taking the analgesic, 15.2% (7 cases) of the patients treated with IBU did not present pain compared to 12.8% (6 cases) of the patients who were receiving treatment with DKT. Mild pain was presented by 28.3% (13 cases) of the patient who were receiving treatment with IBU and 21.3% (10 cases) of the patients treated with DKT and intense pain was presented by 17.4% (8 cases) of the patients treated with IBU and 27.7% (13 cases) of those treated with DKT (Table 2,  $p=0.6485$ ). In regards to the need to take analgesics before the 8 hours established in the guideline, there were also no significant differences between the type of surgery performed and the analgesic administered.

A total of 34.4% of the patients (32 cases) did not present bleeding and there was a greater incidence of bleeding during the first day after the intervention (49.5%, 46 cases), extraction of the semi-impacted third molar was the intervention that caused the greatest incidence of bleeding (65.2%, 30 cases) (table 3,  $p=0.0086$ ). No significant differences were obtained in regards to the presence of bleeding in relationship with the type of intervention and analgesic administered.

The appearance of hematoma was observed on the third day in ITM in 19.1% (9 cases) and in SITM in 6.5% (3 cases), there being no relationship with the analgesic administered; 87.1% (81 cases) did not present hematoma.

In regards to inflammation, we observed that 9.7% of the patients did not present inflammation, however during the second and third day, 80.6% of the patients presented inflammation, regardless of the type of intervention performed, although these values were not statistically significant.

## DISCUSSION

Post-operative acute pain related to surgical dental treatment can be divided into three large groups (3,4): complicated oral surgery, periodontal surgery and impacted third molar extraction surgery. On the other hand, the type of patient chosen is relatively young (26.46 years) with the capacity to understand and fill out the

questionnaire, in which, as we have previously analyzed, the patient indicates the pain intensity degree on different scales (visual and verbal analogue). In this study, the visual scale was not statistically assessed because the patients did not fill it out correctly, since the scoring of 0 (no pain) to 100 (the greatest pain) in intervals of ten to ten did not correspond with the numbers on the numeric scale. Thus, a pain scored as moderate by the patient on the numeric scale (3-4) did not correspond with a pain assessment by the patient of 10/100 on the visual scale.

The patients come to the Hospital through the National Health System (Social Security).

In our study, the indications for the surgeries were mainly acute pain pictures, presence of apical focus associated to the tooth to be extracted and/or cystic pathology associated to impacted third molars. Generally, there is greater pain after surgical extraction of the lower third molar due to its anatomic position. The pericoronaritis and lack of space are the most frequent causes that make extraction of the lower third molar necessary (24).

In the treatment of acute pain, the NSAID analgesics (as the derivatives of propionic acids) are mainly used since they are those indicated in this type of pain due to their pharmacokinetic properties. In studies performed in vivo, the effectivity of the NSAIDs derived from the chiral aryl-propionic acids (as Ketoprofen) has been verified. Specifically it has been possible to verify that the administration of the enantiomer S(+)-Ketoprofen has many benefits compared with the racemic component and it presents a more favorable tolerability profile (7), a decrease of pharmacokinetics variability, less accumulation of the drug in the lipids and decrease of risk of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions with concomitant drugs. Similar results are obtained after administering doses of Ibuprofen 400 mg and Dexketoprofen Trometamol 20 mg after oral surgical interventions, Dexketoprofen Trometamol being the one that produces the greatest pain relief after its administration, however, duration of the analgesia was shorter than in the cases in which Ibuprofen 400 mg. was administered (C.Gay et al. 1996) (7). In any event, few comparative studies exist on Ibuprofen and Dexketoprofen, five being counted from the year 1996 to the present. We compare the drugs Ibuprofen and Dexketoprofen Trometamol at different doses since the Ibuprofen dose for moderate dental pain is 600 mg according to the International Guideline and the Dexketoprofen Trometamol dose is 25 mg. (9).

No placebo group was used since we consider that the type of interventions we perform are those occurring with the greatest pain within the general pain classifications, and considering that one of the study drugs (Ibuprofen) is the only one used for this type of pain in the Stomatology Service and that it is included in the protocols for the treatment of the pain of the symptoms, it can be considered that the patients receiving this drug can be used as a control group.

The questionnaire given to the patients includes pain assessment tables similar to those used in other studies (5,7,9). Of the results obtained in our study, we have used those variables which, being significant, allow us to make conclusions and accurately assess the effectivity of the drugs studied.

We could verify that after the surgical intervention, the type of pain presented by the patients was mild (39.8%) and moderate (30.1%).

In other studies, after oral surgical interventions, post-operative pain had a 3.1 value in a numeric scale (scoring of 0 to 4) that is equivalent to moderate pain (9).

We have verified that in the 1<sup>st</sup> hour after taking the analgesic after ITM and SITM interventions, DKT is more effective. In this measurement, the effect of the anesthesia has normally disappeared, since in most of the 93 cases, it took two hours or more for the patient to begin to take the analgesic after the surgery (83 patients began to take the analgesic more than two hours after the surgery) in addition to the surgery time (30 to 45 minutes). This coincides with the results obtained by other authors, who have clinically compared Dexketoprofen Trometamol 12.5 or 25 mg and Dipyron 575 mg in dental pain (5). Pain intensity and its relief were assessed at regular intervals. In global efficacy, it was seen that Dexketoprofen Trometamol in either of the two doses administered was more effective than Dipyron (5). In the sixth hour after taking the drug, the patients who had undergone extraction of an impacted third molar generally presented moderate pain, there being no significant differences in regards to the analgesic administered. Generally, administration of an additional analgesic was not necessary before eight hours had passed from the previous dose, except in a few cases of impacted third molar extractions (22 cases) which are the procedures that have a greater traumatism of the tissues, in which case, the need for an analgesic was every six hours during the first day. All of the interventions carried out are surgical extractions of ITM and SITM performed by two dentists (post-graduates of the last Master's course of Oral Surgery of the FJD), among which the author is included, using the same surgical technique for the extraction of the third molars (mucoperiostic flap and osteotomy). This made it possible to see which analgesic is the most effective during the first eight hours. This result coincides with that of other studies such as that of Bagan et al. (5), in which the analgesic administration regime after the surgical intervention of impacted third molars, both with Dipyron 575 mg as well as DKT 25 mg, was approximately 1 dose every 5 hours and 30 minutes (5,9,11,37). No studies have been found on the complications after the surgery and treatment with these drugs. As the patients were not being treated with any other analgesic, we did not see any interactions related to other drugs or complications related with the presence of bleeding, inflammation or hematoma in the two or three days after the surgery (41).

Normally, the degree of inflammation after the extraction is related with the surgical difficulty, intervention time and patient's defense level.

The differences observed between DKT and Ibuprofen in regards to the analgesic and anti-inflammatory effect were not significant since the  $p < 0.05$  value was not fulfilled in the statistical study. Thus the results were obviated since no evaluable result that made it possible to draw any conclusion could be obtained. Usually, the maximum pain occurred on the same day of the surgery, while the inflammation reached its maximum point at 48 hours (13,42).

In our study, the incidence of these complications is estimated based on the personal subjective impressions, as in other simi-

lar studies, since we have hardly found any statistical studies on their frequency (23,42). During the first day of the surgery, there was a greater incidence of bleeding in those patients who had undergone semi-impacted third molar extractions, mainly due to the traumatism and to the closure by second intention of the surgical area. The bleeding on the third day was more frequent in patients who underwent impacted third molar extractions, probably due to the fact that the patient had done mechanical and erosion maneuvers with the teeth in the zone. The presence of bleeding on the day of the surgery is related with semi-impacted third molar extractions (65.2%), and this may be because there is no edge to edge closures of the wound after the extraction of the third molar and posterior suture of the surgical area, on the contrary to that which occurs when the extraction is of an impacted third molar (34%) since the surgical area is sutured edge to edge. However, there is a greater percentage of bleeding after impacted third molar extraction (23.4%) on the second and third day after the surgery which can be due to some irritation or mechanical erosion maneuver of the surgical area by the patient. We have not observed a significant relationship between the type of analgesic and the presence or not of bleeding. We have verified that the presence of bleeding on the third day after the surgery appears in 19.1% of the cases after the impacted third molar surgery. This is because, in this type of surgery, there is closure of the edge to edge surgical bed and these cases are the ones that present greater bleeding, producing an accumulation of blood in the surgical area and in the adjacent tissues.

The most serious complication of the NSAIDs is gastrointestinal bleeding. In the moments following the drug intake, damage of the gastric epithelium is produced. Although it is asymptomatic, the risk of bleeding increases up to seven times when the treatment is prolonged for more than one week (41). In our surgical interventions, the administration of these drugs does not generally exceed three days. The gastroduodenal injuries are asymptomatic in 40% of the patients (31). In our study, we have had no reference to these injuries, although we have stressed it in the questioning.

The surgery performed evolves with inflammation, however we have not obtained statistically evaluable results nor have we found any study that analyzes the degree of inflammation of these operations. This inflammation picture can be explained because, in all the cases, the surgical procedure includes mucoperiostic flaps with discharges. This causes a greater traumatism of the soft tissues, that can reach the back of the vestibulum and thus there is greater local edema in the post-operative phase, giving rise to inflammation and acute pain.

## CONCLUSIONS

1. Dexketoprofen Trometamol is more effective in the first hours after the surgery and its analgesic duration is 5.30 hours, while the analgesic duration of Ibuprofen is 6 hours after its administration.
2. Ibuprofen takes longer to have an effect (orally, one to two hours in reaching its maximum plasma concentration), however its analgesic duration is longer in time (from 6 to 8 hours).

3. Due to its indication for moderate pain, characteristic of oral surgical interventions, and its properties as rapid action analgesic, its potent anti-inflammatory action and reduced side effects, we can consider Dexketoprofen Trometamol as a drug of choice for oral surgical interventions.

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

- Winter L, Bass E, Recant B, Cahaly JF. Analgesic activity of ibuprofen in postoperative and surgical pain. *Oral Surg* 1978;45:159-66.
- Cooper SA, Beaver WT. A model to evaluate mild analgesics in oral surgery outpatients. *Clin Pharmacol Ther* 1976;20:241-50.
- Cooper SA. Models for clinical assesment of oral analgesics. *Am J Med* 1983;75:24-9.
- Capuzzi P, Montebugnoli L, Vaccaro MA. Extraction of impacted third molars. A longitudinal prospective study on factors that affect postoperative recovery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77:341-3.
- Bagán JV, López JS, Valencia E, Santamaría J, Eguidazu I, Horas M, et al. Comparación clínica de Dexketoprofeno Trometamol y Dipirona en el dolor Dental Postoperatorio. *J Clin Pharmacol* 1998;38:55S-64S.
- Cooper SA. Five studies on Ibuprofen for postsurgical dental pain. *Am J Med* 1984;77:70-7.
- Gay C, Planas E, Donado M, Martínez JM, Artigas R, Torres F, et al. Eficacia analgésica de dosis bajas de dexketoprofeno en el modelo de dolor dental. *Clin Drug Invest* 1996;11:320-30.
- May N, Epstein J, Osborne B. Selective COX-2 inhibitors: A review of their therapeutic potential and safety in dentistry. *Oral Surg Oral Med- Oral Pathol* 2001;92:399-405.
- McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V, De Luca M, Cassini A, Artigas R, et al. Clinical comparison of Dexketoprofen Trometamol, Ketoprofen and placebo in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 1998;38:46S-54S.
- Moore PA, Hersh EV. Celecoxib and Rofecoxib: The role of COX-2 inhibitors in dental practice. *JADA* 2001;132:451-6.
- Turek MD, Baird WM. Double blind parallel comparison of ketoprofen (Orudis), acetaminophen plus codeine, and placebo in postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1988;28:23-8.
- Olmedo M<sup>V</sup>, Vallecillo M, Gálvez R, Lillo E, Cañedo P. Estudio del dolor postextracción. Características y medición. *Rev Eur Odontoestomatol* 1995;7:241-6.
- Romero Ruiz MM, Infante Cossío P, Torres Lagares D, Serrano González A, Gómez de la Mata Galiana J, Gutiérrez Pérez JL. Tendencias actuales en el control del dolor y la inflamación tras la extracción de terceros molares incluidos (parte 1). *Rev Eur Odontoestomatol* 2001;13:261-6.
- Peñarrocha M. Dolor Orofacial: Etiología, diagnóstico y tratamiento, Barcelona: Masson Ed; 1997. p. 20-4.
- Hargreaves KM, Troullos ES, Dionne RA. Bases farmacológicas para el tratamiento del dolor agudo. *Clin Odontol Norteam* 1987;4: 833-5.
- Albrecht C, Van Aken H. Paracetamol and propacetamol for postoperative pain: contrasts to traditional NSAIDS. *Ball Clin Anaesthesiol* 1995;9:563-6.
- Baños J E, Bosch F, Toranzo I. La automedicación con analgésicos. Estudio en el dolor odontológico. *Med Clin* 1991;96:248-51.
- Bascones A, Manso FJ. Infecciones Orofaciales: Diagnóstico y tratamiento. Ed. Avances; 1994. p. 45-6.
- Bascones A, Manso FJ. Dolor Orofacial: Diagnóstico y tratamiento. Ed. Avances; 1997. p. 385-90.
- Bascones A, Bullón P, Castillo JR, Machuca G, Manso FJ, Serrano JS. Bases farmacológicas de la terapéutica odontológica. Ed. Avances; 2000. p. 341-58.
- Lasagna L. The management of pain. *Drugs* 1986;32:1-7.
- Peñarrocha M, Peñarrocha M<sup>a</sup>. Reflexiones sobre el dolor dental. *Av Odontoestomatol* 1995;11:13-8.
- Peñarrocha M, Marco MD, Sanchís JM, Estarells R, Gay C, Bagán JV. Estudio del postoperatorio tras la extracción quirúrgica de 100 terceros molares inferiores impactados en relación a la dificultad del acto quirúrgico. *Av Odontoestomatol* 2000;16:377-82.
- Santamaría J, Artegoitia MI. El dolor en la cirugía del tercer molar inferior e implantología. *Av Odontoestomatol* 1995; 11 (suppl A): 67-79.
- Towbridge O. Review of dental pain: Histology and Physiology. *J Endo* 1986;12:142-5.
- McGurk M, Robinson P. Clinical comparison of Dexketoprofen Trometamol, Ketoprofen and Placebo in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 1998; 38:46-54.
- Meredith TJ, Vale JA. Non-narcotic analgesics: problems of overdosage. *Drugs* 1986;32:177-205.
- Pickering AE, Bridge HS, Nolan J, Stoddart PA. Double-blind, placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children. *Br J Anaesth* 2002;88:72-7.
- Morrison BW, Fricke J, Browne J, Yuan W, Kotey P, Mehlish D. The optimal analgesic dose of Rofecoxib: Overview of six randomized controlled trials. *JADA* 2000;131:1729-37.
- Manso FJ, Bascones A, Maqueda MJ, Vadillo JM. Estudio controlado sobre la eficacia y tolerabilidad de ibuprofen-arginina vs. Aceclofenaco en el dolor post-extracción quirúrgica de molares inferiores. *Av Odontoestomatol* 1996;12:493-6.
- Llorente MJ. Specific types of NSAIDS and relative risk of UGIB. *Bri J Rheumatol* 1998;37:115.
- Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. Panamericana; 1986. p. 75-85.
- Royer GL, Sekman CE, Welshman IR. Safety Profile: Fifteen Years of Clinical Experience with Ibuprofen. *Am J Med* 1984;77:25-34.
- Malenco JL, Pérez M., Navarro FJ, Martínez FJ, Beltrán J, Salvatierra D, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of Dexketoprofen Trometamol versus Diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. *Clin Drug Invest* 2000; 19:247-56.
- Gich I, Bayés M, Barbanos MJ, Artigas R, Tost D, Mauleón D. Bioinversión del R(-)-ketoprofeno después de su administración oral a voluntarios sanos. *Clin Drug Invest* 1996;11:347-53.
- Mauleón D, Artigas R., García ML, Carganico G. Desarrollo clínico y preclínico del dexketoprofeno. *Drugs* 1996;52:24-46.
- McGurk M. Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, paralelo, para comparar dosis únicas de dexketoprofeno trometamol con ketoprofeno y placebo en pacientes con dolor dental moderado o severo tras la extracción del tercer molar impactado. Guy's Hospital, Londres. Datos archivo de Menarini.
- Otten JE. Estudio doble ciego, aleatorizado, paralelo para comparar la eficacia y seguridad de dosis únicas de dexketoprofeno trometamol 12.5 mg o 25 mg con placebo en pacientes con dolor dental moderado o severo tras la extracción del tercer molar impactado. University of Freiburg. Datos de archivo Menarini.
- Flórez J. Farmacología Humana. Ed Masson; 1992. p. 250-75.
- Kantor GT. Introduction: Ten-Year Update on Ibuprofen. *Am J Med* 1984; 77:1-2.
- Hyllested H, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002;88:199-214.
- Infante P, Espín F, Mayorga F, Hernández JM, Rendón JI, Delgado MJ. Estudio prospectivo de los factores relacionados en la recuperación postoperatoria tras la exodoncia de terceros molares inferiores retenidos. *Av Odontoestomatol* 1995;11:569-72.