



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
FACULTAD DE MEDICINA  
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

TESIS DE MAESTRÍA:

**Eficacia analgésica de la administración preoperatoria del dexketoprofeno trometamol en cirugía de tercer molar, comparado con la administración postoperatoria. ECCA**

ALUMNO:

**M.E. VICENTE ESPARZA VILLALPANDO**

DIRECTOR DE TESIS:

**DR. AMAURY DE JESÚS POZOS GUILLÉN**

DR. ANTONIO AUGUSTO GORDILLO MOSCOSO

ASESORES:

DR. DANIEL CHAVARRÍA BOLAÑOS

DR. DAVID MASUOKA ITO

DR. MARIO ALBERTO ISIORDIA ESPINOZA

M.A. PETER B. MANDEVILLE

DR. RICARDO MARTÍNEZ RIDER

## DIRECTORES DE TESIS

DR. AMAURY DE JESÚS POZOS GUILLÉN

DR. ANTONIO AUGUSTO GORDILLO MOSCOSO

## ASESORES

DR. DANIEL CHAVARRÍA BOLAÑOS

DR. DAVID MASUOKA ITO

DR. MARIO ALBERTO ISIORDIA ESPINOZA

M.A. PETER B. MANDEVILLE

DR. RICARDO MARTÍNEZ RIDER

## SINODALES

DR. ÁNGEL ANTONIO VÉRTIZ HERNÁNDEZ

DR. JOSÉ ARTURO GARROCHO RANGEL

M. en C. AMADO NIETO CARAVEO

M. en C. MAURICIO PIERDANT PÉREZ

**M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal**  
Jefa de Investigación y Posgrado Clínico  
de la Facultad de Medicina

**M. en C. Mauricio Pierdant Pérez**  
Coordinador de la Maestría en  
Ciencias en Investigación Clínica

## RESUMEN:

**Objetivo:** Comparar la eficacia de la administración preoperatoria y postoperatoria del dexketoprofeno trometamol en cirugía de tercer molar. **Sujetos y Métodos:** Un total de 60 pacientes con indicación para cirugía de tercer molar mandibular impactado fueron reclutados en este estudio. Cada paciente fue aleatorizado y asignado a dos grupos experimentales: Grupo 1 (Administración preoperatoria) y grupo 2 (Administración postoperatoria). Los pacientes del grupo 1 recibieron 25mg de dexketoprofeno 30 minutos antes de la cirugía y una capsula de gelatina dura vacía al término de la misma. En el grupo 2 los pacientes recibieron una capsula de gelatina dura vacía 30 minutos antes de la cirugía y 25mg de dexketoprofeno al término de la misma. La intensidad de dolor fue evaluada mediante la escala numérica de dolor, cada hora durante las primeras 8 horas postoperatorias, también se registró el total de tabletas consumidas en 72 horas y el tiempo hasta requerir una nueva toma analgésica. **Análisis:** Los datos fueron analizados utilizando un modelo mixto de medidas repetidas, suma de rangos de Wilcoxon y análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. **Resultados:** al final del periodo de las 8 horas postoperatorias no se detectó diferencia estadística entre ambos grupos en la intensidad de dolor (Tratamiento  $p=0.41$ ) tampoco se detectó diferencia para el tiempo de medicación ( $p=0.956$ ) y para el total de tabletas consumidas ( $p=0.5$ ). **Conclusión:** La administración preoperatoria de dexketoprofeno trometamol es una opción razonable para el manejo de dolor postoperatorio en cirugía de tercer molar. Adicionalmente la administración preoperatoria, mantuvo un menor score de dolor durante el periodo de observación.

## CONTENIDO

Resumen:.....	iii
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS.....	1
LISTA DE SÍMBLOS, ABREVIATURAS DEFINICIONES Y TÉRMINOS. ....	1
ANTECEDENTES .....	2
MODELO DE REMOCIÓN QUIRÚRGICA DE IMPACTACIÓN DENTAL.....	2
DOLOR .....	3
MEDICIÓN DEL DOLOR .....	4
ESTRATEGIAS EN EL MANEJO DE DOLOR DENTAL .....	6
DEKXETOPROFENO TROMETAMOL.....	7
ANALGESIA PREVENTIVA.....	8
Antecedentes del uso de dexketoprofeno trometamol en analgesia preventiva. ....	10
Justificación .....	13
Pregunta de investigación.....	13
Hipótesis.....	14
Objetivos .....	14
OBJETIVO GENERAL.....	14
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	14
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	14
Sujetos y métodos.....	15
Diseño del estudio.....	15
Lugar y duración del estudio .....	15
Tipo de Muestreo. ....	15
Grupo de estudio.....	15
Definición operacional de las variables.....	17
Variable explicativa X. ....	17
Variables de respuesta Y (Eficacia Analgésica).....	17
Posibles variables confusoras.....	17
Cálculo de Tamaño muestral .....	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	20
PLAN DE TRABAJO .....	20
Visita de selección. ....	20
Fármacos experimentales .....	20

Procedimiento quirúrgico .....	21
Medición de las variables.....	21
Intensidad de dolor .....	21
Tiempo para la medicación.....	22
Total de tabletas consumidas.....	22
RECURSOS .....	23
ASPECTOS ÉTICOS.....	24
Resultados .....	25
Estadística Inicial descriptiva (ver anexo 10). .....	25
Estadística Inferencial. ....	26
Discusión .....	31
Conclusión .....	34
Referencias.....	35
Anexos.....	42
1. Ficha técnica de Dexketoprofeno Trometamol.....	42
2. Clasificación de terceros molares.....	44
3. Formularios de ingreso al estudio.....	45
4. Estandarización de la técnica quirúrgica.....	46
5. Consentimiento informado. ....	47
6. Generación de numeros aleatorios.....	53
7. Prueba de disolución tableta VS CAPSULA+TABLETA. ....	54
8. Aprobacion por el comité de Etica. ....	55
9. Registro ClinicalTrials.gov .....	57
10. Análisis estadístico. ....	58

## **LISTA DE CUADROS Y FIGURAS.**

[TABLA 1. Indicaciones para la extracción de terceros molares.](#)

[TABLA 2. Escalas de intensidad de dolor.](#)

[TABLA 3. Características Basales.](#)

[TABLA 4. Medidas de Eficacia Analgésica.](#)

[ILUSTRACION 1. Esquema de analgesia preventiva.](#)

[ILUSTRACION 2. Esquema del diseño experimental.](#)

[ILUSTRACION 3. Línea de tiempo del plan de trabajo.](#)

[FIGURA 1. Dolor vs Tiempo por Grupo](#)

[FIGURA 2. Grafico Kaplan Meier](#)

## **LISTA DE SÍMBLOS, ABREVIATURAS DEFINICIONES Y TÉRMINOS.**

AINE. Analgésico antiinflamatorio no esteroideo.

DIPM. Dental Impaction Pain Model

COX. Ciclooxygenasa

IASP. International Association for the Study of Pain.

## ANTECEDENTES

### MODELO DE REMOCIÓN QUIRÚRGICA DE IMPACTACIÓN DENTAL

El modelo de la remoción quirúrgica de impactación dental (DIPM por sus siglas en inglés) es el más utilizado de todos los modelos de dolor agudo. Su popularidad se debe a la tasa de éxito de los estudios, ingreso rápido de sujetos de estudio y costo-efectividad. El procedimiento quirúrgico es estandarizado y la cirugía requiere en pocas ocasiones anestésicos depresores del SNC. La metodología es similar a la utilizada en otros modelos de dolor agudo; sin embargo, el DIPM es mucho más versátil. El modelo puede ser fácilmente adaptado para llevar a cabo estudios de dosis múltiples, farmacocinética / farmacodinamia, intervenciones preventivas y eficacia analgésica(1).

**Tabla 1. Indicaciones para la extracción de los terceros molares.(2)**

- **Tratamiento o prevención de pericoronitis.**
- **Manejo de dolor inexplicado.**
- **Prevención de caries.**
- **Reabsorción radicular de dientes adyacentes.**
- **Consideraciones ortodónticas.**
- **Diente bajo prótesis dentales.**
- **Apiñamiento de incisivos mandibulares.**
- **Prevención de fractura mandibular.**
- **Obstrucción de tratamiento ortodóntico.**
- **Consideraciones de salud general.**
- **Prevención de quistes y tumores odontogénicos.**
- **Consideraciones económicas.**
- **Preparación para cirugía ortognática.**

La extracción del tercer molar inferior impactado involucra la manipulación de tejidos duros y blandos, provocando dolor agudo, inflamación y trismus en el postoperatorio inmediato y puede extenderse hasta 72 horas.

El dolor asociado a la remoción quirúrgica de un tercer molar va de moderado a severo, desarrollándose con mayor intensidad durante las primeras 24 horas después de la cirugía con picos de dolor entre las primeras 6 a 8 horas cuando se usa un anestésico local convencional(3).

El control del dolor y la inflamación posquirúrgica asociada a la remoción del tercer molar puede requerir; analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y opioides(4–7).

## **DOLOR**

El dolor se define como la percepción de un estímulo potencialmente lesivo; el cual, conjunta a diversas experiencias no placenteras (sensoriales, emocionales y cognitivas), mismas que son causadas por un daño tisular (real, potencial o descrito en términos de dicho daño) y que se manifiestan por ciertas reacciones fisiológicas, autonómicas y conductuales(8).

Una de las clasificaciones más utilizadas del dolor, se basa en el tiempo de duración.

**Dolor Agudo:** El Comité de Taxonomía de las Algas de la IASP establece que la duración límite para un dolor agudo es de tres meses, sin embargo cabe destacar que hay autores que continúan clasificando el dolor agudo con una duración de hasta 6 meses(9).

**Dolor Crónico:** Tiene una duración de más de tres meses, o que por las características de su origen, sobrepasa el tiempo que habitualmente podría definir un dolor agudo semejante. Se acompaña de compromiso psicológico, con



trastornos importantes de la conducta que pueden llevar a estados depresivos; dependiendo de la basal individual emocional(9).

Como esquema inicial, se puede decir que para percibir dolor es necesario:

- a) una estructura periférica que actúe como receptor,
- b) una sinapsis en la médula espinal,
- c) vías de conducción desde la médula espinal hasta los centros superiores y
- d) vías descendentes desde los centros superiores a la médula, que actúan como mecanismos principalmente inhibitorios pero también facilitatorios por cambio de neurotransmisores(9).

El mecanismo de producción del estímulo doloroso en el periodo perioperatorio describe un sistema dinámico donde tienen cabida múltiples aferencias nociceptivas, que condiciona un primer estadio de sensibilización periférica.

## **MEDICIÓN DEL DOLOR**

Escalas de Intensidad de dolor.

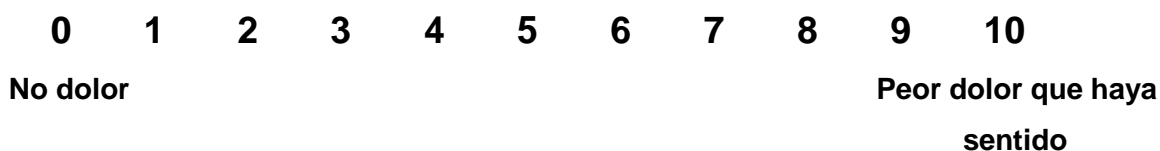
El dominio de dolor más usado en estudios clínicos y de investigación es la intensidad del dolor. Las tres escalas más usadas para medir la intensidad del dolor son: a) la escala visual análoga (EVA), b) la escala de valor numérico (NRS por sus siglas en inglés) y c) la escala de valor verbal (VRS por sus siglas en inglés) (Tabla 2).

**Tabla 2 escalas de intensidad de dolor.**

**EVA**



**NRS**



**VRS**

- ( ) No dolor
- ( ) Dolor leve
- ( ) Dolor moderado
- ( ) Dolor severo

Las cualidades y desventajas de cada una de estas escalas se pueden resumir en los siguientes puntos(8,10).

1. Cada una de estas mediciones son adecuadamente válidas y confiables como medida de intensidad de dolor en la mayoría de los estudios.
2. Para las escalas EVA y NRS, cambios en decrementos entre 30 y 35% parecen indicar un cambio significativo en el dolor a través de la población de pacientes.
3. Para la escala NRS, en muchas muestras, los rangos 1-4 representan un dolor leve; 5 o 6 los pacientes reportan que ese dolor tiene un gran impacto en la función y representan un dolor moderado; y finalmente rangos de 7-10 los pacientes reportan un enorme impacto en la función y representa un dolor severo.

4. Cuando se examina, las medidas de un solo elemento de la intensidad del dolor parecen tener una estabilidad adecuada test-retest (a menudo, pero no siempre mayor de 0.80) durante cortos periodos de tiempo.
5. Hay diferencias bastante consistentes entre las medidas disponibles en términos de sus tasas de fracaso. EVA suele mostrar altas tasas de fracaso comparado con NRS y VRS; NRS tiende (cuando se encuentran diferencias) a mostrar un poco mayores tasas de fracaso que VRS, probablemente relacionados con el aumento de la complejidad de hacer coincidir una sensación de una longitud de línea frente a un descriptor numérico o verbal.
6. En términos de preferencia los pacientes prefieren VRS y NRS sobre EVA.

## ESTRATEGIAS EN EL MANEJO DE DOLOR DENTAL

En la práctica odontológica las condiciones de dolor de moderada a severa intensidad se tratan con:

- (AINE´S): Inhiben ciclooxigenasa (COX), enzima responsable de la biosíntesis de prostaglandinas y eicosanoides. Los efectos indeseables se derivan también de la inhibición de prostaglandinas (11,12).
- Opioides: Se utilizan cuando los AINE´S no son suficientes y actúan a nivel del sistema nervioso central por unión a los receptores opioides:

$\mu$ (OP3), activado por morfina relacionado con analgesia, miosis, depresión respiratoria, bradicardia, hipotermia e indiferencia hacia los estímulos ambientales.

$\kappa$ (OP2), activado por la ketaciclazocina relacionado con miosis, sedación general, depresión de reflejos flexores, disforia y alucinosis.

$\sigma$ (OP1), activado por SKF10047 o N-alilnormetazocina relacionado con; (midriasis, activación respiratoria, taquicardia y delirio).

N/OFG (receptor de orfanina y nociceptina); estos presentan efectos adversos importantes, y el riesgo varía dependiendo del fármaco opioide que se utilice(11,13).

- Nuevos inhibidores de COX: que tienen potencia analgésica y son mejores en la reducción de la incidencia de efectos adversos en comparación con los AINE'S clásicos. El desarrollo de estas nuevas drogas es el resultado de tres principales estrategias:

1. El desarrollo de inhibidores selectivos de COX-2, tienen efectividad analgésica y baja toxicidad gastrointestinal, pero se han descrito efectos adversos cardiovasculares y renales que limitan su uso(12,14–16).

2. La combinación de AINE'S clásicos con opioides y moléculas que modifiquen su farmacocinética, para aumentar la potencia analgésica (17,18).

3. Los inhibidores de COX modificados, son moléculas que se desarrollaron con el objetivo de disminuir la incidencia de efectos adversos y aumentar la potencia analgésica. Los siguientes son ejemplos de estas moléculas, nitroaspirina, nitroparacetamol, nitrofenaco y dexketoprofeno trometamol(19).

## **DEXKETOPROFENO TROMETAMOL**

El dexketoprofeno es un nuevo AINE que pertenece a la familia de los derivados del ácido arilpropiónico. El dexketoprofeno es el enantiómero S (+) del compuesto ketoprofeno, un fármaco con efectos analgésicos y antiinflamatorios claramente documentados(19,20).

El dexketoprofeno se ha desarrollado en forma de sal de trometamina una formulación con una solubilidad acuosa superior a la del ácido libre. Los estudios farmacocinéticos realizados en individuos sanos demostraron que la administración oral de dexketoprofeno trometamol presentó un perfil cinético favorable(21).

El dexketoprofeno trometamol, es uno de los más potentes inhibidores de la síntesis de prostaglandinas "*in vitro*". Se administra 12.5-25 mg vía oral con una rápida

absorción con el estómago vacío, que tiene una fuerte unión a la albúmina y una excreción renal de metabolitos inactivos tras glucoronización. Se acumula bien en líquido sinovial y su potencia analgésica es comparable a 50 mg de ketoprofeno o diclofenaco y superior a 600 mg de ibuprofeno, por lo que su principal indicación es el dolor agudo postoperatorio(22).

La producción de una única formulación del isómero de ketoprofeno simplifica la farmacocinética de la droga y permite una reducción del 50% en la dosis.

Esto puede reducir los efectos adversos al reducir la carga metabólica y renal(23), su absorción es rápida, lo que disminuye la irritación de la mucosa gastrointestinal(24).

El perfil de seguridad es bueno y los efectos adversos reportados son similares al placebo.

El efecto terapéutico del dexketoprofeno trometamol es el resultado de una combinación de factores que incluyen mayor potencia al administrarse la molécula activa, inhibición de las dos isoenzimas de COX, absorción rápida desde el tracto gastrointestinal y la alta capacidad para entrar en el SNC(19). [Ficha técnica dexketoprofeno ver anexo 1.](#)

## **ANALGESIA PREVENTIVA**

La analgesia preventiva (AP) es un tratamiento antinociceptivo que previene el establecimiento del procesamiento alterado de las aferencias sensitivas, lo que amplifica y prolonga el dolor postoperatorio. Fue propuesto por Crile a comienzos del siglo pasado basándose en observaciones clínicas(25).

Existen dos términos en inglés que hacen referencia al mismo concepto: “*preemptive analgesia*”, que consiste en un tratamiento que se administra antes de la incisión quirúrgica y se mantiene durante la intervención para evitar un procesamiento sensitivo alterado que amplifica y cronifica el dolor postoperatorio y

“*preventive analgesia*” consiste en conseguir un efecto analgésico más duradero que el que se esperaría teóricamente tras la administración de un determinado fármaco en función de sus propiedades farmacológicas(25,26).

En cirugía oral, la hiperalgesia primaria resulta de la sensibilización de los receptores de la mucosa y el periostio por una gama de mediadores de la inflamación como las prostaglandinas.

Las prostaglandinas son sintetizadas con rapidez después del daño al tejido y aparecen en concentraciones significativas después del trauma(27,28). Al inhibir la producción de prostaglandinas para prever la hiperalgesia primaria y secundaria, se reduce el dolor postoperatorio, discomfort y el consumo de analgésicos de rescate(29,30).

Se ha propuesto que no es el inicio, sino la duración y la eficacia de una intervención analgésica, los factores importantes para tratar el dolor y la hiperalgesia tras la cirugía, en determinadas circunstancias, puede exceder la duración clínica esperada de los analgésicos.(30–34).

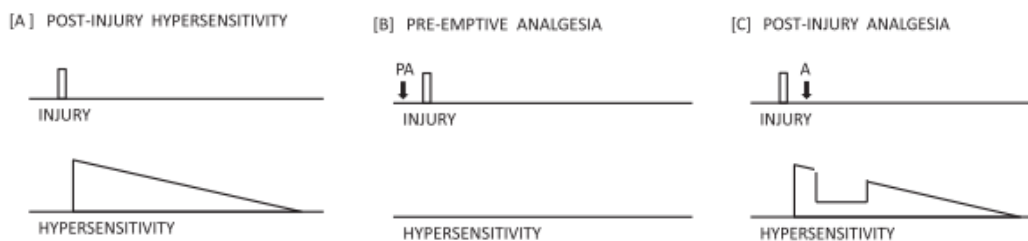


Ilustración 1 Esquema simplificado de analgesia preventiva. (66)

Se cuenta con resultados de diversos estudios preclínicos y clínicos que sugieren que el uso de analgésicos de forma preventiva es efectivo, sin embargo aún existe cierta controversia puesto que la mayoría de los ensayos clínicos presentan diferencias en su ejecución (32,33,35–39).

A. Yamaguchi, K. Sano (2013) en su revisión, concluye que para la remoción quirúrgica de los terceros molares, la sensibilización central causada por el daño en los tejidos puede ser inhibida por la administración pre quirúrgica de analgésicos, seguida por una nueva administración analgésica. Este método se considera como el más efectivo para la supresión del dolor postoperatorio(34).

## Antecedentes del uso de dexketoprofeno trometamol en analgesia preventiva.

Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos: Latin-index, Pubmed, Ovid, Elsevier; con los criterios de búsqueda (dexketoprofen preemptive, dexketoprofen preventive, dexketoprofen preventine) dando como resultado las siguientes publicaciones, con los siguientes resultados:

### ▣ *Sagiroglu 2011*

<b>Methods</b>	Ensayo clínico aleatorizado.
<b>Participants</b>	Pacientes ASA I-III que serán sometidos a mediastinoscopia bajo anestesia general.
<b>Interventions</b>	1. Dexketoprofeno 50mg IV, 20 minutos antes. N=20 2. Lornoxicam 8mg IV, 20 minutos antes. N=20
<b>Outcomes</b>	1. Escala EVA
<b>Resultados</b>	1. Los valores en la escala EVA fueron estadísticamente significativos en el grupo 1, en comparación con el grupo 2.
<b>Notes</b>	

(40)

### ▣ *Kara 2011*

<b>Methods</b>	Ensayo clínico controlado aleatorizado
<b>Participants</b>	Pacientes ASA I-II, que serán sometidos a cirugía plástica, bajo anestesia general y que recibirán tramadol (20mg con bloqueo de duración 10 minutos) mediante un dispositivo de analgesia controlada por el paciente.
<b>Interventions</b>	1. Dexketoprofeno 25mg VO, 1 hora antes de la cirugía. N=25 2. Placebo VO, 1 hora antes de la cirugía. N=25
<b>Outcomes</b>	1. Mg consumidos de Tramadol. 2. Escala EVA. 3. Escala de satisfacción.
<b>Resultados</b>	1. El consumo de Tramadol fue menor en el grupo 1. 2. Los valores de la escala EVA fueron menores en el grupo 1. 3. El grupo 1 tuvo mejores resultados en la escala de satisfacción.
<b>Notes</b>	

(41)

▣ Kesimci 2011

<b>Methods</b>	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego
<b>Participants</b>	Pacientes ASA I-II, que serán sometidos a cirugía de hernia discal lumbar, bajo anestesia general, que utilizarán analgesia controlada por el paciente 1mg/ml de morfina a 0.3mg/hora.
<b>Interventions</b>	1. Dexketoprofeno 25mg VO, 30 minutos antes de la cirugía N=25 2. Paracetamol 500mg VO, 30 minutos antes de la cirugía N=25 3. Placebo (lactosa) VO, 30 minutos antes de la cirugía N=25
<b>Outcomes</b>	1. Mg consumidos de morfina. 2. Escala EVA.
<b>Resultados</b>	1. El consumo de morfina fue menor a las 2, 6 y 24 horas en el grupo 1, en comparación a los grupos 2 y 3. Sin embargo, no fue estadísticamente significativo. 2. Los grupos 1 y 2 mostraron resultados significativamente menores en la escala EVA que el grupo 3.
<b>Notes</b>	

(42)

▣ Atalay 2012

<b>Methods</b>	Ensayo clínico controlado aleatorizado.
<b>Participants</b>	Pacientes ASA I-II, que serán sometidos a cirugía histerectomía abdominal, bajo anestesia general y con Analgesia controlada por el paciente.
<b>Interventions</b>	1. Placebo 30 minutos antes de la cirugía y 8 horas después. N=20 2. Dexketoprofeno Trometamol 50mg IV, 30 minutos antes de la cirugía y 8 horas después. N=20 Al grupo 2 se le administró 50mg de Ranitidina previo a la cirugía.
<b>Outcomes</b>	1. µg consumidos de Fentanyl. 2. Escala EVA. 3. Escala de náusea y vómito. 4. Escala de satisfacción
<b>Resultados</b>	1. Se observó una reducción en el consumo de fentanyl significativamente superior en el grupo 2. 2. No se encontró diferencia significativa en los valores de la escala EVA para ambos grupos. 3. La náusea y vómito postoperatorio fue significativamente superior en el grupo 1. 4. No se encontraron diferencias significativas en la escala de satisfacción para ambos grupos.
<b>Notes</b>	

(43)

▣ Ozer 2012

<b>Methods</b>	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo control
<b>Participants</b>	Pacientes ASA I-II, que serán sometidos a septorinoplastia, bajo anestesia general, que utilizarán analgesia controlada por el paciente tramadol 5mg/hora.
<b>Interventions</b>	1. 100ml de solución fisiológica 30 minutos antes y 30 minutos después de la cirugía. IV N=25 2. 50mg de Dexketoprofeno 30 minutos antes y 100ml de solución fisiológica 30 minutos después de la cirugía. IV N=25 3. 100ml de solución fisiológica 30 minutos antes y 50mg de Dexketoprofeno después de la cirugía. IV N=25 4. 25mg de Dexkeroprofeno 30 minutos antes y 30 minutos después de la cirugía IV N=25
<b>Outcomes</b>	1. Mg de tramadol consumido 2. Escala de náusea y vómito 3. Escala VAS
<b>Resultados</b>	1. El consumo de tramadol fue significativamente mayor en el grupo 1 en comparación con los grupos 2, 3 y 4. 2. Los grupos 2, 3 y 4 mostraron valores menores en la escala de náusea y vómito, en comparación al grupo 1. 3. Los grupos 2, 3 y 4 mostraron valores menores en la escala EVA, en comparación al grupo 1. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 2, 3 y 4.
<b>Notes</b>	

(44)



☐ ÇAĞIRAN 2014

<b>Methods</b>	Ensayo clínico aleatorizado, Cross-over lapso 15 días
<b>Participants</b>	Pacientes ASA I-II que presenten terceros molares mandibulares bilaterales impactados.
<b>Interventions</b>	1. Dexketoprofeno 50 mg IV 15 minutos antes, N=20 2. Placebo 100ml IV 15 minutos antes, N=20
<b>Outcomes</b>	1. Escala Verbal. 2. Tiempo para la medicación.
<b>Resultados</b>	1. Los valores en la escala verbal fueron significativamente menores en el grupo 1 en comparación al grupo 2. 2. El tiempo para la medicación fue significativamente menor en el grupo 2 en comparación al grupo 1.
<b>Notes</b>	

(45)

☐ EROGLU 2014

<b>Methods</b>	Ensayo clínico aleatorizado Split-mouth
<b>Participants</b>	Pacientes sanos entre 18 y 35 años que requieran extracción quirúrgica de terceros molares mandibulares bilaterales.
<b>Interventions</b>	1. Dexketoprofeno Trometamol 12.5mg VO, 1 hora antes. N=15 molares. 2. Paracetamol 500mg VO, 1 hora antes. N=15 molares.
<b>Outcomes</b>	1. Escala EVA 2. Inflamación 3. Trismus
<b>Resultados</b>	1. Los valores de la escala EVA no mostraron diferencia significativa entre los grupos. 2. Los valores de la respuesta inflamatoria fueron estadísticamente superiores en el grupo 1 que en el grupo 2. 3. Los valores de la respuesta trismus no mostraron diferencia significativa entre los grupos.
<b>Notes</b>	

(46)

## **JUSTIFICACIÓN**

El dolor postoperatorio es una variante del dolor agudo; produce ansiedad y angustia y condiciona comportamientos posteriores ante una nueva intervención. Este puede disminuir e inhibirse mediante el uso de AINES.

La formulación de nuevos AINES promete un cambio en favor de resolver este problema.

Uno de ellos es el dexketoprofeno trometamol, el cual por ser una única formulación del isómero de ketoprofeno simplifica la farmacocinética de la droga y permite una reducción del 50% en la dosis, además es comparable con 50 mg de ketoprofeno o diclofenaco y superior a 600mg de ibuprofeno en una presentación de 25mg, por lo tanto se reduce claramente la actividad metabólica y renal.

El bloqueo previo de la respuesta nociceptiva a los mediadores endógenos de la inflamación ha demostrado prevenir la hiperalgesia primaria o secundaria, reduciendo el dolor, disconfort y el consumo de analgésicos en el postoperatorio.

En conjunto, al utilizar una administración preoperatoria y el dexketoprofeno trometamol en el modelo de cirugía de tercer molar, se podría aumentar la eficacia analgésica del mismo.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Tendrá mayor eficacia analgésica la administración preoperatoria de dexketoprofeno trometamol vía oral en cirugía de tercer molar, en comparación con la administración postoperatoria?

## **HIPÓTESIS**

La administración preoperatoria de dexketoprofeno trometamol vía oral reducirá la intensidad de dolor en un 30%(10) a las 8 horas postquirúrgicas, en comparación con la administración postoperatoria, en cirugía de tercer molar.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la eficacia analgésica de la administración preoperatoria de dexketoprofeno trometamol en cirugía de tercer molar, en comparación con la administración postoperatoria.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Determinar la intensidad de dolor mediante la escala NRS, a las 8 horas postoperatorias del grupo de administración preoperatoria y postoperatoria.
3. Comparar los resultados obtenidos de ambos grupos experimentales.
4. Evaluar los efectos secundarios que se presenten en los pacientes durante el tiempo comprendido en el estudio.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Cuantificar el número de tabletas consumidas en un periodo de 72 horas.
2. Evaluar la intensidad de dolor mediante la escala NRS de la remedicación, así como el tiempo de la misma, del grupo de administración preoperatoria y postoperatoria.

## **SUJETOS Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

El diseño fué un ensayo clínico aleatorizado paralelo doble ciego.

### **Lugar y duración del estudio**

Servicio de Cirugía Maxilofacial de la Facultad de Estomatología de la UASLP.

### **Tipo de Muestreo.**

No probabilístico. Consecutivo.

## **GRUPO DE ESTUDIO.**

Criterios de inclusión:

- 18 a 30 años de edad. Sin enfermedades crónico degenerativas.
- Diagnóstico clínico y radiográfico de tercer molar mandibular que implique osteotomía y colgajo, clasificada como simple o moderada. [ver clasificación anexo 2.](#)
- Sin datos clínicos de infección en la zona operatoria.
- Consentimiento informado, leído, firmado y fechado por el paciente.

Criterios de exclusión:

- El uso de analgésicos 1 semana antes del procedimiento quirúrgico.
- Pacientes consumidores de drogas de abuso.
- Pacientes alérgicos a cualquier principio activo presente en los fármacos usados en el estudio.

- Pacientes que presenten patologías orales de importancia en la respuesta al tratamiento quirúrgico (trismus, infección, dolor orofacial).

#### Criterios de eliminación.

- Tiempo mayor a 30 min de duración de la cirugía.
- Pacientes que decidan salir del estudio.
- Pacientes que no sigan las indicaciones.

<b>Aleatorización.</b>	
Generación de la secuencia.	Utilizando R(47) con el paquete Rcmdr(48), con la función sample utilizando set.seed(Seed)730
Mecanismo de ocultación y asignación	Cada paciente nuevo tendrá un número secuencial del 1 al 60 conforme vayan ingresando al estudio. De acuerdo a los números aleatorios generados correspondientes a cada grupo se asignaran a dicho grupo, quedando cegados el investigador principal y los participantes al estudio, mediante la incorporación de la tableta a una capsula de gelatina dura.
Implementación	La secuencia de números y la aleatorización de los tratamientos en los grupos 1 y 2 fueron realizados por el investigador principal ( <a href="#">se anexa el reporte en RMarkdown</a> )
Enmascaramiento	Tanto el investigador principal como los pacientes permanecerán cegados durante el estudio, a menos que exista algún evento de riesgo para el paciente. Esto se llevará a cabo mediante la incorporación de la tableta de dexketoprofeno trometamol (Miracox®, Stein Labs, Costa Rica) dentro de una capsula de gelatina dura (Stein Labs, Costa Rica). ( <a href="#">ver anexo 7</a> ).

## DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

### Variable explicativa X.

Tipo de administración (Grupo):

- Grupo 1: Dexketoprofeno trometamol 25mg administración preoperatoria (30 min antes de la incisión quirúrgica) y administración postoperatoria de Placebo inmediatamente al término del acto quirúrgico (sutura).
- Grupo 2: Administración preoperatoria de placebo (30 min antes de la incisión quirúrgica) y administración postoperatoria de Dexketoprofeno trometamol 25mg inmediatamente al término del acto quirúrgico (sutura).

### Variables de respuesta Y (Eficacia Analgésica).

- Intensidad de Dolor.

Medida por la Escala NRS; Escala de medición: Continua.

- Tiempo para la medicación. Continua.
- Número total de tabletas consumidas a demanda del paciente en 72 horas. Continua.

### Posibles variables confusoras.

Se controlaran mediante los criterios de elegibilidad y aleatorización.

CODIFICACION DE VARIABLES.				
CODIGO	NOMBRE	SIGNIFICADO	ESCALA DE MEDICIÓN	VALOR
Px	Id del paciente	Número de Identificación para cada paciente.	Conteo	Numero de Id.
Grupo	Grupo de Experimentación.	1 = Grupo de administración Preoperatoria. 2 = Grupo de administración Postoperatoria.	Categórica.	1= Pre. 2= Post.

<b>Sexo</b>	Sexo	Conjunto de características biológicas (anatómicas y fisiológicas) anatómicas que distinguen a los seres humanos en dos grupos: Mujer y Hombre.	Categórica Dicotómica	F M
<b>Ed</b>	Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Continua	Número de años cumplidos.
<b>Imc</b>	Índice de Masa Corporal	Relación entre el peso y talla.	Continua.	Kg/m2
<b>Tqx</b>	Tiempo quirúrgico	Duración del procedimiento quirúrgico.	Continua.	Minutos
<b>Classcx</b>	Clasificación Quirúrgica	Clasificación Postquirúrgica	Categórica.	Simpl Compl
<b>dolBasal (dol0)</b>	Intensidad de Dolor	Intensidad del dolor tomada inmediatamente al término de la cirugía.	Continua	Escala NRS 0-100mm
<b>dol1-dol8</b>	Intensidad de Dolor	Intensidad del dolor tomada cada hora posterior al término de la cirugía.	Continua	Escala NRS 0-100mm
<b>Tremed</b>	Tiempo para la medicación	Tiempo transcurrido hasta una nueva toma de analgésico.	Continua	Minutos
<b>Event</b>	Nueva toma de Dextetoprofeno dentro del periodo de 8 horas postoperatorias.	Tiempo hasta la nueva toma analgésica.	Continua.	Minutos.
<b>dolRemed</b>	Dolor	Intensidad de dolor en el momento de la segunda toma analgésica.	Continua	Escala NRS 0-100mm
<b>ConsTot</b>	Consumo total de tabletas	Total de tabletas en 72 horas	Continua	Numero de tabletas.

## CÁLCULO DE TAMAÑO MUESTRAL

Se realizó el cálculo del tamaño muestral basado en el modelo matemático empleando un modelo de regresión lineal múltiple de Peduzzi et al.(49), también incluidos los objetivos secundarios, el cual propone un mínimo de 10 a 20 repeticiones por cada grado de libertad de las variables explicativas.

Modelo:

Calculando de 10 a 20 repeticiones mínimo por cada grado de libertad.

Intensidad de dolor~Grupo+Sex+dolBasal+tQX n=40-80

Por lo cual calculamos una muestra n=60 pacientes (30 por grupo).

Se calculó también mediante la siguiente fórmula basado en Cohen(50):

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Donde:

n= es el número de pacientes requerido para cada grupo. n= 21 y ajustada a pérdidas del 16% n=25.

Z $\alpha$ = valor de distribución Z del riesgo del error tipo I a 95%

Z $\beta$ = valor de distribución Z del riesgo del error tipo II a 80%

S<sup>2</sup>= Variabilidad cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia. Valor de 17.2mm(51)

d= Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (datos cuantitativos) de acuerdo a la revisión(10) y basado en los resultados de Bagan José (51) una diferencia de 30% equivale a 14.95 mm.



## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Estadística descriptiva.
- Análisis Bivariado.
- Análisis de Medidas repetidas con Modelos mixtos.
- Análisis Kaplan-Meier.

## PLAN DE TRABAJO

### Visita de selección.

Mediante un formato en el cual se especificaron los criterios de inclusión y exclusión, se realizó la selección de los pacientes. En esta misma visita se llenará también el formulario de datos demográficos, estado del paciente, padecimiento actual, historia clínica, exploración física, estudios radiográfico y diagnóstico. [Ver anexo 3.](#)

Posteriormente los pacientes fueron distribuidos en dos grupos de participantes de forma aleatoria, Grupo 1 y 2:

### Fármacos experimentales

Una vez determinado el paciente al grupo de forma aleatoria, se administró el fármaco como corresponde a continuación.

GRUPO Pre = **Grupo 1**

Se administró Dexketoprofeno Trometamol 25mg, vía oral, 30 minutos antes del inicio de la cirugía y se administró inmediatamente al término de la misma placebo.

GRUPO Post = **Grupo 2**

Se administró placebo 30 minutos antes del inicio de la cirugía, se administró inmediatamente al término de la misma Dexketoprofeno Trometamol 25mg vía oral.

### **Procedimiento quirúrgico**

Todas las cirugías se realizaron por el mismo cirujano, para lograr el efecto anestésico local se realizó previa asepsia y antisepsia un Bloqueo del Nervio Alveolar Inferior con refuerzo del Nervio Lingual y Bucal Largo usando 2 cartuchos de Lidocaína con Epinefrina al 2% con una concentración de 1:100 mil.

Una vez conseguido el efecto anestésico comenzó la cirugía, tomando como inicio la incisión; se realizó un colgajo de espesor total mucoperióstico, triangular con liberatriz a nivel del segundo molar mandibular, posteriormente se realizó la extracción del tercer molar y se procedió a reposicionar el colgajo y suturarlo usando sutura seda negra 3-0, con esto se da por terminado el procedimiento quirúrgico.

En todos los casos se registró la duración de la cirugía (desde la incisión hasta la sutura final) [ver anexo 4](#).

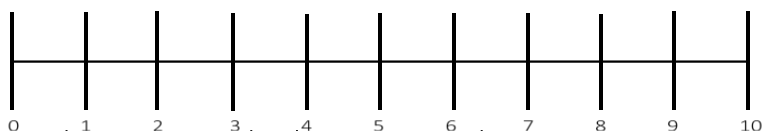
### **Medición de las variables**

#### **Intensidad de dolor**

Para los dos grupos, se midió la distancia en mm desde el punto 0 hasta el punto que marque el paciente a la derecha; en el entendido que ese punto representa la intensidad del dolor mediante la escala NRS, se registraron los valores en la escala NRS de cada paciente, comenzando después de la cirugía cada hora, hasta pasadas 8 horas (8-NRS), a las 24 horas, 48 y finalmente a las 72 horas del acto quirúrgico.

Basal (0 – NRS)

8 horas (8 – NRS)



### **Tiempo para la remedicación**

Posteriormente se registró el tiempo en minutos en el que el paciente solicite la remedicación con Dexketoprofeno, indicando, nuevamente la intensidad de dolor.

### **Total de tabletas consumidas**

Después el paciente registró a las 72 horas postoperatorias, contabilizando el número de tabletas que consumió en ese periodo, en el entendido que la dosificación será de 25mg de dexketoprofeno cada 8 horas, sin exceder los 75mg cada 24 horas, hasta que el paciente considere necesario.

A las 72 horas se citó al paciente para su valoración, se evaluó la zona operatoria inspeccionando signos y síntomas de infección, también se interrogó la presencia de efectos adversos, así como se solicitó al paciente el cuadernillo de registro de datos, y con ello se concluye su participación en el estudio.

Posteriormente se citó a los pacientes pasados 7 días de evolución postoperatoria para retiro de puntos de sutura, evaluación de la zona operatoria y evaluación del estado de salud general, así como todos los efectos adversos presentados en esos días, con ello se concluye su atención por el procedimiento quirúrgico y se dará de alta.

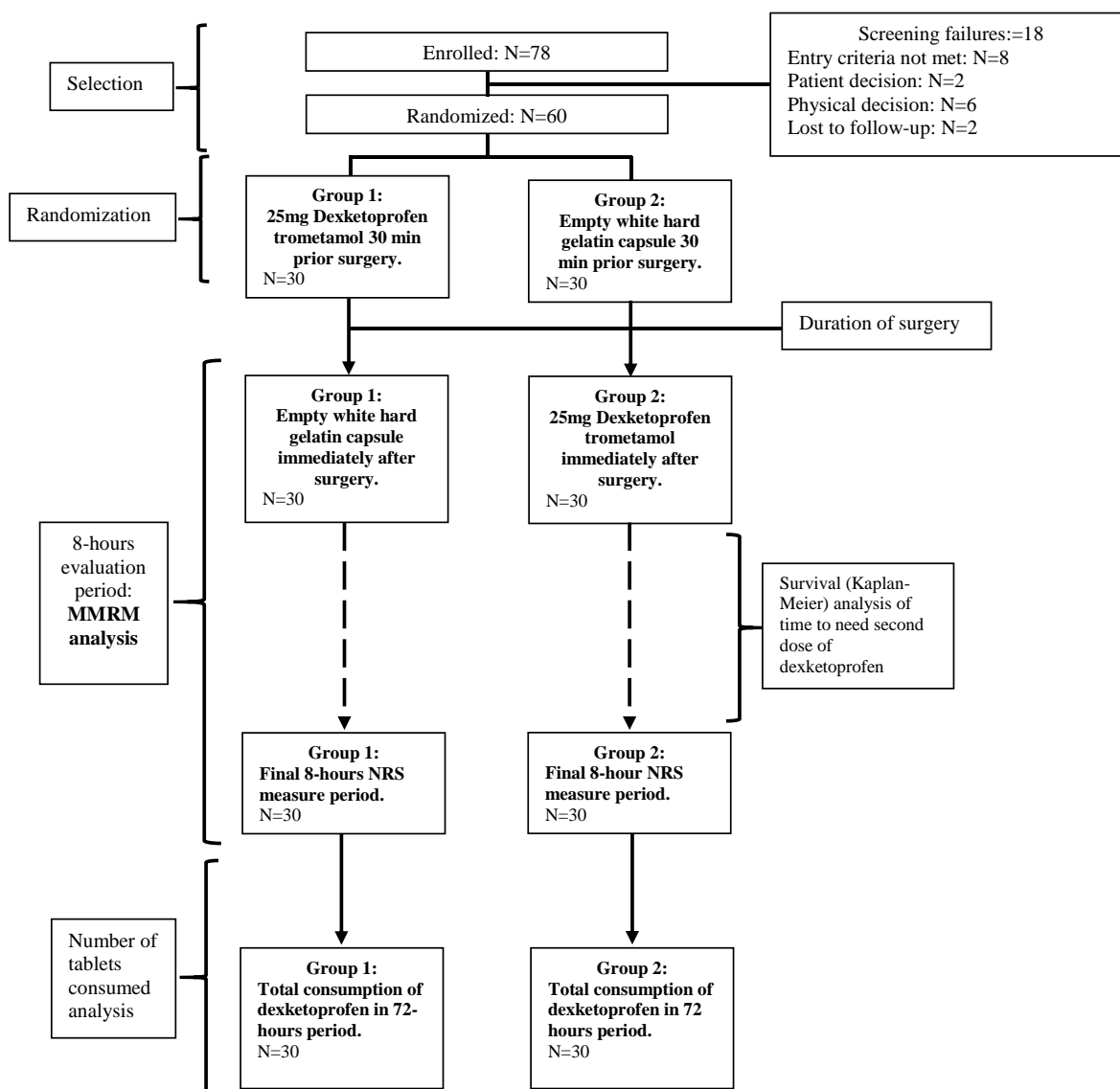


Ilustración 2 Esquema de plan de trabajo y diagrama de distribución de pacientes.

## RECURSOS

Fueron solventados por el investigador principal y recursos financieros para investigación (Conacyt) otorgados al director de tesis, los fármacos utilizados (dexketoprofeno trometamol y placebo), así como las cápsulas de gelatina dura fueron donadas por los laboratorios **STEIN**® Costa Rica, los cuales no tienen ninguna influencia en el diseño. No existe conflicto de interés por ningún miembro del equipo de trabajo de este protocolo.

## ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Estomatología de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí [ver anexo 6](#)).

Las maniobras quirúrgicas que se utilizarán se consideran de riesgo menor, puesto que se siguen los protocolos convencionales sin modificación; por lo que no trasgreden las normas de la Conferencia de Helsinki de 1964 y hasta la enmendada en la 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brasil, Octubre 2013.

Se obtuvo el consentimiento de los pacientes a través de un documento en donde se especifica el objetivo del estudio, los métodos y las técnicas utilizadas ([ver anexo 5](#)), donde de forma clara y en extenso se indica, que el que participen o no es voluntario y no influirá en el manejo de su enfermedad. Posteriormente, se les pedirá que lean el consentimiento informado y una vez que hayan resuelto cualquier duda al respecto se les pedirá que firmen el documento.

Este estudio se debe apegar a lo que se considera y concierne a la Ley General de Salud de México en cuyo Título Quinto Capítulo único, investigación para la salud Artículo 100, referente a la investigación en seres humanos, en los apartados III y IV, se señala que “podrá efectuarse solo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación” y que “se deberá contar con el consentimiento por escrito”.

Lo anterior coincide con lo dispuesto en la Ley de Salud del Estado de San Luis Potosí, en el artículo 84, fracciones III “Podrá efectuarse solo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos, ni daños innecesarios al sujeto en experimentación”.

La carta de consentimiento informado fue diseñada conforme a los lineamientos establecidos en la siguiente normatividad:

1. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
2. Código Civil Mexicano. Obligaciones en general sobre el consentimiento informado Artículos 1803 y 1812.

## RESULTADOS

### Estadística Inicial descriptiva ([ver anexo 10](#)).

Todo el Análisis fue realizado con el Programa R 3.2.0 (47), utilizando los paquetes BBconRR, car, ggplot2, nlme, reshape, con nivel de confianza de 95%.

En la tabla siguiente se realiza un análisis de las siguientes variables (Dolor Basal, Edad, IMC, Tiempo Quirúrgico, Sexo y Clasificación quirúrgica de los terceros molares), utilizando t de Student como estadística de prueba para las variables numéricas y Ji-cuadrada para las variables categóricas, esto con el fin de determinar si los grupos presentan características similares es decir homogeneidad, los requisitos de normalidad fueron evaluados mediante qqplot en caso de evidencia de una distribución diferente de la normal, los datos se evaluarán mediante suma de rangos de Wilcoxon.

<b>Tabla 3 Características Basales</b>				
Variable N=60	Total (media $\pm$ sd)	Min Max	Grupo 1= Pre Grupo 2= Post (media $\pm$ sd)	Valor p. (t-test*) (Wilcoxon**)
Dolor Basal (mm)	10.883	0 70	11.13 $\pm$ 18.91 10.63 $\pm$ 12.57	0.2**
Edad (años)	23.35 $\pm$ 3.26	18 29	23.27 $\pm$ 3.07 23.43 $\pm$ 3.50	0.8*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.19 $\pm$ 3.78	17 36	24.00 $\pm$ 4.20 24.38 $\pm$ 3.35	0.7*
Tiempo Quirúrgico (min)	18.63 $\pm$ 5.44	7 29	18.93 $\pm$ 5.36 18.33 $\pm$ 5.60	0.7*

Variable N=60	Total Conteo (porcentaje)	Grupos (porcentaje)		Valor p. (Ji-cuadrada)
		Pre = 1	Post = 2	
Sexo				
Femenino	41 (68.3%)	51.2%	47.4%	0.8
Masculino	19 (31.7%)	48.8%	52.6%	
Clasificación				
Simple	26 (43.3%)	42.3%	57.7%	0.3
Compleja	34 (56.7%)	55.9%	44.1%	

Se reclutaron un total de 60 pacientes divididos de forma aleatoria en dos grupos de 30 (1=Preoperatorio, 2=Postoperatorio) con un mínimo de 18 años y un máximo de 29, con una media de 23 años, se recluto un total de 41 mujeres y 19 hombres, del total de cirugías, de acuerdo a la clasificación utilizada se realizaron 26 cirugías simples y 34 complejas, el tiempo de duración de las cirugías desde la incisión hasta la sutura fue de 7 minutos como mínimo y 29 minutos como máximo con una media de 19 minutos.

De acuerdo a las pruebas anteriores se determinó que los grupos experimentales son homogéneos.

### **Estadística Inferencial.**

Para el análisis de la variable del consumo total de analgésicos en el periodo de 72 horas, se realizó un análisis bivariado mediante una prueba de Suma de Rangos de Wilcoxon con un valor de  $p=0.5$ , por lo tanto no existe diferencia significativa entre los grupos experimentales. **Tabla 4.**

Para el análisis del periodo comprendido desde el término de la cirugía hasta las 8 horas posteriores al acto quirúrgico, se decidió realizar un análisis exploratorio de Modelos Mixtos con Medidas repetidas basando el análisis en J. Pinheiro, D. Bates (52), el modelo inicial fue:

## Dol~Group+Basal+Time+Ed+Imc+Sex+Tqx+Group:Time

Incluimos como componente fijo a las variables: **Grupo** (toma pre y postoperatoria), el valor **basal**, **Time** (1,2,3...8 horas), **Edad**, **Imc**, **Sexo** y **duración de la cirugía** así como la interacción **Grupo x Tiempo**.

Y como componente aleatorio fue el paciente con pendientes aleatorias e intercepto aleatorio, se determinó una estructura de varianza como **varExp** quedando de la siguiente manera:

```
random=~Time|Px,weights=varExp(form=~fitted(.))
```

El modelo inicial se comparó contra un modelo nulo resultando con significancia  $p < 0.05$ , se analizó para relaciones curvilineales del componente fijo, y se determinó **Basal** como termino cuadrático.

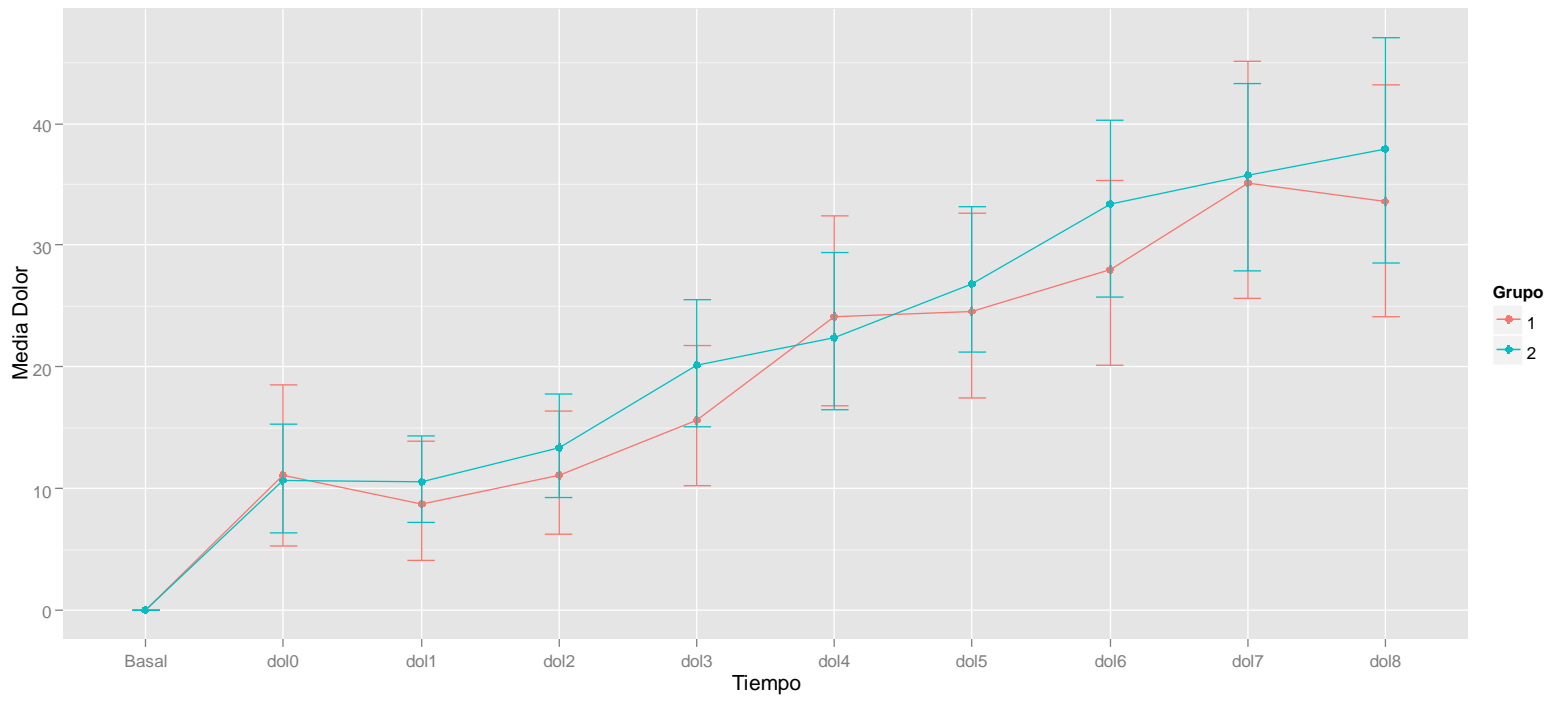
Mediante pruebas de verosimilitud se determinó el modelo con mayor parsimonia resultado nuestra variable de interés no significativa **Grupo** con  $p = 0.41$  por lo tanto no existe diferencia significativa en la intensidad del dolor a través de las 8 horas postoperatorias en la administración preoperatoria comparada con la administración postoperatoria.

El modelo final fue:

```
Dol~Basal+Time,random=~Time|Px,method="REML",weights=varExp(form=~fitted(.))
```

Por lo tanto el Dolor es explicado por el valor **Basal** el cual indica que por cada unidad que aumenta basal el dolor aumenta 0.498 unidades y el **tiempo** transcurrido por cada hora, el dolor aumenta en 4.08 unidades, con un valor de **pseudoR2** de 0.7506. La siguiente grafica muestra el cambio en el dolor a través del tiempo entre los grupos experimentales.



**Figura 1: Grafico de Interacción Dolor vs Tiempo**

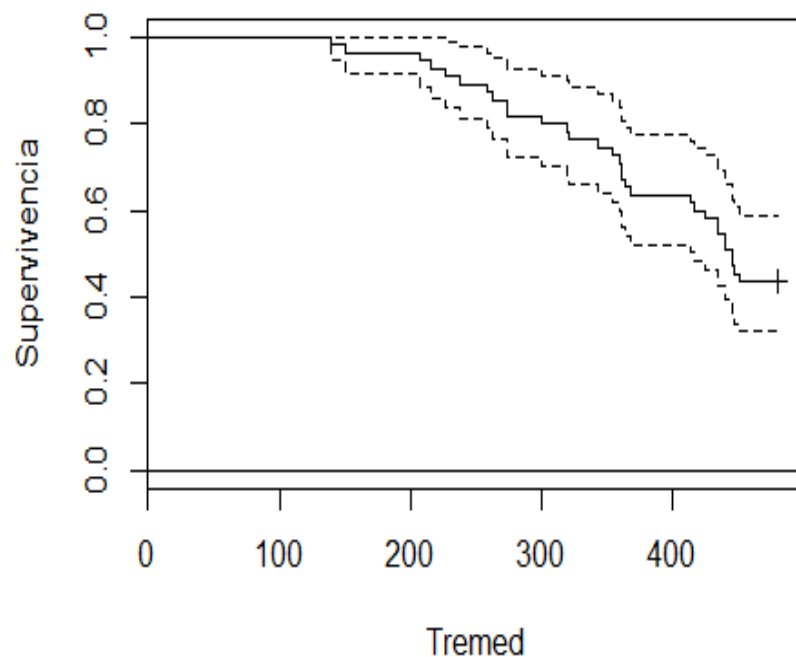
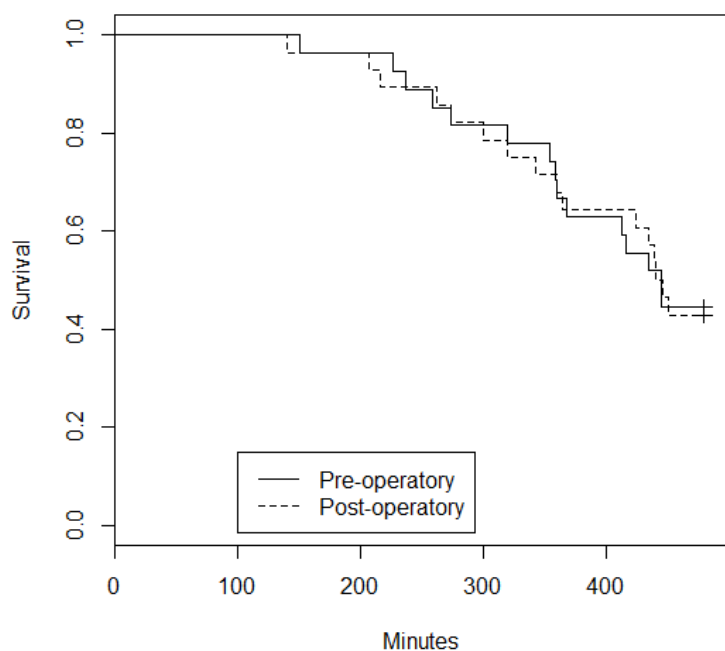
En la **Tabla 4** podemos observar las estadísticas totales y por grupo experimental de la intensidad de dolor durante los periodos de evaluación, así como la diferencia observada a cada periodo.

<b>Tabla 4.</b>							
<b>Medidas de Eficacia Analgésica</b>							
Periodo de Evaluación/ Variable	TOTAL N=60	Pre-operatorio GROUP 1. N=30		Post-operatorio GROUP 2. N=30		Diferencia de Medias Estandarizadas	Valor de P
	Mean (SD)	Mean (SD)	Median (IQR)	Mean (SD)	Median (IQR)	[IC 95%]	
<sup>a</sup> Basal NRS (mm)	10.88 (15.92)	11.13 (18.91)	0 (14.5)	10.63 (12.57)	5 (15)	0.03 [ -0.49 , 0.55 ]	<sup>b</sup> 0.2
1 Hora NRS (mm)	9.67 (12.41)	8.77 (14.33)	1 (13.75)	10.56 (10.32)	8 (11.75)	0.14 [ -0.37 , 0.66 ]	<sup>b</sup> 0.06
2 Horas NRS (mm)	12.22 (13.46)	11.10 (15.20)	5 (15.75)	13.33 (11.62)	10 (15)	0.16 [ -0.35 , 0.68 ]	<sup>b</sup> 0.1
3 Horas NRS (mm)	17.83 (16.05)	15.57 (17.33)	7.5 (27.5)	20.10 (14.61)	17 (19)	0.28 [ -0.24 , 0.8 ]	<sup>b</sup> 0.08
4 Horas NRS (mm)	23.3 (19.94)	24.17 (22.09)	17.5 (35.25)	22.43 (17.88)	20 (21)	0.09 [ -0.43 , 0.6 ]	<sup>b</sup> 1
5 Horas NRS (mm)	25.67 (19.54)	24.57 (21.77)	19.5 (31.5)	26.77 (17.33)	24 (27.5)	0.09 [ -0.43 , 0.61 ]	<sup>b</sup> 0.3
6 Horas NRS (mm)	30.72 (25.26)	28.03 (21.94)	30 (35.25)	33.40 (19.87)	35 (32.25)	0.26 [ -0.26 , 0.78 ]	<sup>b</sup> 0.3
7 Horas NRS (mm)	35.42 (25.26)	35.13 (28.35)	40 (44.5)	35.70 (22.22)	40 (40.5)	0.02 [ -0.49 , 0.54 ]	<sup>b</sup> 0.8

8 Horas NRS (mm)	35.78 (26.66)	33.63 (28.12)	27.5 (49)	37.90 (25.41)	37 (49)	0.16 [ -0.36 , 0.68 ]	<sup>b</sup> 0.5
Consumo total de tabletas en 72 horas (número de tabletas)	4.767 (2.878)	4.533 (2.945)	4 (4.75)	5.00 (2.841)	5 (3.75)	0.16 [ -0.36 , 0.68 ]	<sup>b</sup> 0.5
Tiempo hasta la segunda toma (minutes)	411.917 (228.971)	396.0 (227.537)	425 (208)	427.83 (233.166)	439.5(17 5.25)	0.14 [ -0.38 , 0.66 ]	<sup>c</sup> 0.95
N, número de pacientes con datos disponibles.							
<sup>a</sup> Medida Basal (inmediatamente al término de la cirugía)							
<sup>b</sup> Sum Ranks Wilcoxon Statistic test							
<sup>c</sup> Survival Kaplan-Meier analysis (chi-square)							

Para el análisis del tiempo hasta que se requirió tomar una segunda dosis de dexketoprofeno, se decidió realizar un análisis de supervivencia utilizando **Kaplan-Meier**, cuya mediana del tiempo hasta una nueva toma analgésica fue para el grupo administración preoperatoria 425 minutos y para la administración postoperatoria fue de 439 minutos con  $\chi^2(1)=0$  con  $p=0.95$ .

**Figura 2: Gráfico Kaplan-Meier**



## DISCUSIÓN

El presente trabajo comparó la eficacia de la administración preoperatoria y posoperatoria del dexketoprofeno trometamol en un modelo de impactación dental. El modelo de dolor de impactación dental ofrece ventajas en comparación con otros tales como un mayor control de variables y su fácil implementación(1,53). La cirugía de tercer molar provoca una respuesta periférica proporcional al daño provocado. Donde sustancias químicas y enzimas son liberadas por los tejidos dañados, incrementando la transducción del estímulo doloroso; incluidas prostanoïdes, kininas, histaminas, serotonina entre otra. Estos mediadores son sintetizados y liberados con rapidez después del daño al tejido y aparecen en concentraciones significativas después del trauma(29).

La administración preoperatoria de un analgésico ayuda a prevenir la respuesta antinociceptiva de las aferencias sensitivas, disminuyendo la amplificación y cronicidad del dolor en el postoperatorio(54). Estudios anteriores no odontológicos apoyan el efecto preoperatorio del dexketoprofeno trometamol. Sagiroglu comparó la eficacia de la administración preoperatoria de dexketoprofeno vs lornoxicam en pacientes sometidos a mediastinoscopia, concluyendo que el dexketoprofeno presenta una mayor potencia analgésica y lleva a un menor consumo de medicamentos opioides que el lornoxicam(40). Kara et al, compararon la eficacia de dexketoprofeno trometamol preoperatorio vs placebo en pacientes sometidos a cirugía estética, concluyendo que el dolor y el consumo de tramadol mediante PCA fue menor en el grupo de dexketoprofeno (41). En otro estudio Kesimci et al, evaluaron la eficacia de la administración preoperatoria de dexketoprofeno comparado contra paracetamol y placebo en pacientes sometidos a cirugía lumbar; concluyendo que el dexketoprofeno reduce en un 35% el consumo de morfina comparado contra placebo; y que el paracetamol no disminuyó el consumo de opioides(42). Atalay et al, evaluaron el uso de fentanil PCA bajo el esquema de analgesia preventiva de dexketoprofeno trometamol en pacientes sometidos a histerectomía abdominal comparado contra placebo; donde se concluyó que el

dexketoprofeno disminuye en un 40% el consumo de fentanil, y por consiguiente la incidencia de efectos adversos(43).

La administración preoperatoria de dexketoprofeno en el modelo de cirugía de tercer molar también ha sido analizado. Çağiran et al. Compararon la eficacia de la administración preoperatoria intravenosa de dexketoprofeno contra placebo, donde encontraron mayor efectividad del medicamento. Sin embargo, no concluyen si la administración preoperatoria es más eficaz que la administración postoperatoria del mismo fármaco(45). Eroglu et al. evaluaron la eficacia de la administración preoperatoria de dexketoprofeno vs paracetamol, encontrando que el dexketoprofeno provee una mejor analgesia (46), concordando con lo reportado anteriormente por Kesimci et al(42). Ambos estudios coinciden en la superioridad analgésica del dexketoprofeno en comparación con el paracetamol.

Sin embargo, existe un sesgo importante que impide comparar estos resultados con los nuestros, o que incluso cuestionan dichos hallazgos. Por su diseño, los estudios anteriores no son capaces de demostrar si el efecto analgésico fue producto exclusivamente de la administración preoperatoria o del esquema analgésico utilizado. Por lo tanto, al comparar la administración del mismo fármaco de forma preoperatoria y postoperatoria ofrece una alternativa para conocer el verdadero efecto, evitando un posible sesgo en la percepción subjetiva del dolor en el manejo del paciente(25).

Concordando con reportes previos, los resultados demuestran que la administración preoperatoria de dexketoprofeno es efectiva para el control postoperatorio del dolor en cirugía del tercer molar, donde según a la escala NRS el máximo nivel de dolor global registrado fue de 35mm a las 8 horas posoperatorias, considerado como dolor leve. Sin embargo no existió una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos experimentales. Estos resultados son consistentes con los reportados por Ozer et al. Donde empleando un protocolo similar en pacientes de septorinoplastia se comparó el dexketoprofeno trometamol intraveonso preoperatorio y posoperatorio; demostrando una diferencia estadísticamente

significativa contra placebo, pero sin detectar una diferencia entre los grupos de dexketoprofeno (44).

Adicionalmente, el tiempo en el cual los pacientes requerían una nueva dosis de dexketoprofeno trometamol en las primeras 8 horas postoperatorias fue evaluado, con el objetivo de determinar el intervalo de tiempo entre tomas. El promedio de tiempo para la segunda toma analgésica fue de 6.86 horas, sin diferencia significativa entre los grupos experimentales. Existe poca información sobre el periodo de duración del efecto, o el tiempo para requerir una nueva toma analgésica. Barden et al reportaron un tiempo estimado de medicación de rescate para el dexketoprofeno de entre 6 a 8 horas, sin embargo los datos encontrados en su revisión son insuficientes para poder determinar el tiempo de acción del dexketoprofeno en cirugía de tercer molar (55).

Finalmente no se reportaron efectos adversos gastrointestinales o del sistema nervioso central dentro del periodo de 7 días postoperatorios, lo que demuestra buena tolerancia y buen perfil de seguridad del dexketoprofeno. Moore et al, reportaron una incidencia del 2% de pacientes que presentaron efectos adversos moderados, sin reportes de efectos adversos graves (ej. hemorragia gastrointestinal, infarto al miocardio o muerte) ninguno de los artículos incluidos en su revisión (56).

En definitiva el tiempo de administración no debe ser el único factor a considerar dentro del protocolo de analgesia preoperatoria. El tratamiento preventivo debe proporcionar analgesia durante el período de estimulación nociva (tiempo quirúrgico), periodo de reacciones inflamatorias al tejido dañado después de la cirugía (fase secundaria de la lesión) y hasta que los gatillos periféricos han disminuido como resultado de la cicatrización normal.(54,57). Lo anterior se incluye dentro de una terapéutica denominada analgesia preventiva, la cual involucra otros mecanismos adyacentes al tiempo de medicación del fármaco(58).

La efectividad del dexketoprofeno queda demostrada en estudios anteriores, presenta múltiples beneficios para el manejo de dolor postoperatorio, por lo tanto resulta complicado superar sus ventajas mediante un cambio en la terapéutica, a

pesar de ello la intensidad del dolor fue menor en el grupo de administración preoperatoria, el hecho de no presentar una diferencia significativa se debe en parte a la gran variabilidad en la percepción del dolor en los pacientes. Estos resultados sugieren un beneficio clínico debido al reporte de menor dolor por parte de los pacientes en el grupo preoperatorio; por lo tanto nuestra recomendación terapéutica, es el uso preoperatorio de dexketoprofeno trometamol, seguido de una nueva toma pasadas 6 horas del término de la cirugía, y dosis programadas cada 6 a 8 horas por 72 horas, para el manejo del dolor postoperatorio en cirugía de tercer molar.

## **CONCLUSIÓN**

La administración preoperatoria de dexketoprofeno trometamol es una opción razonable para el manejo de dolor postoperatorio en cirugía de tercer molar. Adicionalmente la administración preoperatoria, mantuvo un menor score de dolor durante el periodo de observación.

## REFERENCIAS

1. Cooper SA, Desjardins PJ. The value of the dental impaction pain model in drug development. *Methods Mol Biol.* 2010 Jan;617:175–90.
2. Marciani RD. Third molar removal: an overview of indications, imaging, evaluation, and assessment of risk. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2007 Feb;19(1):1–13, v.
3. Seymour RA, Meechan JG, Blair GS. An investigation into post-operative pain after third molar surgery under local analgesia. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1985 Dec;23(6):410–8.
4. Pozos AJ, Martínez R, Aguirre P, Pérez J. Tramadol administered in a combination of routes for reducing pain after removal of an impacted mandibular third molar. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Aug;65(8):1633–9.
5. Pozos A de J, Martínez R, Aguirre P, Pérez J. Pre-emptive analgesic effect of tramadol after mandibular third molar extraction: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Jul;65(7):1315–20.
6. Pérez J, Pozos A de J, Martínez R, Torres I, Aguilera G, Gómez M. Eficacia analgésica de la combinación de clonixinato de lisina y diclofenaco versus ibuprofeno o ketorolaco después de la extracción del tercer molar mandibular impactado. Estudio piloto. *Rev ADM.* 2013;70(3):126–33.
7. Isiordia M, Pozos A de J, Martínez R, Herrera J, Pérez J. Preemptive analgesic effectiveness of oral ketorolac plus local tramadol after impacted mandibular third molar surgery. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal.* 2011;16(6):e776–80.
8. Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP. *Bonica's Management of Pain.* 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, Wolter Kluwer busines; 2010. 1661 p.
9. Paeile JC, Bilbeny LN. *EL DOLOR de lo molecular a lo clínico.* Tercera Ed. Santiago, Buenos Aires: Mediterraneo; 2005. 702 p.



10. Williamson A, Hoggart B. Pain : a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin nursing*. 2005;14(7):798–804.
11. Brunton LL, Lazo JS. Goodman & Gilman las bases farmacológicas de la terapéutica. 12a Edició. Mexico: McGraw-Hill Interamericana; 2012.
12. Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Wiffen PJ, Moore R a. Relative efficacy of oral analgesics after third molar extraction. *Br Dent J*. 2004 Oct 9;197(7):407–11; discussion 397.
13. Pozos A de J, Aguirre P, Perez J. Manejo clínico-farmacológico del dolor dental. *Rev ADM*. 2008;LXV(1):36–43.
14. Gajraj NM, Joshi GP. Role of cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management. *Anesthesiol Clin North America*. 2005 Mar;23(1):49–72.
15. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron J a, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2013 Aug 31;382(9894):769–79.
16. Hawkey CJ. COX-1 and COX-2 inhibitors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001 Oct;15(5):801–20.
17. Jin F, Chung F. Multimodal analgesia for postoperative pain control. *J Clin Anesth*. 2001 Nov;13(7):524–39.
18. Bujedo BM, Bizueta IT, Santos SG, Garde RA. Estrategias para el abordaje multimodal del dolor y de la recuperación postoperatoria. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2007;29–40.
19. Rodríguez MJB, Arbós RMA, Amaro SR. Dexketoprofen trometamol: clinical evidence supporting its role as a painkiller. *Expert Rev Neurother*. 2008 Nov;8(11):1625–40.
20. Veys EM. 20 years' experience with ketoprofen. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1991 Jan;90:Suppl 1–44.
21. Mauleón D, Artigas R, García ML, Carganico G. Preclinical and clinical

- development of dexketoprofen. *Drugs*. 1996 Jan;52 Suppl 5:24–45; discussion 45–6.
22. Barbanoj MJ, Antonijuan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet*. 2001 Jan;40(4):245–62.
  23. Burke D, Bannister J. Dexketoprofen trometamol in post-operative pain management. *Acute Pain*. 2003 Nov;5(2):57–62.
  24. Sweetman BJ. Development and use of the quick acting chiral NSAID dexketoprofen trometamol (keral). *Acute Pain*. 2003 Mar;4(3-4):109–15.
  25. Katz J, Clarke H, Seltzer Z. Review article: Preventive analgesia: quo vadimus? *Anesth Analg*. 2011 Nov;113(5):1242–53.
  26. Kissin I. Preemptive Analgesia. *Anesthesiology*. 2000;93(4):1138–43.
  27. Savage MG, Henry M a. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory agents: Review of the literature. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2004 Aug;98(2):146–52.
  28. Joshi GP, Ogunnaike BO. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiol Clin North America*. 2005 Mar;23(1):21–36.
  29. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anaesth*. 2001 Nov;48(10):1000–10.
  30. Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology*. 2002 Mar;96(3):725–41.
  31. Dahl JB, Møiniche S. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull*. 2004 Jan;71:13–27.
  32. Brennan TJ, Kehlet H. Preventive analgesia to reduce wound hyperalgesia and persistent postsurgical pain: not an easy path. *Anesthesiology*. 2005 Oct;103(4):681–3.
  33. Kissin I. Preemptive analgesia at the crossroad. *Anesth Analg*. 2005

Mar;100(3):754–6.

34. Yamaguchi A, Sano K. Effectiveness of preemptive analgesia on postoperative pain following third molar surgery: Review of literatures. *Jpn Dent Sci Rev. Japanese Association for Dental Science*; 2013 Nov;49(4):131–8.
35. Kehlet H. Effect of postoperative pain treatment on outcome-current status and future strategies. *Langenbecks Arch Surg*. 2004 Aug;389(4):244–9.
36. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006 May 13;367(9522):1618–25.
37. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg*. 2002 Jun;183(6):630–41.
38. Sáez VP. Review: effect of preventive analgesia on postoperative pain. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2012 Jan;59(1):43–50.
39. Vadivelu N, Mitra S, Schermer E, Kodumudi V, Kaye AD, Urman RD. Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. *Local Reg Anesth*. 2014 Jan;7:17–22.
40. Sagiroglu G. Comparing Early Postoperative Period Analgesic Effect of Dexketoprofene Trometamol and Lornoxicam in Mediastinoscopy Cases. *Eurasian J Med*. 2011 Apr 1;43(1):23–6.
41. Kara I, Tuncer S, Erol A, Reisli R. The effects of Preemptive Dexketoprofen use on postoperative pain relief and tramadol consumption. *Ağrı - J Turkish Soc Algol*. 2011;23(1):18–21.
42. Kesimci E, Gümüs T, Kanbak O. Comparison of efficacy of dexketoprofen versus paracetamol on postoperative pain and morphine consumption in laminectomy patients. *J Turkish Soc Algol*. 2011;23(October):153–9.
43. Atalay C, Dogan N, Kizilkaya M. The Effect of Preemptive Intravenous Dexketoprofen Trometamol on Quality of Patient-Controlled Analgesia After Abdominal Hysterectomy. *J Clin Anal Med*. 2012 Apr 1;3(2):134–7.

44. Ozer AB, Erhan OL, Keles E, Demirel I, Bestas A, Gunduz G. Comparison of the effects of preoperative and intraoperative intravenous application of dexketoprofen on postoperative analgesia in septorhinoplasty patients: randomised double blind clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Nov;16(13):1828–33.
45. ÇAĞIRAN E, EYİĞÖR C, SEZER B. Preemptive analgesic efficacy of dexketoprofen trometamol on impacted third molar surgery. *J Turkish Soc Algol.* 2014;26(January):29–33.
46. Eroglu C-N, Durmus E, Kiresi D. Effect of Low-Dose Dexketoprofen Trometamol and Paracetamol on Postoperative Complications after Impacted Third Molar Surgery on Healthy Volunteers: A Pilot Study. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal.* 2014;
47. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria.: R. Foundation for Statistical Computing.; 2014.
48. Fox J. The R Commander: A Basic Statistics Graphical User Interface to R. *J Stat Softw.* *Journal of Statistical Software*; 2005;14(9):1–42.
49. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein a R. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996 Dec;49(12):1373–9.
50. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* Second Edi. New York, New York: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, Hillsdale, New Jersey; 1988. 567 p.
51. Bagan JV, Lopez SJ, Valencia E, Santamaria J, Eguidazu I, Horas M, et al. Clinical Comparison of Dexketoprofen Trometamol and Dipyrone in Postoperative Dental Pain. *J Clin Pharmacol.* 1998;38(12):55S – 64S.
52. Pinheiro JC, Bates DM. *Mixed effects models in S and S-Plus.* Springer VerlagNewYork. 2000. 528 p.
53. Moore RA, Gay-escoda C, Figueiredo R, Tóth-bagi Z, Dietrich T, Milleri S, et al. Dexketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation

- of empirical theory of combination analgesics in acute pain. *J Headache Pain. The Journal of Headache and Pain*; 2015;16:1–13.
54. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. *Can J Anaesth = J Can d'anesthésie*. 2001 Dec;48(11):1091–101.
  55. Barden J, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD007355.
  56. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008 Jan;8:11.
  57. Perez-Urizar J, Martínez-Rider R, Torres-Roque I, Garrocho-Rangel A, Pozos-Guillen A. Analgesic efficacy of lysine clonixinate plus tramadol versus tramadol in multiple doses following impacted third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Mar;43(3):348–54.
  58. Dahl JB, Kehlet H. Preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011 Jun;24(3):331–8.
  59. Porta Á, Rabuñal M. DEXKETOPROFENO en dolor postoperatorio (informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del CHU Juan Canalejo). 2007.
  60. Valles J, Artigas R, Bertolotti M, Crea A, Muller F, Paredes I, et al. Single and repeated dose pharmacokinetics of dexketoprofen trometamol in young and elderly subjects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006 Jun;28 Suppl A:13–9.
  61. Jamali F, Mehvar R, Pasutto FM. Enantioselective aspects of drug action and disposition: therapeutic pitfalls. *J Pharm Sci*. 1989 Sep;78(9):695–715.
  62. Juodzbaly G, Daugela P. Mandibular Third Molar Impaction: Review of Literature and a Proposal of a Classification. *J oral Maxillofac Res*. 2013 Jan;4(2):e1.
  63. Rodríguez MD, Samper SB. *Cirugía bucal: Patología y Técnica*. Elsevier

España; 2005. 888 p.

64. Navarro Vila Carlos GMF. Cirugía oral. Madrid, España: Aran; 2004. 627 p.
65. Kalyankar TM, Kakade RB, Attar MS, Kamble a R. Simultaneous Spectrophotometric Estimation of Artesunate and Mefloquine. J Chem. 2013;03:1–5.
66. Woolf CJ, Chong M-S. Preemptive Analgesia-Treating Postoperative Pain by Preventing the Establishment of Central Sensitization. Anesth Analg. 1993;77(2):362–79.

## Anexos.

### 1. FICHA TÉCNICA DE DEXKETOPROFENO TROMETAMOL.

#### Farmacodinamia:

El dexketoprofeno trometamol es la sal de trometamina del ácido S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propiónico, un fármaco analgésico, antiinflamatorio y antipirético perteneciente a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) derivados del ácido propiónico. El mecanismo de acción de los AINEs se relaciona con la disminución de la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa. Además, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría tener efecto sobre otros mediadores de la inflamación como las quininas, ejerciendo una acción indirecta que se sumaría a su acción directa(59).

#### Farmacocinética:

Tras la administración intramuscular de dexketoprofeno trometamol, la concentración plasmática máxima (Cmax) se alcanza a los 20 minutos (rango: 10-45 min). Tras la administración oral en humanos del dexketoprofeno trometamol, la Cmax se alcanza a los 30 minutos (rango 15 a 60 min). Para dosis únicas de 25 y 50 mg, el área bajo la curva (AUC) ha mostrado ser proporcional a la dosis después de la administración intramuscular e intravenosa. La vida media de eliminación oscila entre 1 y 2.7 horas. El dexketoprofeno es metabolizado en el hígado En estudios farmacocinéticos realizados con dosis múltiples, se observó que la Cmax y el AUC tras la última administración intramuscular o intravenosa no difieren de la obtenida con una dosis única, lo que indica que no se produce acumulación del fármaco. Cuando se administra conjuntamente con alimentos, el AUC no se modifica, sin embargo la Cmax del dexketoprofeno trometamol se reduce y su velocidad de absorción se retrasa (incremento de Tmax).(59,60).

#### Metabolismo y Excreción.

Se une en un 99% a proteínas plasmáticas, y presenta un volumen de distribución medio < 0,25 L/Kg. El dexketoprofeno trometamol se metaboliza en el hígado. Las principales vías metabólicas implican al menos dos enzimas del citocromo P450. El dexketoprofeno trometamol tiene un número de metabolitos, derivados principalmente hidroxilo. En los seres humanos, la vía predominante de la excreción es renal (aproximadamente el 70-80% de la dosis en 12 h). Los metabolitos dexketoprofeno trometamol son rápida y completamente eliminados. Seguía de excreción renal, estando el valor de la vida media de eliminación comprendido entre 1 y 2,7 horas. En individuos ancianos sanos (edad ≥ 65 años), la exposición fue significativamente más elevada que en voluntarios jóvenes tras dosis única y dosis repetidas, administradas por vía oral (hasta un 55%), mientras que no hubo diferencias significativas en la Cmax ni en el Tmax. La semivida de eliminación se prolongó tras dosis única y dosis repetidas (hasta un 48%) y el aclaramiento total aparentemente se redujo(59,61).

#### Efectos Adversos:

Los acontecimientos adversos notificados como al menos posiblemente relacionados con la administración parenteral de dexketoprofeno trometamol en los ensayos clínicos fueron (Frecuentes: 1-10 %; Poco frecuentes: 0,1-1 %):

- Generales y alteraciones en el lugar de inyección: dolor en el lugar de inyección (frecuente); pirexia, fatiga, dolor, sensación de frío, reacciones en el lugar de inyección, incluyendo inflamación, hematoma o hemorragia (poco frecuentes).
- Sistema Nervioso: cefalea, mareo, somnolencia, visión borrosa (poco frecuentes).
- Gastrointestinal: náuseas, vómitos (frecuentes); dolor abdominal, dispepsia, diarrea, estreñimiento, hematemesis, sequedad de boca (poco frecuentes).
- Psiquiátricas: insomnio (poco frecuente).
- Piel y tejido subcutáneo: dermatitis, prurito, rash, sudoración incrementada (poco frecuentes).
- Sangre: anemia (poco frecuente).
- Vasculares: hipotensión, (poco frecuentes).

Las siguientes reacciones adversas podrían presentarse ya que se han observado para otros antiinflamatorios no esteroideos y pueden estar asociadas a los inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas: meningitis aséptica, la cual predominantemente podría ocurrir en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo, y reacciones hematológicas (púrpura, anemias aplásica y hemolítica, raramente agranulocitosis e hipoplasia medular)(59).



## 2. CLASIFICACIÓN DE TERCEROS MOLARES.

Table 1. Mandibular third molar impaction classification

Position of the mandibular third molar	Risk degree of presumptive intervention (score)			
	Conventional (0)	Simple (1)	Moderate (2)	Complicated (3)
<b>Mesiodistal position in relation to the second molar – M and the mandibular ramus – R</b>				
<b>Relation to the second molar - M</b>	Crown directed at or above the equator of the second molar	Crown directed below the equator to the coronal third of the second molar root	Crown/roots directed to the middle third of the second molar root	Crown/roots directed to the apical third of the second molar root
<b>Relation to the mandibular ramus – R</b>	Sufficient space in the dental arch	Partially impacted in the ramus	Completely impacted in the ramus	Completely impacted in the ramus in distoangular or horizontal position
<b>Apicocoronal position in relation to the alveolar crest – A and the mandibular canal – C (IAN injury risk)</b>				
<b>Relation to the adjacent alveolar crest (from the uppermost point of the tooth) - A</b>	Tooth is completely erupted	Partially impacted, but widest part of the crown (equator) is above the bone	Partially impacted, but widest part of the crown (equator) is below the bone	Completely encased in the bone
<b>Relation to the mandibular canal (from the lowermost point of the tooth) - C</b>	≥ 3 mm to the mandibular canal	Contacting or penetrating the mandibular canal, wall of the mandibular canal may be identified	Contacting or penetrating the mandibular canal, wall of the mandibular canal is unidentified	Roots surrounding the mandibular canal
<b>Buccolingual position in relation to mandibular lingual and buccal walls – B (LN injury risk)</b>				
<b>Relation to mandibular lingual and buccal walls – B</b>	Closer to buccal wall	In the middle between lingual and buccal walls	Closer to lingual wall	Closer to lingual wall, when the tooth is partially impacted or completely encased in the bone (A2 or A3)
<b>Spatial position - S</b>				
<b>Spatial position - S</b>	Vertical (90°)	Mesioangular ≤ 60°	Distoangular ≥ 120°	Horizontal (0°) or inverted (270°)

IAN = inferior alveolar nerve; LN = lingual nerve.

Categoría	Descripción
<b>Gintaras Juodzbalyis , Povilas Daugela, 2013(62)</b>	
<b>EXTRACCION CONVENCIONAL:</b>	Cuando todos los parámetros son igual a 0.
<b>SIMPLE:</b>	Cuando al menos un parámetro es igual a 1, y se determine extracción quirúrgica con coronectomía y/o sección radicular.
<b>MODERADA::</b>	Cuando al menos un parámetro es igual a 2 y se determine extracción quirúrgica con coronectomía y/o sección radicular.
<b>COMPLICADA:</b>	Cuando al menos un parámetro es igual a 3 y se determine extracción quirúrgica con coronectomía y/o sección radicular, el abordaje extraoral puede ser indicado.

### 3. FORMULARIOS DE INGRESO AL ESTUDIO.

~ 7 ~

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Iniciales del Investigador	Iniciales del paciente	No. De Paciente	Fecha de la visita (día/mes/año)

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

	SI	NO
Pacientes entre 15 y 35 años de edad en los cuales se indique extracción de tercer molar.		
Buen estado de salud general.		
Con un diagnóstico clínico y radiográfico de tercer molar mandibular que implique osteotomía y colgajo simple o moderada.		
Sin datos clínicos de infección en la zona operatoria.		
Consentimiento informado, leído, firmado y fechado por el paciente.		

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

	SI	NO
Pacientes alérgicos a cualquier principio activo presente en los fármacos usados en el estudio, incluidos antibióticos profilácticos y analgésicos de rescate.		
Pacientes consumidores de drogas de abuso.		
Pacientes que hubiesen tomado fármacos analgésicos antiinflamatorios 1 semana previa al acto quirúrgico.		

**DATOS DEMOGRÁFICOS.**

Fecha de nacimiento: Día <input type="text"/> Mes <input type="text"/> Año <input type="text"/>	Sexo: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	Estatura: <input type="text"/> cm	Peso: <input type="text"/> kg	IMC: <input type="text"/> Kg/m <sup>2</sup>
--	---	--------------------------------------	----------------------------------	--

**FECHA DE OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

Día \_\_\_\_\_ Mes \_\_\_\_\_ Año \_\_\_\_\_

~ 8 ~

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Iniciales del Investigador	Iniciales del paciente	No. De Paciente	Fecha de la visita (día/mes/año)

**HISTORIA CLÍNICA.**

	DETALLES: diagnóstico, fecha de inicio, tiempo de evolución, tratamiento actual.
Cardiovascular:	
Gastrointestinal:	
Hepático:	
Endocrino:	
Dentofacial:	
Hematológico:	
Inmunológico:	
Neurológico:	
Psiquiátrico:	
Respiratorio:	
Musculoesquelético:	
Dermatológico:	
Oncológico:	
Abuso de Drogas:	
Antecedentes quirúrgicos:	
Otros:	

**PADECIMIENTO ACTUAL.**

Diagnóstico principal: \_\_\_\_\_  
 Tratamientos previos (especificar medicamentos y dosis): \_\_\_\_\_

Nombre y Firma del Médico

Nombre y Firma del Paciente.

~ 9 ~

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Iniciales del Investigador	Iniciales del paciente	No. De Paciente	Fecha de la visita (día/mes/año)

**EXPLORACION FISICA.**

	Normal	Alterado	Detalles.
Inspección General:			
Cabeza:			
Oídos:			
Ojos:			
Nariz:			
Boca:			
Faringe:			
Cuello:			
Tórax:			
Abdomen:			
Musculoesquelético:			
Extremidades:			
Signos Vitales:			
Neurológico:			
Dentofacial:			
Otros:			

**DIAGNOSTICO CLINICO Y RADIOGRAFICO DE TERCER MOLAR.**

Clasificación de tercer molar:	Órgano dentario:
<input type="text"/>	<input type="text"/>

**FECHA Y HORA DE PROGRAMACION DE LA CIRUGIA.**

Fecha:	Hora:	Indicaciones:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

## 4. ESTANDARIZACIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA.

### 1. Anestesia.

Previa asepsia y antisepsia, se realiza bloqueo del Nervio dentario Inferior, N. lingual, y N. bucal, con aguja larga estéril, ya sea técnica directa o indirecta usando como máximo 2 cartuchos de Lidocaína/Epinefrina al 2% 1:100mil.

### 2. Incisión.

Se realizara una incisión utilizando una hoja de bisturí No. 15 estéril, comenzando en el borde anterior de la rama ascendente mandibular hasta el Angulo distovestibular del segundo molar y continuando por el surco gingival hasta la base de la papila mesial del mismo, con una descarga vestibular oblicua, que parte de la base de la papila mesial al segundo molar.

### 3. Levantamiento de colgajo.

Se levanta el colgajo mucoperióstico con un periostotómo hasta descubrir la cortical ósea y la corona, dicho colgajo debe ser lo suficientemente grande para permitir un acceso adecuado y una buena visibilidad del campo quirúrgico.

### 4. Osteotomía.

Antes de la extracción, se asegura de obtener una vía de salida sin obstáculos mecánicos, por lo que se realiza la osteotomía eliminando de esta manera el hueso que cubre la corona del tercer molar en las caras oclusal, distal y vestibular con una fresa estéril No. 702 quirúrgica de carburo y abundante irrigación.

### 5. Odontosección y Exodoncia.

Según la posición del tercer molar la técnica varía y exigirá odontosección o no, la cual consiste en dividir el tercer molar en los fragmentos necesarios para realizar la extracción propiamente dicha.

### 6. Tratamiento de la cavidad ósea.

Al llevar a cabo la remoción del tercer molar debe también eliminarse por completo el saco coronario y los restos epiteliales u óseos que se queden dentro del alveolo por medio de una cucharilla o legra y lavando con abundante solución fisiológica.

### 7. Reposición del colgajo y sutura.

Al finalizar la extracción se lleva a su lugar el colgajo realizado y se colocan los puntos de sutura (seda negra 3-0) necesarios para el cierre de la herida quirúrgica dando por terminado el acto quirúrgico.

(63,64)

## 5. CONSENTIMIENTO INFORMADO.



### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Con fundamento en el artículo 3o. fracciones I, II y VII, 13 apartado A fracciones I y IX, 34, 45 y 48 de la Ley General de Salud; 28 y 34 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 1o., 7o., 8o., 9o., 10o. fracciones I, II, III, IV y VI, 28, 29, 32, 37, 62 y 134 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de prestación de servicios de atención médica; 2o. apartado A fracción I, 8o. fracción V y 9o. fracción IV Bis del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico y con fundamento de la Ley General de Salud Título Quinto Capítulo Único.

Investigación para la Salud Artículo 102 y 103.

Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo Capítulo I. De los aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos.

Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Título del Estudio:	Eficacia analgésica de la administración preoperatoria vía oral de Dexketoprofeno Trometamol, en cirugía de tercer molar comparado contra la administración postoperatoria. ECCA
Nombre del Investigador Principal:	ME. Vicente Esparza Villalpando DR. Amaury de Jesús Pozos Guillen DR. Antonio Augusto Gordillo Moscoso DR. Daniel Chavarría Bolaños DR. Mario Albero Isiordia Espinoza DR. Ricardo Martínez Rider
Institución:	Facultad de Estomatología. UASLP
Teléfono de contacto:	Dr. Amaury Pozos Guillen <b>4444240817</b> ME. Vicente Esparza Villalpando <b>4491064654</b>

Usted está siendo invitado a participar en este estudio de investigación debido a que usted requiere la extracción de sus terceros molares (muelas del juicio) por motivos que su médico le ha explicado con anterioridad.

Esta forma de consentimiento informado puede contener palabras que usted no entienda. Por favor pídale a su médico del estudio o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

Su participación en este estudio es voluntaria. Es importante que lea y entienda la siguiente explicación de los procedimientos propuestos. Este documento describe el propósito, los procedimientos, beneficios, riesgos conocidos, molestias, precauciones del estudio incluyendo la duración y la naturaleza de su participación.

También describe las terapias o tratamientos alternativos conocidas que pueden estar disponibles y su derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. No se pueden dar garantías respecto a los resultados del estudio de investigación.

Para ingresar al estudio, Usted como sujeto debe de firmar y fechar este documento con la presencia de dos testigos y finalmente recibirá una copia del mismo.

## 1.- PROPOSITO DEL ESTUDIO

El objetivo principal del estudio será evaluar los cambios en la intensidad del dolor con la premedicación y postmedicación de 25mg de Dexketoprofeno, así como el tiempo en la remedicación y el total de tabletas consumidas en 72 horas.

## 2.- MEDICAMENTOS DEL ESTUDIO

1.- **Dexketoprofeno Trometamol** (analgésico antiinflamatorio no esteroideo en presentación de tableta con 25mg de dexketoprofeno trometamol.

2.- **Placebo** (sustancia inocua que carece de efecto terapéutico)

Todos los fármacos tienen una presentación exactamente igual y usted no sabrá que fármaco estará recibiendo primero y cual después.

## 3.- PROCEDIMIENTOS

### a) Visita de selección.

1.- Mediante un formato en el cual se especifiquen los criterios de inclusión y exclusión, se realizara la selección de los pacientes, en esta misma visita se llenará también el formulario de datos demográficos, estado del paciente, padecimiento actual, historia clínica, exploración física, estudios radiográfico y diagnóstico.

2.- Posteriormente los pacientes serán distribuidos en dos grupos de forma aleatoria.

3.- Ya asignado a su grupo se realizará su exploración física, diagnóstico radiográfico y se registrará en las hojas que se anexaran a su expediente médico. Se agendará una cita para realizar el procedimiento quirúrgico (la extracción de su tercer molar), al mismo tiempo que se explicara de forma verbal en que consiste el procedimiento quirúrgico.

### b) Visita para el procedimiento quirúrgico.

1.- El día de la cirugía usted deberá llegar aseado, desayunado y con su boca limpia, la cirugía dará inicio a la hora indicada del día citado, por lo cual le pedimos estar presente 30 minutos antes de la hora señalada.

2.- Se determinaran sus signos vitales (pulso, presión arterial, frecuencia respiratoria, temperatura corporal), se administrará el medicamento de acuerdo al grupo que le haya tocado en la selección al azar, se le darán indicaciones de cómo llenar la hoja de registro que se le entregara junto con su kit de medicamentos.

3.- El procedimiento quirúrgico tendrá un tiempo estimado no mayor a treinta minutos, posteriormente se realizaran mediciones de sus signos vitales y la intensidad del dolor que usted experimente; deberá seguir las indicaciones de cuidado y limpieza de la zona quirúrgica para minimizar al máximo el riesgo de infección y nuevamente se tomaran las mediciones de dolor a 8 horas a partir de concluido el acto quirúrgico, y como se explica en su cuadernillo de registro.

**Es de suma importancia prestar debida atención a cómo llenar los registros y conservarlos en buen estado y limpios.**

**c) Visita de revisión y valoración.**

1.- Pasadas 72 horas (3 días) posteriores al acto quirúrgico usted deberá regresar para revisión y registro de la inflamación y trismus; usted deberá entregar los fármacos no usados, así como el cuadernillo de registro en buen estado, en esta visita se evaluará su estado de salud general y se inspeccionara la zona operatoria en busca de presencia de infección, en caso de presentar infección se dará una receta con antibióticos descritos a continuación en este documento.

2.- Pasados 7 días posteriores al acto quirúrgico se citará nuevamente y se hará el retiro de puntos de sutura, se evaluará su estado de salud general, toma de signos vitales y se le dará de alta de la clínica y del estudio.

#### **4.- OTROS FARMACOS.**

A parte de los fármacos antes mencionados es posible que se requieran los siguientes medicamentos:

**1.- Antibiótico** (es un medicamento que sirve para el control de infecciones en la zona donde se realizó la extracción): Amoxicilina con Ac. Clavulánico son tabletas con 875/125mg, se deberá tomar una tableta cada 12 horas durante 5 días vía oral; en caso de antecedentes de alergia a las penicilinas se utilizará Clindamicina 300 mg, se deberá tomar una tableta cada 8 horas durante 5 días vía oral. Estos serán prescritos por el medico a cargo mediante una receta en donde estarán descritas las dosis, e indicaciones de toma (estos medicamentos no se otorgaran en este estudio, y en caso necesario deberán ser provistos por el propio paciente.

#### **5.- RIESGOS Y MOLESTIAS**

Como cualquier fármaco el riesgo más grave es una reacción alérgica a este, con sus posibles consecuencias; sin embargo esta complicación es muy poco frecuente y se da en la mayoría de los casos por alergia a los componentes de los fármacos o familia de los fármacos que se le interrogaron en la historia clínica, a continuación se describen las molestias y efectos adversos más frecuentes que podría experimentar con estos fármacos.

1.- **Dexketoprofeno Trometamol:** mareos, somnolencia, náuseas, vómitos.

2.- **Amoxicilina con Ac. Clavulánico / Clindamicina:** diarrea, náuseas, vómitos.

#### **6.- POSIBLES BENEFICIOS**

Usted puede verse beneficiado por su participación en el estudio, aunque no hay garantías de que tenga un beneficio directo por participar.

Los beneficios potenciales con su participación son los siguientes:

**1.- Curso posoperatorio (tiempo después de la extracción) más confortable, sin dolor o dolor leve.**

**2.- Menor inflamación posoperatoria.**

**3.- Menores efectos adversos.**

**4.- La remoción quirúrgica de sus terceros molares (muelas del juicio) sin costo.**

#### **7.- COMPROMISOS**

Al aceptar participar usted se compromete a seguir todas las indicaciones que los médicos le señalen (incluidas las indicaciones de cuidado y limpieza de su boca y la zona operada), así como a cumplir con las citas subsecuentes a la cirugía de sus terceros molares, también a entregar en excelente estado y en la fecha señalada el cuadernillo de registro de resultados que se le dará, junto con el fármaco (dexketoprofeno trometamol) no utilizado.

## 8.- RETIRO Y TERMINACIÓN

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

El médico podrá suspender su participación en el estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- 1.- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- 2.- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- 3.- Su participación se suspende para cumplir con los requisitos del estudio.
- 4.- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en Usted.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- 5.- Notificar a su médico tratante del estudio
- 6.- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, cualquier que sea la razón, el médico por su seguridad, continuará con seguimientos clínicos, además de podrá utilizar la información médica que se recabó antes de su terminación.

## 9.- COSTOS, REEMBOLSOS Y PAGOS

Los medicamentos proporcionados, procedimientos y pruebas relacionadas con el estudio no tendrán ningún costo, sin embargo puede incurrir en gastos propios a la atención que normalmente recibiría.

No se otorgará ningún reembolso o pago.

## 11.- DECLARACIÓN

Reconozco que me han dado la oportunidad de hacer preguntas relacionadas al estudio de investigación y que todas estas se me han respondido de manera clara y precisa. Entiendo además si tengo preguntas relacionadas al estudio, así como en el caso de lesiones o complicaciones deberé de notificar de inmediato al investigador con la siguiente información de contacto.

Nombre del Investigador Principal

ME. Vicente Esparza Villalpando

DR. Amaury de Jesús Pozos Guillen

DR. Antonio Augusto Gordillo Moscoso

DR. Daniel Chavarría Bolaños

DR. Mario Albero Isiordia Espinoza

DR. Ricardo Martínez Rider

Teléfono de Contacto

ME. Vicente Esparza 4491064654

Teléfono de emergencias

DR. Amaury de Jesús Pozos 4444240817

Nombre y firma del paciente	Nombre y firma de quien obtiene el
(FECHA Y HORA)	Consentimiento
	(FECHA Y HORA)
TESTIGO 1	TESTIGO 2
Nombre, Relación y Firma	Nombre, Relación y Firma
(FECHA Y HORA)	(FECHA Y HORA)



### AVISO DE PRIVACIDAD

Con fundamento en la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares Capítulo II de los Principios de Protección de Datos Personales artículo 15 y 16 ley publicada en el diario oficial de la federación el 5 de julio de 2010

Aguascalientes, Ags. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 20\_\_\_\_\_

**POR FAVOR LEA CUIDADOSAMENTE:**

#### RESPONSABLE DE LA PROTECCION DE SUS DATOS PERSONALES

Para efecto de oír y recibir todo tipo notificaciones con respecto a los derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición o revocación contenidos VII, VIII y IX del presente aviso de privacidad, la responsable proporciona los siguientes datos de contacto

RESPONSABLE: ME. Vicente Esparza Villalpando

DOMICILIO: Calle Héroes de Chapultepec # 756 Col. Loma Bonita, Aguascalientes, Ags. México.

CORREO ELECTRONICO: vev.estomager@gmail.com

CELULAR: 4491064654

#### TITULAR DE LOS DATOS PERSONALES.

Para de efectos del presente AVISO DE PRIVACIDAD, el TITULAR de los datos personales, cuyo tratamiento estará bajo la responsabilidad de: ME. Vicente Esparza Villalpando:

#### GLOSARIO

Para los efectos del presente aviso de privacidad, se entenderá por:



AVISO DE PRIVACIDAD: Documento físico, electrónico o en cualquier otro formato generado por el responsable, que es puesto a disposición del TITULAR, previo al TRATAMIENTO de sus DATOS PERSONALES, de conformidad con el artículo 15 de la LEY. BASE DE DATOS: El conjunto ordenado de DATOS PERSONALES referentes a una persona identificada o identificable. CONSENTIMIENTO: Manifestación de la voluntad del TITULAR de los datos mediante la cual se efectúa el tratamiento de los mismos. DATOS PERSONALES: Cualquier información concerniente a una persona física identificada o identificable. DATOS PERSONALES SENSIBLES: Aquellos datos personales que afecten a la esfera más íntima de su TITULAR, o cuya utilización indebida pueden dar origen a discriminación o conlleve un riesgo grave para este. En particular, se consideran sensibles aquellos que puedan revelar aspectos como origen racial o étnico, estado de salud presente y futura, creencias religiosas, filosóficas y morales, afiliación sindical, opiniones políticas, preferencia sexual. ENCARGADO: La persona física o jurídica que sola o conjuntamente con otras trate datos personales por cuenta de la responsable. LEY: Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares. LINEAMIENTOS: Lineamientos de aviso de privacidad. OBTENER LOS DATOS PERSONALES DE FORMA DIRECTA DE SU TITULAR: Acto en el cual el propio TITULAR proporciona los datos personales por algún medio que permite su entrega directa al RESPONSABLE, entre ellos, medios electrónicos, ópticos, sonoros, visuales o cualquier otra tecnología, como correo postal, Internet o vía telefónica, entre otros. OBTENER LOS DATOS PERSONALES DE FORMA INDIRECTA: Acto en el cual la RESPONSABLE obtiene los datos personales sin que el TITULAR se los haya proporcionado de forma personal o directa, como por ejemplo a través de una fuente de acceso público o una transferencia. OBTENER LOS DATOS PERSONALES DE FORMA PERSONAL DE SU TITULAR: Acto el cual el TITULAR proporciona los datos personales al RESPONSABLE o a la persona física designada por el responsable, con la presencia física de ambos. REGLAMENTO: El Reglamento de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en posesión de los Particulares. TERCERO: La persona física o moral de carácter privado que decide sobre el TRATAMIENTO DE DATOS PERSONALES. TITULAR: La persona física a quien corresponden los datos personales. TRATAMIENTO: La obtención, uso, divulgación o almacenamiento de DATOS PERSONALES, por cualquier medio. EL uso abarca cualquier acción de acceso, manejo, aprovechamiento, transferencia o disposición de DATOS PERSONALES. TRANSFERENCIA: Toda comunicación de datos realizada a persona distinta de la RESPONSABLE O ENCARGADO DEL TRATAMIENTO.

#### **FINALIDADES PARA LAS QUE SE RECABAN Y UTILIZAN SUS DATOS PERSONALES**

Los datos personales del TITULAR serán utilizados y exclusivamente para los siguientes fines:

- a) **Para el manejo del expediente clínico;**
- b) **Para contar con la información necesaria para llegar a un diagnóstico y un tratamiento**
- c) **Para el llenado de la documentación requerida.**
- d) **Para llevar a cabo la transferencia de la información requerida para los expedientes**
- e) **Para ser registrados en las bases de datos**

**Firma y fecha del TITULAR:**

---

**Firma y fecha del INVESTIGADOR:**

---

## 6. GENERACIÓN DE NUMEROS ALEATORIOS.

### Aleatorización Muestra ECCA DXKTP

Vicente Esparza Villalpando

2014-09-02

*Semilla generada 730*

```
> seed <-sample(999,1)
> seed
[1] 839
> set.seed(seed)
> sample(60)
[1] 43 24 31 53 60 46 57 38 34 29 25 27 20 52 35 54 23 55 18 19 9 3 15
[24] 26 39 28 2 41 4 45 36 21 32 14 6 47 17 16 5 11 33 13 48 37 50 56
[47] 51 7 12 42 1 58 30 44 10 59 49 22 8 40
```

Aleatorización de los tratamientos

```
> sample(2)
[1] 2 1
> set.seed(seed)
```

Tamaño de la muestra

```
> muestra <-sample(60)
> muestra
[1] 43 24 31 53 60 46 57 38 34 29 25 27 20 52 35 54 23 55 18 19 9 3 15
[24] 26 39 28 2 41 4 45 36 21 32 14 6 47 17 16 5 11 33 13 48 37 50 56
[47] 51 7 12 42 1 58 30 44 10 59 49 22 8 40
```

*Grupo 1*

```
> (Grupo1 <-muestra[1:30])
[1] 43 24 31 53 60 46 57 38 34 29 25 27 20 52 35 54 23 55 18 19 9 3 15
[24] 26 39 28 2 41 4 45
```

*Grupo 2*

```
> (Grupo2 <-muestra[31:60])
[1] 36 21 32 14 6 47 17 16 5 11 33 13 48 37 50 56 51 7 12 42 1 58 30
[24] 44 10 59 49 22 8 40
```

## 7. PRUEBA DE DISOLUCIÓN TABLETA VS CAPSULA+TABLETA.

Para determinar que el proceso de encaramiento descrito, es decir colocar la tableta de dexketoprofeno trometamol dentro de una capsula de gelatina dura, no tuviera una influencia dentro de la respuesta esperada, se realizó un perfil de disolución basado en la NOM-177-SSA1-2013, en el apartado 7, que puede consultarse en el siguiente link ([http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013)).

El proceso se realizó en el Laboratorio de Género Salud y Ambiente a cargo de la Dra. Leticia Yáñez Estrada y en el Laboratorio de Biofarmacia a cargo de la Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia. Se utilizó un Disolutor Varian VK7025, con sistema de canastilla y muestreo manual, para la lectura de las muestras se utilizó un espectrofotómetro Shimadzu UV-1601.

Se determinó la longitud de onda mediante un barrido de Dexketoprofeno Trometamol puro disuelto en el medio de disolución de HCl 0.1N, a 260nm, posteriormente se corroboró la lectura con Dexketoprofeno Trometamol disuelto en metanol con una lectura de 255nm coincidente con lo reportado por Kalyankar, T M(65).

Finalmente se realizó el cálculo de Factor de Similitud mediante la siguiente formula:

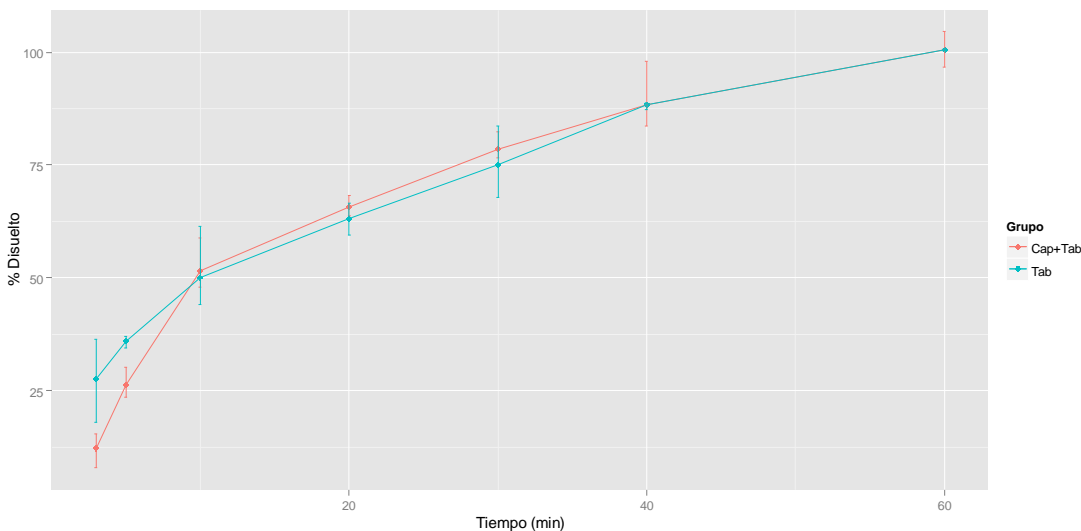
□ Factor de similitud: entre 50 y 100

$$f_2 = 50 \text{Log} \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{i=1}^n (R_i - P_i)^2 \right] \right\}^{-0.5} \times 100$$

n = número de tiempos de muestreo  
 Rt = % disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia  
 Pt = % disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba

De acuerdo al cálculo anterior obtenemos un factor de similitud que de acuerdo a la NOM-177-SSA1-2013 el rango aceptable es de 50-100 lo que indica una variabilidad de entre el 5-10% entre el compuesto problema y el de referencia. En nuestro caso el Factor de Similitud resultante fue de **57.08**, por lo tanto podemos concluir que las diferencias en el proceso de disolución son descartables.

La siguiente grafica muestra el comportamiento de los compuestos a través del tiempo:



## 8. APROBACION POR EL COMITÉ DE ETICA.

---

### COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

---



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Av. Manuel Nava # 2, Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P.  
Tels. 826-23-57 y 58, Fax: 813-97-43



San Luis Potosí, S.L.P. 16 de Octubre de 2014

M.E VICENTE ESPARZA VILLALPANDO  
LABORATORIO DE CIENCIAS BASICAS  
FACULTAD DE ESTOMATOLOGIA  
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI  
PRESENTE

Estimado M.E Esparza Villalpando:

Por este conducto me dirijo a Usted en referencia a su trabajo de investigación "*EFICACIA ANALGESICA DE LA ADMINISTRACION PREOPERATORIA VIA ORAL DE DEXKETOPROFENO TROMETAMOL, EN CIRUGIA DE TERCER MOLAR COMPARADO CONTRA LA ADMINISTRACION POSTOPERATORIA*" asignado con la clave: CEI-FE-028-014.

Dicho trabajo fue evaluado en fecha 14 de octubre del año en curso en su primera versión dando éste cumplimiento en los aspectos del marco ético-legal y bioseguridad requeridos en el **Protocolo de Investigación**, por lo que en forma colegiada dicho protocolo fue **APROBADO POR UNANIMIDAD** por los miembros del H. COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN, Facultad de Estomatología, Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Le solicitamos nos haga llegar los informes correspondientes del avance de su proyecto de investigación, así como un informe final para nuestro archivo, recordándole además que este proyecto podrá ser monitoreado por este Comité.

ATENTAMENTE

  
M.C. ANA MARÍA GONZÁLEZ AMARO  
PRESIDENTA DEL H. COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA, UASLP

---

FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA, UASLP

## COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
**FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA**  
**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**

Av. Manuel Nava # 2, Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P.  
 Tels. 826-23-57 y 58, Fax: 813-97-43



San Luis Potosí, S.L.P. 16 de OCTUBRE de 2014

M.E VICENTE ESPARZA VILLALPANDO  
 LABORATORIO DE CIENCIAS BASICAS  
 FACULTAD DE ESTOMATOLOGIA  
 UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI  
 PRESENTE

Estimado M.E Esparza Villalpando :

Por este conducto me dirijo a Usted en referencia a su trabajo de investigación "**EFICACIA ANALGESICA DE LA ADMINISTRACION PREOPERATORIA VIA ORAL DE DEXKETOPROFENO TROMETAMOL, EN CIRUGIA DE TERCER MOLAR COMPARADO CONTRA LA ADMINISTRACION POSTOPERATORIA**" asignado con la clave: CEI-FE-028-014.

Dicho trabajo fue evaluado en fecha 14 de octubre 2014 en su segunda versión dando ésta cumplimiento en los aspectos del marco ético-legal requeridos en la **Carta de Consentimiento Informado Asociado a su Protocolo de Investigación**, por lo que en forma colegiada dicha carta fue **APROBADA POR UNANIMIDAD** por los miembros del H. Comité de Ética en Investigación, Facultad de Estomatología, Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Le solicitamos nos haga llegar los informes correspondientes del avance de su proyecto de investigación, así como un informe final para nuestro archivo, recordándole además que este proyecto podrá ser monitoreado por este Comité.

ATENTAMENTE

M.C. ANA MARÍA GONZÁLEZ AMARO  
 PRESIDENTA DEL H. COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
 FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA, UASLP

---

FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA, UASLP

## 9. REGISTRO CLINICALTRIALS.GOV

**ClinicalTrials.gov PRS**  
Protocol Registration and Results System



ClinicalTrials.gov Protocol and Results Registration System (PRS) Receipt  
Release Date: 02/27/2015

### Analgesic Preoperative/Postoperative Dexketoprofen Trometamol in Third Molar Surgery

This study is currently recruiting participants.

Verified by Daniel Chavarría Bolaños, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, February 2015

Sponsor:	Daniel Chavarría Bolaños
Collaborators:	
Information provided by (Responsible Party):	Daniel Chavarría Bolaños, Universidad Autónoma de San Luis Potosí
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT02380001

#### ▶ Contacts and Locations

##### Contacts

Daniel Chavarría, PhD	(506)83916923	daniel.chavarría@ucr.ac.cr
Amaury Pozos, PhD	(521)444240817	apozos@uaslp.mx

##### Locations

Mexico  
FACULTY OF MEDICINE, San Luis Potosí University **Recruiting**  
San Luis Potosí, San Luis Potosí, Mexico, 78290  
Contact: Daniel Chavarría, PhD (506)83916923 daniel.chavarría@ucr.ac.cr  
Contact: Amaury Pozos, PhD (521)444240817 apozos@uaslp.com  
Principal Investigator: Vicente Esparza, MSc Resident  
Sub-Investigator: Antonio Gordillo, PhD  
Sub-Investigator: Mario Isordia, PhD  
Sub-Investigator: David Masuoka, PhD

##### Investigators

Study Director:	Amaury Pozos, PhD	Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Principal Investigator:	Vicente Esparza, Resident	Universidad Autónoma de San Luis Potosí

## Actualización de estatus:

1 study found for: vicente esparza  
[Modify this search](#) | [How to Use Search Results](#)

[List](#) | [By Topic](#) | [On a Map](#) | [Search Details](#)

+ Show Display Options 
[Download](#) | [Subscribe to RSS](#)

Include only open studies  Exclude studies with Unknown status

Rank	Status	Study
1	<b>Completed</b>	<b>Analgesic Preoperative/Postoperative Dexketoprofen Trometamol in Third Molar Surgery</b> Condition: Postoperative Pain Interventions: Drug: Dexketoprofen trometamol; Drug: Preoperative control

^ TO TOP

† Indicates status has not been verified in more than two years

^ TO TOP

## 10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

### Análisis Tesis MCIC Vicente Esparza

Vicente Esparza

Tuesday, September 29, 2015

```
setwd("C:/Users/Vicente/Desktop/DATOS/DEXKETO/Analisis completo")
dir()

## [1] "Analisis completo Rstudio.Rmd"
## [2] "Analisis completo tesis Dexketo.R"
## [3] "Analisis_completo_Rstudio.docx"
## [4] "Analisis_completo_Rstudio.Rmd"
## [5] "dolevent.jpeg"
## [6] "dolsex.jpeg"
## [7] "dolvst tiempo.jpeg"
## [8] "DXKTw.txt"
## [9] "Perfil Disolucion.txt"
## [10] "Perfil Presentacion.emf"
## [11] "RcmdrDexketocompleto.Rmd"
## [12] "REGISTRO DE DATOS PROTOCOLO.txt"
## [13] "Salida Dexketo completo.txt"
## [14] "super.txt"

dat <- read.table("C:/Users/Vicente/Desktop/DATOS/DEXKETO/Analisis completo/DXKT
w.txt", header=TRUE, sep="\t", na.strings="NA", dec=".", strip.white=TRUE)
head(dat)

##   Px Grupo Sexo Ed   Imc Tqx Classcx X0 X1 X2 X3 X4 X5 X6 X7 X8 Tot8 Tremed
## 1 P1      2    F 18 23.9  12   Simpl 15 20 20 55 55 60 61 63 44  393   434
## 2 P2      1    M 24 27.8  16   Compl 40 40 50 50 40 60 60 60 60  460   359
## 3 P3      1    F 22 20.0  13   Simpl  0 10 10 30 30 20  0  0  0  100   274
## 4 P4      1    F 23 21.0  24   Compl  0  0  0  0 10  0  0  0 10   20   151
## 5 P5      2    F 25 23.5  27   Compl  0 30 40 30 40 20 50 70 50  330   140
## 6 P7      2    F 27 25.3  18   Compl 14 14 20 30 10 30 50 10 10  188   360
```

```

##   event dolRemed MtimeToma ConsTot
## 1     1      63    470.8      9
## 2     1      60    447.6      9
## 3     1      50    406.0      2
## 4     1      20    518.2      4
## 5     1      50    512.8      6
## 6     1      50    568.5      2

dat <- within(dat, {
  event <- as.factor(event)
  Grupo <- as.factor(Grupo)
})
str(dat)

## 'data.frame':   60 obs. of  22 variables:
## $ Px          : Factor w/ 60 levels "P1","P10","P11",...: 1 12 23 34 45 59 60 2
##              3 4 ...
## $ Grupo       : Factor w/ 2 levels "1","2": 2 1 1 1 2 2 1 2 2 2 ...
## $ Sexo        : Factor w/ 2 levels "F","M": 1 2 1 1 1 1 2 1 1 1 ...
## $ Ed          : int   18 24 22 23 25 27 27 29 23 28 ...
## $ Imc         : num   23.9 27.8 20 21 23.5 ...
## $ Tqx        : int   12 16 13 24 27 18 16 24 18 21 ...
## $ Classcx     : Factor w/ 2 levels "Compl","Simpl": 2 1 2 1 1 1 2 1 1 2 ...
## $ X0         : int   15 40 0 0 0 14 50 15 40 25 ...
## $ X1         : int   20 40 10 0 30 14 50 15 40 15 ...
## $ X2         : int   20 50 10 0 40 20 40 15 40 15 ...
## $ X3         : int   55 50 30 0 30 30 40 25 50 25 ...
## $ X4         : int   55 40 30 10 40 10 50 25 50 25 ...
## $ X5         : int   60 60 20 0 20 30 70 35 45 15 ...
## $ X6         : int   61 60 0 0 50 50 30 55 45 25 ...
## $ X7         : int   63 60 0 0 70 10 10 65 50 35 ...
## $ X8         : int   44 60 0 10 50 10 30 65 50 65 ...
## $ Tot8       : int  393 460 100 20 330 188 370 315 410 245 ...
## $ Tremed     : int  434 359 274 151 140 360 320 489 262 510 ...
## $ event      : Factor w/ 2 levels "0","1": 2 2 2 2 2 2 2 1 2 1 ...
## $ dolRemed   : int   63 60 50 20 50 50 70 65 50 75 ...
## $ MtimeToma : num   471 448 406 518 513 ...
## $ ConsTot    : int    9 9 2 4 6 2 9 6 6 3 ...

```



## Estadística Descriptiva

**SDStats**(dat)

```
##           mean      sd  min median  max  n
## Ed          23.350   3.267 18.0   23.00  29 60
## Imc          24.194   3.776 17.5   24.19  36 60
## Tqx          18.633   5.440  7.0   18.00  29 60
## X0           10.883  15.923  0.0    3.00  70 60
## X1            9.667  12.412  0.0    5.00  50 60
## X2           12.217  13.461  0.0    8.50  50 60
## X3           17.833  16.052  0.0   13.00  55 60
## X4           23.300  19.941  0.0   20.00  90 60
## X5           25.667  19.541  0.0   20.00  70 60
## X6           30.717  20.929  0.0   30.00  70 60
## X7           35.417  25.257  0.0   40.00  85 60
## X8           35.767  26.660  0.0   30.00  85 60
## Tot8        201.467 128.832  0.0 189.00 507 60
## Tremed      411.917 228.971  0.0 436.50 1247 60
## dolRemed     53.183  25.582  0.0  60.00  90 60
## MtimeToma  538.795 275.224  0.0 513.10 1356 60
## Constot      4.767   2.878  0.0   5.00   9 60
```

**Tab**(dat)

```
## [1] "Px"
##           P1    P10    P11    P12    P13    P14    P15    P16    P17
## count 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000
## prop  0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167
##           P18    P19     P2    P20    P21    P22    P23    P24    P25
## count 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000
## prop  0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167
##           P26    P27    P28    P29     P3    P30    P31    P32    P33
## count 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000
## prop  0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167
##           P34    P35    P36    P37    P38    P39     P4    P40    P41
## count 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000
## prop  0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167
##           P42    P43    P44    P45    P46    P47    P48    P49    P5
```

```

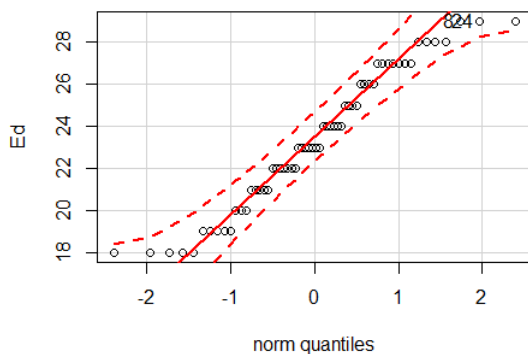
## count 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000
## prop  0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167
##          P50   P51   P52   P53   P54   P55   P56   P57   P58
## count 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000
## prop  0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167
##          P59   P60   P61   P62   P7    P9 Sum
## count 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 1.0000 60
## prop  0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 0.0167 1
## [1] "Grupo"
##          1    2 Sum
## count 30.0 30.0 60
## prop  0.5  0.5  1
## [1] "Sexo"
##          F      M Sum
## count 41.0000 19.0000 60
## prop  0.6833 0.3167 1
## [1] "Classcx"
##          Compl  Simpl Sum
## count 34.0000 26.0000 60
## prop  0.5667 0.4333 1
## [1] "event"
##          0      1 Sum
## count 29.0000 31.0000 60
## prop  0.4833 0.5167 1

```

Graficas de Evaluación e Interacción

```
library(car)
```

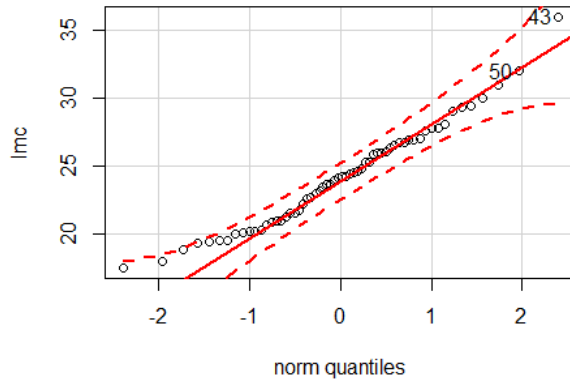
```
with(dat, qqPlot(Ed, dist="norm", id.method="y", id.n=2, labels=rownames(dat)))
```



```
## 8 24
```

```
## 58 59
```

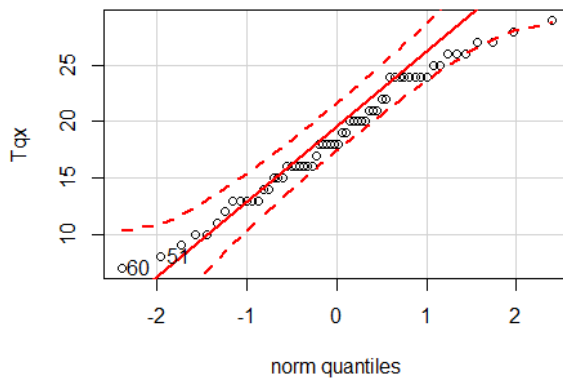
```
with(dat, qqPlot(Imc, dist="norm", id.method="y", id.n=2, labels=rownames(dat)))
```



```
## 43 50
```

```
## 60 59
```

```
with(dat, qqPlot(Tqx, dist="norm", id.method="y", id.n=2, labels=rownames(dat)))
```



```
## 60 51
```

```
## 1 2
```

Homogeneidad Entre Grupos

```
t.test(Ed~Grupo, alternative='two.sided', conf.level=.95, var.equal=FALSE, data=
dat)
```

```
##
```

```
## Welch Two Sample t-test
```

```
##
```

```
## data: Ed by Grupo
```

```
## t = -0.2, df = 57, p-value = 0.8
```

```

## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
## 95 percent confidence interval:
## -1.870 1.536
## sample estimates:
## mean in group 1 mean in group 2
##      23.27      23.43

t.test(Imc~Grupo, alternative='two.sided', conf.level=.95, var.equal=FALSE, data
=dat)

##
## Welch Two Sample t-test
##
## data:  Imc by Grupo
## t = -0.39, df = 55, p-value = 0.7
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
## 95 percent confidence interval:
## -2.348 1.588
## sample estimates:
## mean in group 1 mean in group 2
##      24.00      24.38

t.test(Tqx~Grupo, alternative='two.sided', conf.level=.95, var.equal=FALSE, data
=dat)

##
## Welch Two Sample t-test
##
## data:  Tqx by Grupo
## t = 0.42, df = 58, p-value = 0.7
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
## 95 percent confidence interval:
## -2.231 3.431
## sample estimates:
## mean in group 1 mean in group 2
##      18.93      18.33

local({ .Table <- xtabs(~Sexo+Grupo, data=dat)
cat("\nPercentage table:\n")

```

```
prop.test(.Table, alternative='two.sided', conf.level=.95, correct=FALSE)
})

##
## Percentage table:

##
## 2-sample test for equality of proportions without continuity
## correction
##
## data: .Table
## X-squared = 0.077, df = 1, p-value = 0.8
## alternative hypothesis: two.sided
## 95 percent confidence interval:
## -0.2332 0.3102
## sample estimates:
## prop 1 prop 2
## 0.5122 0.4737

local({ .Table <- xtabs(~Classcx+Grupo, data=dat)
  cat("\nPercentage table:\n")
  prop.test(.Table, alternative='two.sided', conf.level=.95, correct=FALSE)
})

##
## Percentage table:

##
## 2-sample test for equality of proportions without continuity
## correction
##
## data: .Table
## X-squared = 1.1, df = 1, p-value = 0.3
## alternative hypothesis: two.sided
## 95 percent confidence interval:
## -0.1171 0.3886
## sample estimates:
## prop 1 prop 2
## 0.5588 0.4231
```

```
wilcox.test(dolRemed ~ Grupo, alternative="two.sided", data=dat)

## Warning in wilcox.test.default(x = c(60L, 50L, 20L, 70L, 30L, 90L, 68L, :
## cannot compute exact p-value with ties

##
## Wilcoxon rank sum test with continuity correction
##
## data:  dolRemed by Grupo
## W = 420, p-value = 0.7
## alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
```

Estadística Inferencial Analisis de Modelos Lineales de Las Variables: Dolor a las 8 horas Tiempo de Remediacion  
Consumo Total de Analgesicos

```
lmod81<-lm(X8~Grupo+Sexo+Ed+Tqx+Imc,data=dat)
vif(lmod81)
```

```
## Grupo  Sexo    Ed   Tqx   Imc
## 1.008  1.109  1.197  1.129  1.159
```

Centrado de las variables

```
cen <- c(4,5,6,8)
datwC <- Center(dat,cen)
summary(datwC)
```

```
##          Px      Grupo  Sexo          Ed          Imc
## P1       : 1    1:30   F:41   Min.    :-5.35   Min.    :-6.694
## P10      : 1    2:30   M:19   1st Qu.: -2.35  1st Qu.: -3.194
## P11      : 1                   Median  :-0.35   Median  :-0.004
## P12      : 1                   Mean    : 0.00   Mean    : 0.000
## P13      : 1                   3rd Qu.: 2.65   3rd Qu.: 2.506
## P14      : 1                   Max.    : 5.65   Max.    :11.806
## (Other):54
##          Tqx          Classcx          X0          X1
## Min.    :-11.633  Compl:34   Min.    :-10.88  Min.    : 0.00
## 1st Qu.: -3.633  Simpl:26   1st Qu.: -10.88  1st Qu.: 0.00
## Median  : -0.633                   Median  : -7.88   Median  : 5.00
## Mean    : 0.000                   Mean    : 0.00   Mean    : 9.67
## 3rd Qu.: 5.367                   3rd Qu.: 4.12   3rd Qu.:15.00
```

```
## Max. : 10.367 Max. : 59.12 Max. :50.00
##
## X2 X3 X4 X5
## Min. : 0.0 Min. : 0.0 Min. : 0.0 Min. : 0.0
## 1st Qu.: 0.0 1st Qu.: 5.0 1st Qu.:10.0 1st Qu.:10.0
## Median : 8.5 Median :13.0 Median :20.0 Median :20.0
## Mean :12.2 Mean :17.8 Mean :23.3 Mean :25.7
## 3rd Qu.:20.0 3rd Qu.:30.0 3rd Qu.:36.2 3rd Qu.:40.5
## Max. :50.0 Max. :55.0 Max. :90.0 Max. :70.0
##
## X6 X7 X8 Tot8
## Min. : 0.0 Min. : 0.0 Min. : 0.0 Min. : 0.0
## 1st Qu.:13.8 1st Qu.:10.0 1st Qu.:10.0 1st Qu.: 98.8
## Median :30.0 Median :40.0 Median :30.0 Median :189.0
## Mean :30.7 Mean :35.4 Mean :35.8 Mean :201.5
## 3rd Qu.:50.0 3rd Qu.:53.5 3rd Qu.:60.0 3rd Qu.:280.0
## Max. :70.0 Max. :85.0 Max. :85.0 Max. :507.0
##
## Tremed event dolRemed MtimeToma ConstTot
## Min. : 0 0:29 Min. : 0.0 Min. : 0 Min. :0.00
## 1st Qu.: 294 1:31 1st Qu.:40.0 1st Qu.: 457 1st Qu.:2.00
## Median : 436 Median :60.0 Median : 513 Median :5.00
## Mean : 412 Mean :53.2 Mean : 539 Mean :4.77
## 3rd Qu.: 489 3rd Qu.:70.0 3rd Qu.: 619 3rd Qu.:7.00
## Max. :1247 Max. :90.0 Max. :1356 Max. :9.00
##
```

```
library(nlme)
```

```
library(mgcv)
```

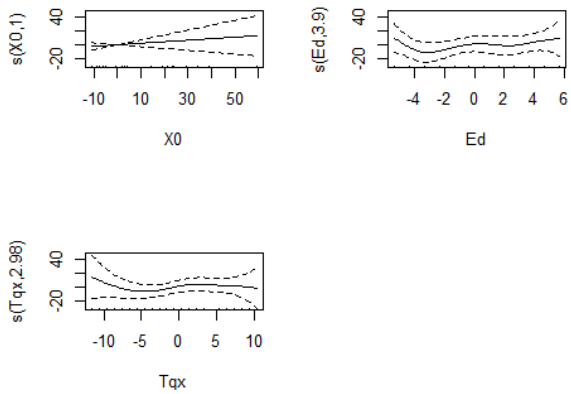
```
## This is mgcv 1.8-7. For overview type 'help("mgcv-package")'.
```

```
library(ggplot2)
```

Analisis lm Dolor en las 8 horas post

```
tmp <- gam(X8~Grupo+s(X0)+Sexo+s(Ed)+s(Tqx),data=datwC)
```

```
plot(tmp,pages=1)
```



```
lmod82<-lm(X8~Grupo+X0+Sexo+Ed+Tqx+Imc,data=datwC)
```

```
lmod80<-lm(X8~1,data=datwC)
```

```
anova(lmod80,lmod82)
```

```
## Analysis of Variance Table
```

```
##
```

```
## Model 1: X8 ~ 1
```

```
## Model 2: X8 ~ Grupo + X0 + Sexo + Ed + Tqx + Imc
```

```
##   Res.Df    RSS Df Sum of Sq   F Pr(>F)
```

```
## 1      59 41935
```

```
## 2      53 39607  6      2328 0.52  0.79
```

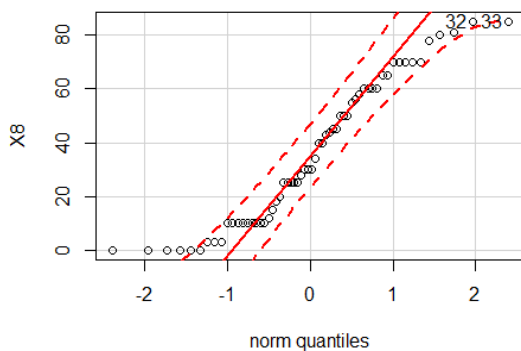
```
AIC(lmod80,lmod82)
```

```
##      df  AIC
```

```
## lmod80  2 567.2
```

```
## lmod82  8 575.8
```

```
with(dat, qqPlot(X8, dist="norm", id.method="y", id.n=2, labels=rownames(dat)))
```



```
## 32 33
```

```
## 59 60
```

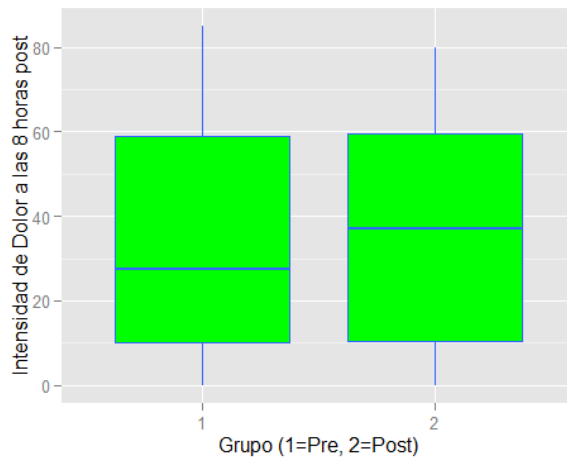


```
wilcox.test(X8 ~ Grupo, alternative="two.sided", data=dat)

## Warning in wilcox.test.default(x = c(60L, 0L, 10L, 30L, 25L, 60L, 45L,
## 60L, : cannot compute exact p-value with ties

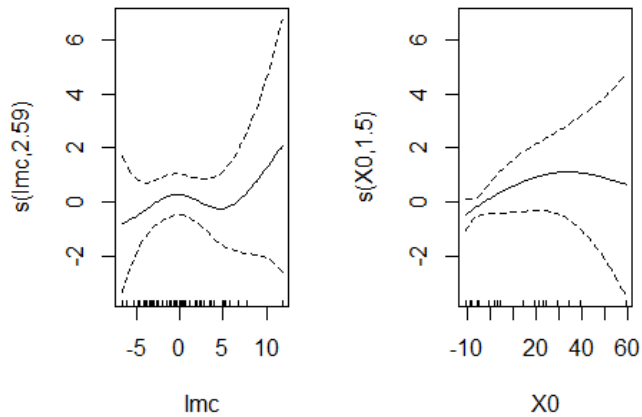
##
## Wilcoxon rank sum test with continuity correction
##
## data: X8 by Grupo
## W = 400, p-value = 0.5
## alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

dol8<- ggplot(dat, aes(Grupo, X8))
dol8 + geom_boxplot(fill = "green", colour = "#3366FF") + labs(x= "Grupo (1=Pre,
2=Post)", y= "Intensidad de Dolor a las 8 horas post")
```



Análisis del número total de tabletas consumidas

```
tmp <- gam(ConsTot ~ Grupo + Sexo + s(Imc) + s(X0), data=datwC)
plot(tmp, pages=1)
```



```
lmodC1<-lm(ConstTot ~ Grupo + Sexo + Imc + X0,data=datwC)
```

```
lmodC0<-lm(ConstTot ~ 1,data=datwC)
```

```
anova(lmodC0,lmodC1)
```

```
## Analysis of Variance Table
```

```
##
```

```
## Model 1: ConstTot ~ 1
```

```
## Model 2: ConstTot ~ Grupo + Sexo + Imc + X0
```

```
##   Res.Df RSS Df Sum of Sq    F Pr(>F)
```

```
## 1      59 489
```

```
## 2      55 464  4      25.1 0.74  0.57
```

```
AIC(lmodC0,lmodC1)
```

```
##      df  AIC
```

```
## lmodC0  2 300.1
```

```
## lmodC1  6 305.0
```

```
Anova(lmodC1)
```

```
## Anova Table (Type II tests)
```

```
##
```

```
## Response: ConstTot
```

```
##           Sum Sq Df F value Pr(>F)
```

```
## Grupo           3  1    0.35  0.56
```

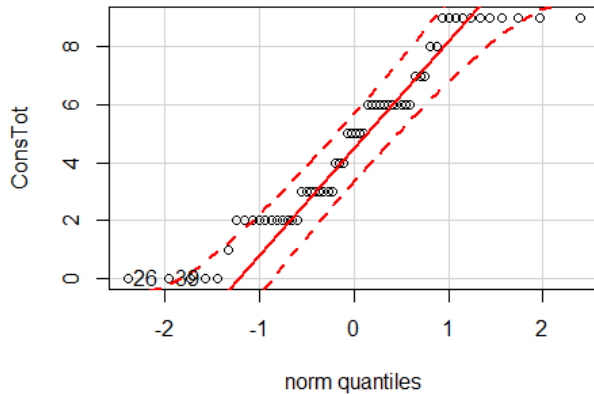
```
## Sexo            0  1    0.05  0.82
```

```
## Imc             5  1    0.59  0.45
```

```
## X0             11  1    1.33  0.25
```

```
## Residuals     464 55
```

```
with(dat, qqPlot(ConsTot, dist="norm", id.method="y", id.n=2, labels=rownames(da
t)))
```



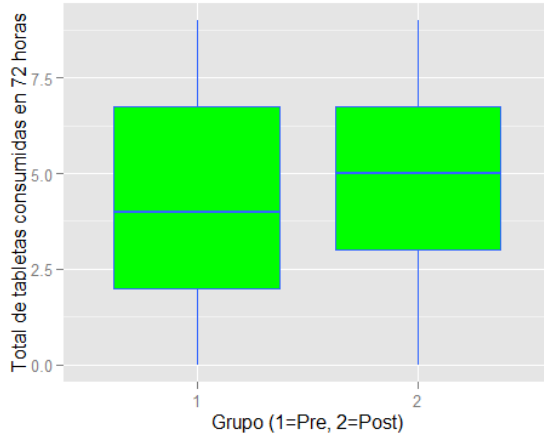
```
## 26 39
## 1 2

wilcox.test(ConsTot ~ Grupo, alternative="two.sided", data=dat)

## Warning in wilcox.test.default(x = c(9L, 2L, 4L, 9L, 3L, 6L, 5L, 3L, 2L, :
## cannot compute exact p-value with ties

##
## Wilcoxon rank sum test with continuity correction
##
## data: ConsTot by Grupo
## W = 410, p-value = 0.5
## alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

dolC<- ggplot(dat, aes(Grupo, ConsTot))
dolC + geom_boxplot(fill = "green", colour = "#3366FF") + labs(x= "Grupo (1=Pre,
2=Post)", y= "Total de tabletas consumidas en 72 horas")
```



Cambio de formato de los datos

```
library(reshape2)
datL <- melt(dat, id = c("Px", "Grupo", "Sexo", "Ed", "Imc", "Tqx", "Classcx", "Tot8", "
Tremed", "event", "dolRemed", "MtimeToma", "ConsTot", "X0"), measured = c("X1", "X2",
"X3", "X4", "X5", "X6", "X7", "X8"))
head(datL)

##   Px Grupo Sexo Ed  Imc Tqx Classcx Tot8 Tremed event dolRemed MtimeToma
## 1 P1     2    F 18 23.9 12  Simpl  393   434     1     63   470.8
## 2 P2     1    M 24 27.8 16  Compl  460   359     1     60   447.6
## 3 P3     1    F 22 20.0 13  Simpl  100   274     1     50   406.0
## 4 P4     1    F 23 21.0 24  Compl   20   151     1     20   518.2
## 5 P5     2    F 25 23.5 27  Compl  330   140     1     50   512.8
## 6 P7     2    F 27 25.3 18  Compl  188   360     1     50   568.5
##   ConsTot X0 variable value
## 1         9 15      X1     20
## 2         9 40      X1     40
## 3         2  0      X1     10
## 4         4  0      X1      0
## 5         6  0      X1     30
## 6         2 14      X1     14

names(datL) <- c("Px", "Group", "Sex", "Ed", "Imc", "Tqx", "Cscx", "Tot8", "Tremed", "event",
", "dolRe", "MtimeT", "Const", "Basal", "Time", "Dol")
head(datL)

##   Px Group Sex Ed  Imc Tqx  Cscx Tot8 Tremed event dolRe MtimeT Const
## 1 P1     2  F 18 23.9 12 Simpl  393   434     1   63  470.8    9
```

```
## 2 P2      1  M 24 27.8 16 Compl 460 359 1 60 447.6 9
## 3 P3      1  F 22 20.0 13 Simpl 100 274 1 50 406.0 2
## 4 P4      1  F 23 21.0 24 Compl 20 151 1 20 518.2 4
## 5 P5      2  F 25 23.5 27 Compl 330 140 1 50 512.8 6
## 6 P7      2  F 27 25.3 18 Compl 188 360 1 50 568.5 2

## Basal Time Dol
## 1 15 X1 20
## 2 40 X1 40
## 3 0 X1 10
## 4 0 X1 0
## 5 0 X1 30
## 6 14 X1 14
```

```
datL$Time <-as.numeric(sub("X","",as.character(datL$Time)))
```

```
head(datL)
```

```
## Px Group Sex Ed Imc Tqx Cscx Tot8 Tremed event dolRe MtimeT Const
## 1 P1      2  F 18 23.9 12 Simpl 393 434 1 63 470.8 9
## 2 P2      1  M 24 27.8 16 Compl 460 359 1 60 447.6 9
## 3 P3      1  F 22 20.0 13 Simpl 100 274 1 50 406.0 2
## 4 P4      1  F 23 21.0 24 Compl 20 151 1 20 518.2 4
## 5 P5      2  F 25 23.5 27 Compl 330 140 1 50 512.8 6
## 6 P7      2  F 27 25.3 18 Compl 188 360 1 50 568.5 2

## Basal Time Dol
## 1 15 1 20
## 2 40 1 40
## 3 0 1 10
## 4 0 1 0
## 5 0 1 30
## 6 14 1 14
```

```
str(datL)
```

```
## 'data.frame': 480 obs. of 16 variables:
## $ Px : Factor w/ 60 levels "P1","P10","P11",...: 1 12 23 34 45 59 60 2 3 4
## ...
## $ Group : Factor w/ 2 levels "1","2": 2 1 1 1 2 2 1 2 2 2 ...
## $ Sex : Factor w/ 2 levels "F","M": 1 2 1 1 1 1 2 1 1 1 ...
## $ Ed : int 18 24 22 23 25 27 27 29 23 28 ...
```

```
## $ Imc : num 23.9 27.8 20 21 23.5 ...
## $ Tqx : int 12 16 13 24 27 18 16 24 18 21 ...
## $ Cscx : Factor w/ 2 levels "Compl","Simpl": 2 1 2 1 1 1 2 1 1 2 ...
## $ Tot8 : int 393 460 100 20 330 188 370 315 410 245 ...
## $ Tremed: int 434 359 274 151 140 360 320 489 262 510 ...
## $ event : Factor w/ 2 levels "0","1": 2 2 2 2 2 2 2 1 2 1 ...
## $ dolRe : int 63 60 50 20 50 50 70 65 50 75 ...
## $ MtimeT: num 471 448 406 518 513 ...
## $ ConsT : int 9 9 2 4 6 2 9 6 6 3 ...
## $ Basal : int 15 40 0 0 0 14 50 15 40 25 ...
## $ Time : num 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 ...
## $ Dol : int 20 40 10 0 30 14 50 15 40 15 ...
```

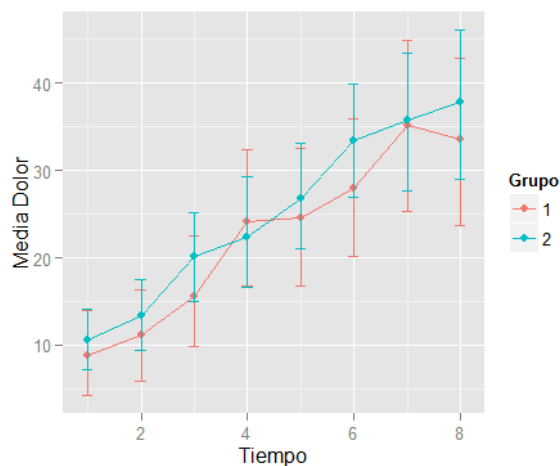
Graficas de Interacción

```
library(lattice)
```

```
library(ggplot2)
```

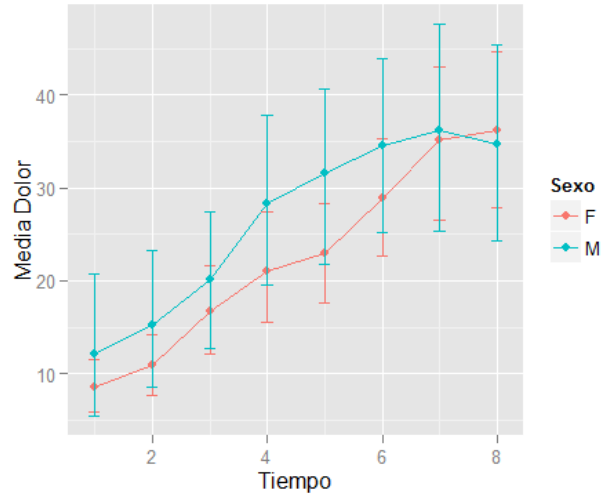
```
dolint <- ggplot(datL, aes(Time, Dol, color=Group))
```

```
dolint + stat_summary (fun.y=mean, geom="point") + stat_summary (fun.y=mean, geom="line", aes (group=Group)) + stat_summary(fun.data=mean_cl_boot, geom="errorbar", width=0.2) + labs(x="Tiempo", y="Media Dolor", color="Grupo")
```

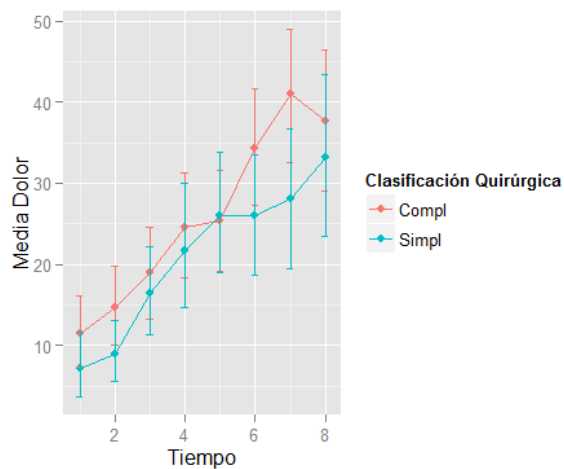


```
dolsex <- ggplot(datL, aes(Time, Dol, color=Sex))
```

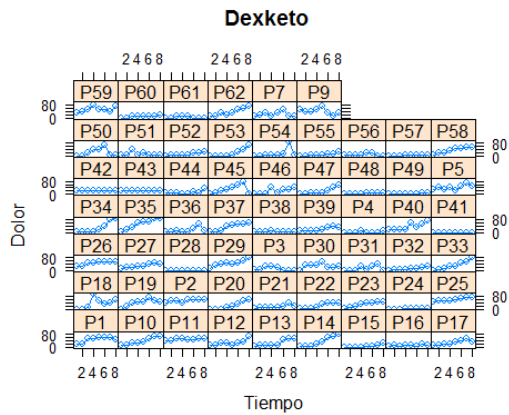
```
dolsex + stat_summary (fun.y=mean, geom="point") + stat_summary (fun.y=mean, geom="line", aes (group=Sex)) + stat_summary(fun.data=mean_cl_boot, geom="errorbar", width=0.2) + labs(x="Tiempo", y="Media Dolor", color="Sexo")
```



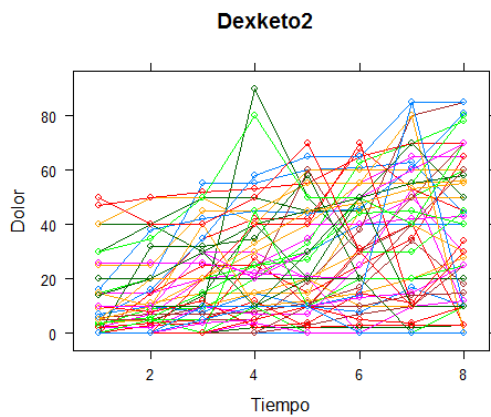
```
dolclass <- ggplot(datL, aes(Time, Dol, color=Cscx))
dolclass + stat_summary (fun.y=mean, geom="point") + stat_summary (fun.y=mean, geom="line", aes (group=Cscx)) + stat_summary(fun.data=mean_cl_boot, geom="errorbar", width=0.2) + labs(x="Tiempo", y="Media Dolor", color="Clasificación Quirúrgica")
```



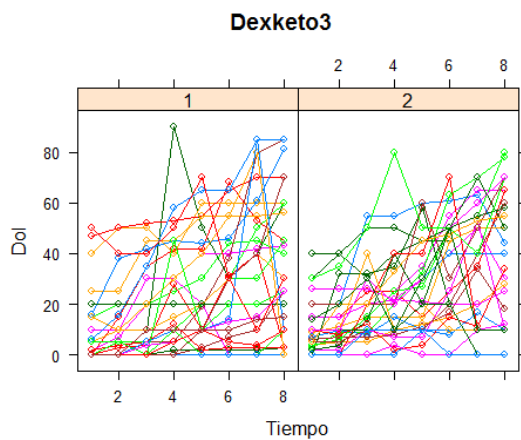
```
xyplot(Dol~Time|as.factor(Px),type="b",data=datL,xlab="Tiempo",ylab="Dolor",main="Dexketo")
```



```
xyplot(Dol~Time,group=Px,type="b",data=datL,xlab="Tiempo",ylab="Dolor",main="Dexketo2")
```



```
xyplot(Dol~Time|Group,group=Px,type="b",data=datL,xlab="Tiempo",ylab="Dol",main="Dexketo3")
```



```
with(datL,Interact(Dol,Time,Group))
```





```

## 3rd Qu.: 5.367          3rd Qu.: 78.5   3rd Qu.: 77.1
## Max.   : 10.367        Max.   : 305.5   Max.   : 835.1
##
##      dolRe           MtimeT           Const           Basal
## Min.   :-53.18   Min.   :-538.8   Min.   :-4.767   Min.   :-10.88
## 1st Qu.: -13.18   1st Qu.: -82.0   1st Qu.: -2.767   1st Qu.: -10.88
## Median : 6.82     Median : -25.7   Median : 0.233   Median : -7.88
## Mean   : 0.00     Mean   : 0.0     Mean   : 0.000   Mean   : 0.00
## 3rd Qu.: 16.82   3rd Qu.: 80.3   3rd Qu.: 2.233   3rd Qu.: 4.12
## Max.   : 36.82   Max.   : 816.7   Max.   : 4.233   Max.   : 59.12
##
##      Time           Dol
## Min.   :1.00     Min.   : 0.0
## 1st Qu.:2.75     1st Qu.: 5.0
## Median :4.50     Median :18.5
## Mean   :4.50     Mean   :23.8
## 3rd Qu.:6.25     3rd Qu.:40.0
## Max.   :8.00     Max.   :90.0
##

```

Análisis de dolor con MMRM Modelo inicial vs nulo

```

library(nlme)
mod1 <- lme(Dol~Group+Basal+Time+Ed+Imc+Sex+Tqx+Group:Time, random=~1|Px, method="ML", data=datLC)
mod0 <- lme(Dol~1, random=~1|Px, method="ML", data=datLC)

anova(mod0, mod1)

##      Model df  AIC  BIC logLik  Test L.Ratio p-value
## mod0      1  3 4190 4202  -2092
## mod1      2 11 4014 4060  -1996 1 vs 2  191.5 <.0001

```

Componente Aleatorio Con vs Sin

```

mod2 <- gls(Dol~Group+Basal+Time+Ed+Imc+Sex+Tqx+Group:Time, method="ML", data=datLC)
anova(mod2, mod1)

```

```
##      Model df  AIC   BIC logLik   Test L.Ratio p-value
## mod2      1 10 4189 4231  -2085
## mod1      2 11 4014 4060  -1996 1 vs 2   176.8  <.0001

mod3 <- lme(Dol~Group+Basal+Time+Ed+Imc+Sex+Tqx+Group:Time, random=~Time|Px, metho
d="ML", data=datLC)
anova(mod1, mod3)

##      Model df  AIC   BIC logLik   Test L.Ratio p-value
## mod1      1 11 4014 4060  -1996
## mod3      2 13 3905 3959  -1940 1 vs 2   113.2  <.0001
```

Estructura de Varianza

```
mod4 <- update(mod3, weights=varFixed(~Basal))
mod5 <- update(mod3, weights=varIdent(form=~1|Group))
mod6 <- update(mod3, weights=varIdent(form=~1|Time))
mod8 <- update(mod3, weights=varExp(form=~fitted(.)))

AIC(mod3, mod4, mod5, mod6, mod8)

##      df  AIC
## mod3 13 3905
## mod4 13 4060
## mod5 14 3906
## mod6 20 3792
## mod8 14 3770

anova(mod3, mod4, mod5, mod6, mod8)

##      Model df  AIC   BIC logLik   Test L.Ratio p-value
## mod3      1 13 3905 3959  -1940
## mod4      2 13 4060 4115  -2017
## mod5      3 14 3906 3964  -1939 2 vs 3   156.50  <.0001
## mod6      4 20 3792 3875  -1876 3 vs 4   125.84  <.0001
## mod8      5 14 3770 3828  -1871 4 vs 5    10.02  0.1238
```

Estructura de Varianza varExp

```
library(car)
mod8 <- lme(Dol~Group+Basal+Time+Ed+Imc+Sex+event+Tqx+Group:Time, random=~Time|Px
```

```
,method="ML",weights=varExp(form=~fitted(.)), data=datLC)
AIC(mod8)

## [1] 3765
```

La estructura de Correlacion no se logro determinar por lo tanto se asume desconocida Correlacion:

```
library(psychometric)

## Loading required package: multilevel
## Loading required package: MASS

ICC1.lme(Dol,Px,datLC)

## [1] 0.4097
```

Componente Fijo Análisis no lineal

```
require(mgcv)
length(unique(datLC$Time))

## [1] 8

length(unique(datLC$Ed))

## [1] 12

length(unique(datLC$Imc))

## [1] 50

length(unique(datLC$Tqx))

## [1] 22

length(unique(datLC$Basal))

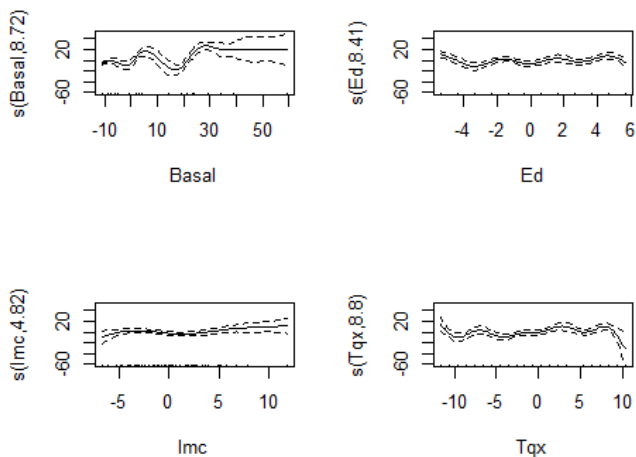
## [1] 18

tmp <- gam(Dol~Group+s(Basal)+Time+s(Ed)+s(Imc)+Sex+s(Tqx)+Group:Time, random=~Time|Px,data=datLC)
summary(tmp)

##
## Family: gaussian
## Link function: identity
##
```

```
## Formula:
## Dol ~ Group + s(Basal) + Time + s(Ed) + s(Imc) + Sex + s(Tqx) +
##   Group:Time
##
## Parametric coefficients:
##           Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  2.575      2.626   0.98  0.3274
## Group2       1.837      3.721   0.49  0.6218
## Time         3.953      0.464   8.51 2.6e-16
## SexM         6.728      2.558   2.63  0.0088
## Group2:Time  0.183      0.657   0.28  0.7807
##
## Approximate significance of smooth terms:
##           edf Ref.df    F p-value
## s(Basal) 8.72   8.96 11.56 2.8e-16
## s(Ed)    8.41   8.88  3.27 0.00049
## s(Imc)   4.82   5.84  2.49 0.02052
## s(Tqx)   8.80   8.98  4.50 2.3e-05
##
## R-sq.(adj) =  0.43  Deviance explained = 47.2%
## GCV = 293.44  Scale est. = 271.58    n = 480

plot(tmp,pages=1)
```



Pruebas de verosimilitud del componente aleatorio

```

mod16 <- lme(Dol~Group+Basal+I(Basal^2)+Time+Ed+Imc+Sex+Tqx+Group:Time,random=~T
ime|Px,method="ML",weights=varExp(form=~fitted(.)),data=datLC)
Anova(mod16)

## Analysis of Deviance Table (Type II tests)
##
## Response: Dol
##           Chisq Df Pr(>Chisq)
## Group      0.75  1      0.39
## Basal     22.19  1    2.5e-06
## I(Basal^2)  1.19  1      0.28
## Time     76.87  1    < 2e-16
## Ed        0.03  1      0.86
## Imc       0.01  1      0.94
## Sex       0.14  1      0.71
## Tqx       0.00  1      0.99
## Group:Time 0.03  1      0.87

mod17 <- lme(Dol~Group+Basal+I(Basal^2)+Time+Imc+Sex+Group:Time,random=~Time|Px,
method="ML",weights=varExp(form=~fitted(.)),data=datLC)
Anova(mod17)

## Analysis of Deviance Table (Type II tests)
##
## Response: Dol
##           Chisq Df Pr(>Chisq)
## Group      0.74  1      0.39
## Basal     23.46  1    1.3e-06
## I(Basal^2)  1.18  1      0.28
## Time     76.86  1    < 2e-16
## Imc       0.01  1      0.91
## Sex       0.12  1      0.73
## Group:Time 0.03  1      0.86

mod18 <- lme(Dol~Group+Basal+I(Basal^2)+Time+Sex,random=~Time|Px,method="ML",wei
ghts=varExp(form=~fitted(.)),data=datLC)
Anova(mod18)

## Analysis of Deviance Table (Type II tests)
##

```

```

## Response: Dol
##           Chisq Df Pr(>Chisq)
## Group      0.76  1      0.38
## Basal      25.05  1     5.6e-07
## I(Basal^2)  1.22  1      0.27
## Time       76.75  1     < 2e-16
## Sex        0.16  1      0.69

mod19 <- lme(Dol~Group+Basal+I(Basal^2)+Time,random=~Time|Px,method="ML",weights
=varExp(form=~fitted(.)),data=datLC)
Anova(mod19)

## Analysis of Deviance Table (Type II tests)
##
## Response: Dol
##           Chisq Df Pr(>Chisq)
## Group      0.68  1      0.41
## Basal      25.10  1     5.5e-07
## I(Basal^2)  1.45  1      0.23
## Time       76.58  1     < 2e-16

mod20 <- lme(Dol~Basal+I(Basal^2)+Time,random=~Time|Px,method="ML",weights=varExp
p(form=~fitted(.)),data=datLC)
Anova(mod20)

## Analysis of Deviance Table (Type II tests)
##
## Response: Dol
##           Chisq Df Pr(>Chisq)
## Basal      29.30  1     6.2e-08
## I(Basal^2)  2.35  1      0.13
## Time       76.72  1     < 2e-16

mod21 <- lme(Dol~Basal+Time,random=~Time|Px,method="REML",weights=varExp(form=~f
itted(.)),data=datLC)
Anova(mod21)

## Analysis of Deviance Table (Type II tests)
##
## Response: Dol

```

```
##          Chisq Df Pr(>Chisq)
## Basal   44.7  1    2.3e-11
## Time    75.0  1    < 2e-16
```

Modelo final MMRM

**LME(mod21)**

```
##
## summary:
##
## Linear mixed-effects model fit by REML
## Data: datLC
##   AIC   BIC logLik
## 3760 3794 -1872
##
## Random effects:
## Formula: ~Time | Px
## Structure: General positive-definite, Log-Cholesky parametrization
##           StdDev Corr
## (Intercept) 7.342 (Intr)
## Time         3.254 -0.386
## Residual     4.301
##
## Variance function:
## Structure: Exponential of variance covariate
## Formula: ~fitted(.)
## Parameter estimates:
##   expon
## 0.03437
## Fixed effects: Dol ~ Basal + Time
##           Value Std.Error DF t-value p-value
## (Intercept) 4.331   1.2086 419   3.583  4e-04
## Basal       0.498   0.0745  58   6.683  0e+00
## Time        4.082   0.4715 419   8.658  0e+00
## Correlation:
##   (Intr) Basal
## Basal  0.166
## Time  -0.495 -0.068
```



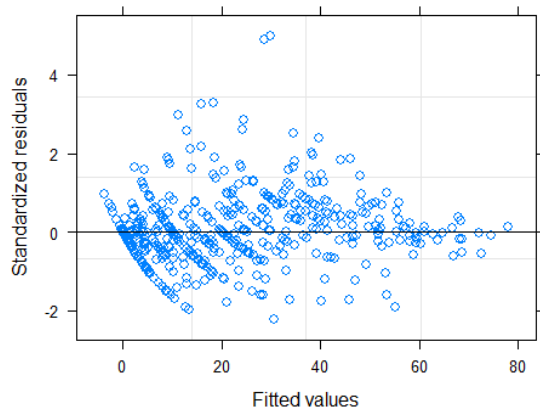
```

##
## Standardized Within-Group Residuals:
##   Min      Q1      Med      Q3      Max
## -2.2415 -0.4473 -0.0391  0.4986  5.0052
##
## Number of Observations: 480
## Number of Groups: 60
##
## intervals:
##
## Approximate 95% confidence intervals
##
## Fixed effects:
##           lower  est.  upper
## (Intercept) 1.9551 4.3308 6.7066
## Basal       0.3488 0.4979 0.6471
## Time        3.1553 4.0820 5.0087
## attr("label")
## [1] "Fixed effects:"
##
## Random Effects:
## Level: Px
##           lower  est.  upper
## sd((Intercept)) 5.3192 7.342 10.1341
## sd(Time)        2.5768 3.254 4.1081
## cor((Intercept),Time) -0.6386 -0.386 -0.0583
##
## Variance function:
##           lower  est.  upper
## expon 0.02839 0.03437 0.04034
## attr("label")
## [1] "Variance function:"
##
## Within-group standard error:
## lower  est.  upper
## 3.678 4.301 5.031
##

```

```
## Analysis of Deviance Table (Type II tests)
##
## Response: Dol
##      Chisq Df Pr(>Chisq)
## Basal  44.7  1  2.3e-11
## Time   75.0  1  < 2e-16

plot(mod21)
```

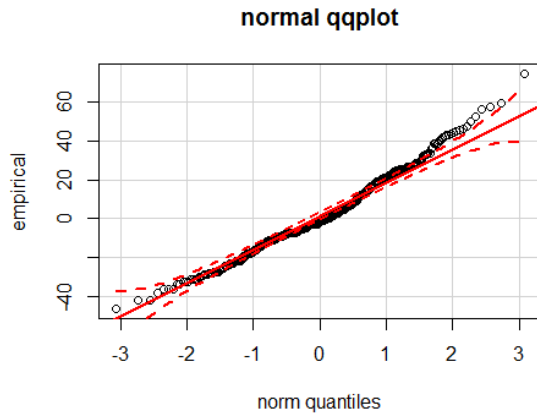


```
r2.corr.lme(datLC$Dol,mod21)

## [1] 0.7506

Normal(mod21$resid[,1])

##
##      Normality
##
## Attaching package: 'e1071'
##
## The following object is masked from 'package:Hmisc':
##
##      impute
```



```
##
## SKEW: 0.478
##
## KURTOSIS: 0.3535
##
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data:  dvec
## W = 0.98, p-value = 2e-05
```

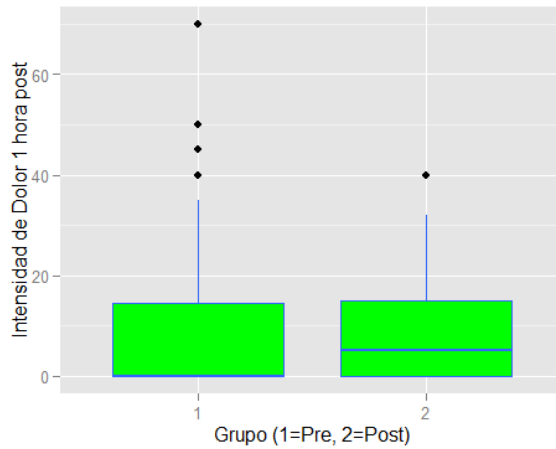
Análisis bivariado de dolor a cada hora.

```
wilcox.test(X0 ~ Grupo, alternative="two.sided", data=dat)

## Warning in wilcox.test.default(x = c(40L, 0L, 0L, 50L, 0L, 0L, 3L, 0L,
## 0L, : cannot compute exact p-value with ties

##
## Wilcoxon rank sum test with continuity correction
##
## data:  X0 by Grupo
## W = 370, p-value = 0.2
## alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

d01<- ggplot(dat, aes(Grupo, X0))
d01 + geom_boxplot(fill = "green", colour = "#3366FF") + labs(x= "Grupo (1=Pre,
2=Post)", y= "Intensidad de Dolor 1 hora post")
```



```
wilcox.test(X1 ~ Grupo, alternative="two.sided", data=dat)
```

```
## Warning in wilcox.test.default(x = c(40L, 10L, 0L, 50L, 0L, 0L, 0L, 0L, :  
## cannot compute exact p-value with ties
```

```
##
```

```
## Wilcoxon rank sum test with continuity correction
```

```
##
```

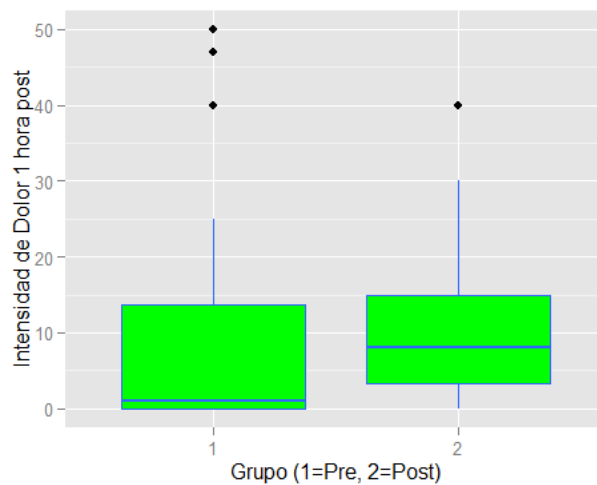
```
## data: X1 by Grupo
```

```
## W = 320, p-value = 0.06
```

```
## alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
```

```
dol1<- ggplot(dat, aes(Grupo, X1))
```

```
dol1 + geom_boxplot(fill = "green", colour = "#3366FF") + labs(x= "Grupo (1=Pre,  
2=Post)", y= "Intensidad de Dolor 1 hora post")
```



```
wilcox.test(X2 ~ Grupo, alternative="two.sided", data=dat)

## Warning in wilcox.test.default(x = c(50L, 10L, 0L, 40L, 0L, 0L, 15L, 0L, :
## cannot compute exact p-value with ties

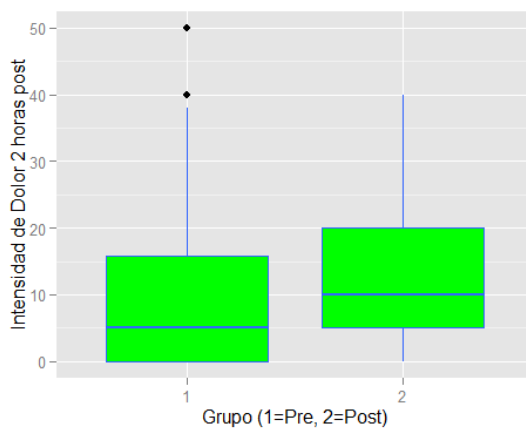
##

## Wilcoxon rank sum test with continuity correction

##

## data: X2 by Grupo
## W = 340, p-value = 0.1
## alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

dol2<- ggplot(dat, aes(Grupo, X2))
dol2 + geom_boxplot(fill = "green", colour = "#3366FF") + labs(x= "Grupo (1=Pre,
2=Post)", y= "Intensidad de Dolor 2 horas post")
```



```
wilcox.test(X3 ~ Grupo, alternative="two.sided", data=dat)

## Warning in wilcox.test.default(x = c(50L, 30L, 0L, 40L, 0L, 10L, 35L, 0L, :
## cannot compute exact p-value with ties

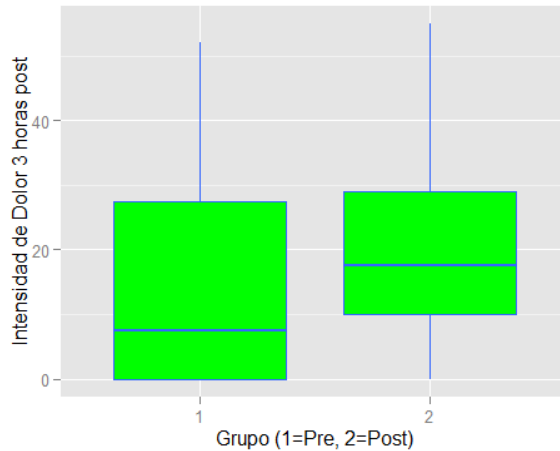
##

## Wilcoxon rank sum test with continuity correction

##

## data: X3 by Grupo
## W = 330, p-value = 0.08
## alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
```

```
dol3<- ggplot(dat, aes(Grupo, X3))
dol3 + geom_boxplot(fill = "green", colour = "#3366FF") + labs(x= "Grupo (1=Pre,
2=Post)", y= "Intensidad de Dolor 3 horas post")
```

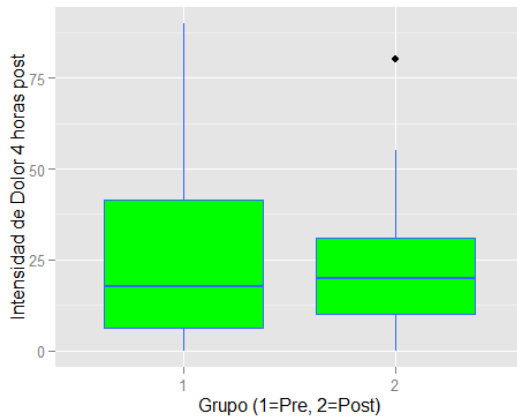


```
wilcox.test(X4 ~ Grupo, alternative="two.sided", data=dat)

## Warning in wilcox.test.default(x = c(40L, 30L, 10L, 50L, 0L, 90L, 42L,
## 10L, : cannot compute exact p-value with ties

##
## Wilcoxon rank sum test with continuity correction
##
## data: X4 by Grupo
## W = 450, p-value = 1
## alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

dol4<- ggplot(dat, aes(Grupo, X4))
dol4 + geom_boxplot(fill = "green", colour = "#3366FF") + labs(x= "Grupo (1=Pre,
2=Post)", y= "Intensidad de Dolor 4 horas post")
```



```
wilcox.test(X5 ~ Grupo, alternative="two.sided", data=dat)
```

```
## Warning in wilcox.test.default(x = c(60L, 20L, 0L, 70L, 3L, 50L, 42L,
## 20L, : cannot compute exact p-value with ties
```

```
##
```

```
## Wilcoxon rank sum test with continuity correction
```

```
##
```

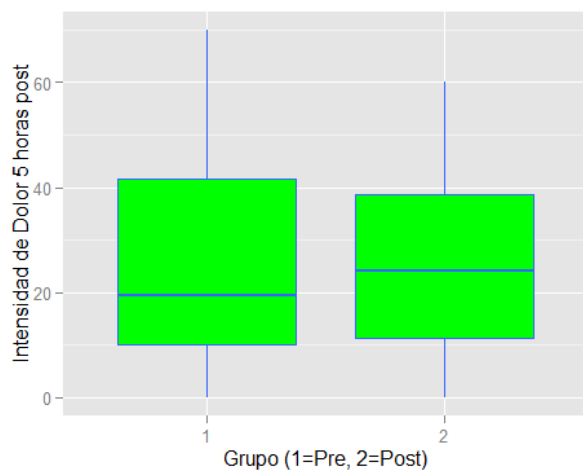
```
## data: X5 by Grupo
```

```
## W = 380, p-value = 0.3
```

```
## alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
```

```
do15<- ggplot(dat, aes(Grupo, X5))
```

```
do15 + geom_boxplot(fill = "green", colour = "#3366FF") + labs(x= "Grupo (1=Pre,
2=Post)", y= "Intensidad de Dolor 5 horas post")
```

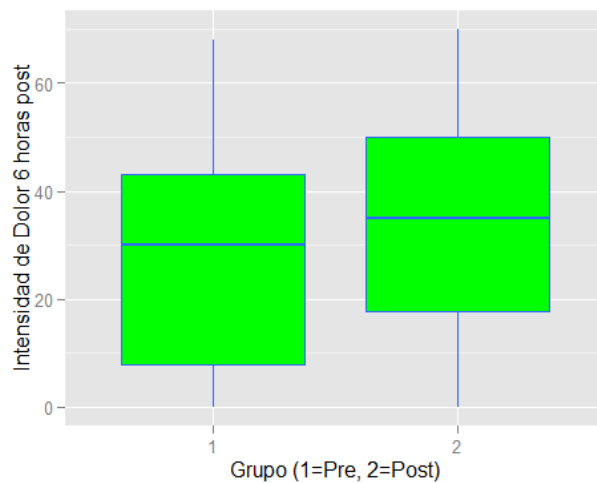


```
wilcox.test(X6 ~ Grupo, alternative="two.sided", data=dat)
```

```
## Warning in wilcox.test.default(x = c(60L, 0L, 0L, 30L, 7L, 30L, 68L, 30L, :
## cannot compute exact p-value with ties

##
## Wilcoxon rank sum test with continuity correction
##
## data: X6 by Grupo
## W = 380, p-value = 0.3
## alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

dol6<- ggplot(dat, aes(Grupo, X6))
dol6 + geom_boxplot(fill = "green", colour = "#3366FF") + labs(x= "Grupo (1=Pre,
2=Post)", y= "Intensidad de Dolor 6 horas post")
```



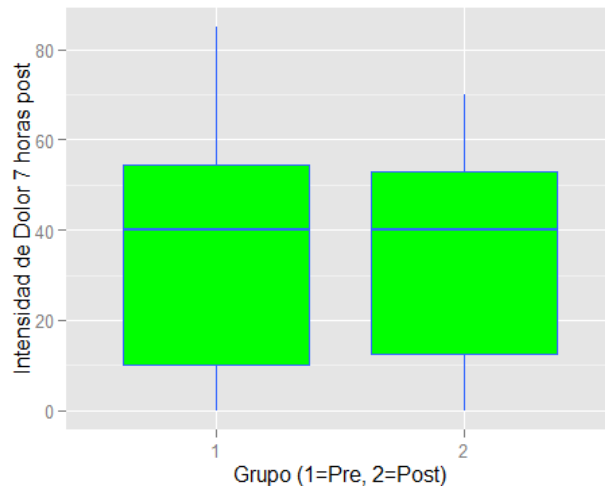
```
wilcox.test(X7 ~ Grupo, alternative="two.sided", data=dat)

## Warning in wilcox.test.default(x = c(60L, 0L, 0L, 10L, 10L, 40L, 53L,
## 50L, : cannot compute exact p-value with ties

##
## Wilcoxon rank sum test with continuity correction
##
## data: X7 by Grupo
## W = 430, p-value = 0.8
## alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
```



```
dol7<- ggplot(dat, aes(Grupo, X7))
dol7 + geom_boxplot(fill = "green", colour = "#3366FF") + labs(x= "Grupo (1=Pre,
2=Post)", y= "Intensidad de Dolor 7 horas post")
```



Analisis tiempo hasta una nueva toma analgesica

```
library(survival)
dats <- read.table("C:/Users/Vicente/Desktop/DATOS/DEXKETO/Analisis completo/sup
er.txt", header=TRUE, sep="\t", na.strings="NA", dec=".", strip.white=TRUE)
head(dats)
```

```
##   Grupo Sex  Ed  Imc tQX Tremed event
## 1     2   F  18 23.9  12   434     1
## 2     1   M  24 27.8  16   359     1
## 3     1   F  22 20.0  13   274     1
## 4     1   F  23 21.0  24   151     1
## 5     2   F  25 23.5  27   140     1
## 6     2   F  27 25.3  18   360     1
```

```
with(dats,KaplanMeier(Tremed,event,Grupo))
```

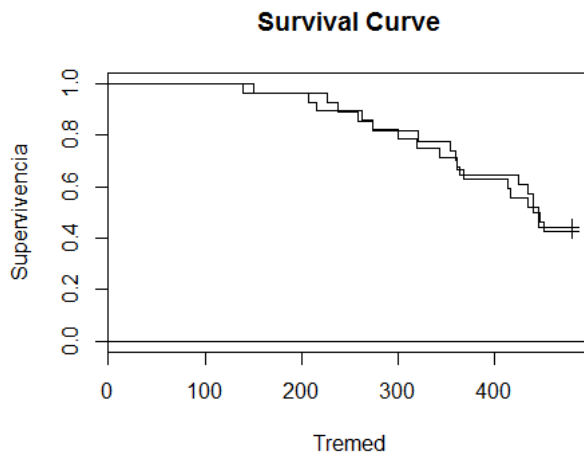
```
##           Kaplan-Meier
## Call: survfit(formula = Surv(Time, Status) ~ Treat)
##
##           Treat=1
##   time n.risk n.event survival std.err lower 95% CI upper 95% CI
##   151    27     1    0.963  0.0363    0.894    1.000
##   226    26     1    0.926  0.0504    0.832    1.000
```

```

##    237    25     1    0.889  0.0605    0.778    1.000
##    258    24     1    0.852  0.0684    0.728    0.997
##    274    23     1    0.815  0.0748    0.681    0.975
##    320    22     1    0.778  0.0800    0.636    0.952
##    354    21     1    0.741  0.0843    0.593    0.926
##    359    20     1    0.704  0.0879    0.551    0.899
##    360    19     1    0.667  0.0907    0.511    0.870
##    368    18     1    0.630  0.0929    0.471    0.841
##    413    17     1    0.593  0.0946    0.433    0.810
##    416    16     1    0.556  0.0956    0.396    0.778
##    434    15     1    0.519  0.0962    0.361    0.746
##    445    14     2    0.444  0.0956    0.292    0.678
##
##                                Treat=2
##  time n.risk n.event survival std.err lower 95% CI upper 95% CI
##    140    28     1    0.964  0.0351    0.898    1.000
##    207    27     1    0.929  0.0487    0.838    1.000
##    216    26     1    0.893  0.0585    0.785    1.000
##    262    25     1    0.857  0.0661    0.737    0.997
##    274    24     1    0.821  0.0724    0.691    0.976
##    300    23     1    0.786  0.0775    0.648    0.953
##    319    22     1    0.750  0.0818    0.606    0.929
##    342    21     1    0.714  0.0854    0.565    0.903
##    360    20     1    0.679  0.0883    0.526    0.876
##    364    19     1    0.643  0.0906    0.488    0.847
##    424    18     1    0.607  0.0923    0.451    0.818
##    434    17     1    0.571  0.0935    0.415    0.788
##    439    16     1    0.536  0.0942    0.379    0.756
##    440    15     1    0.500  0.0945    0.345    0.724
##    446    14     1    0.464  0.0942    0.312    0.691
##    451    13     1    0.429  0.0935    0.279    0.657
##
## Call: survfit(formula = Surv(Time, Status) ~ Treat, conf.int = 1 -
##   alpha)
##
##           n events median 0.95LCL 0.95UCL
## Treat=1 27     15     445     368     NA

```

```
## Treat=2 28      16      443      364      NA
## Call:
## survdiff(formula = Surv(Time, Status) ~ Treat)
##
##           N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
## Treat=1 27      15      15.2   0.00152   0.003
## Treat=2 28      16      15.8   0.00145   0.003
##
## Chisq= 0  on 1 degrees of freedom, p= 0.956
```



```
with(dats,KaplanMeier(Tremed,event))
```

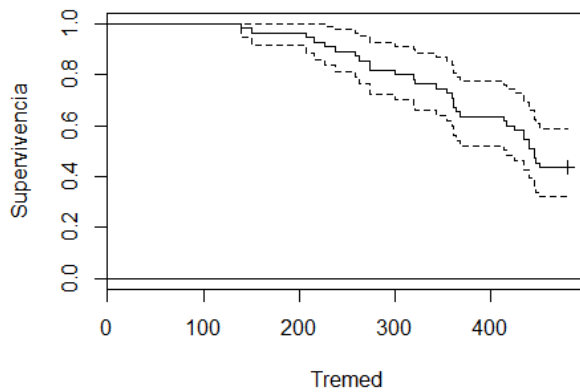
```
##           Kaplan-Meier
## Call: survfit(formula = Surv(Time, Status) ~ 1, conf.int = 1 - alpha)
##
##   time n.risk n.event survival std.err lower 95% CI upper 95% CI
##   140    55     1    0.982  0.0180    0.947    1.000
##   151    54     1    0.964  0.0252    0.915    1.000
##   207    53     1    0.945  0.0306    0.887    1.000
##   216    52     1    0.927  0.0350    0.861    0.999
##   226    51     1    0.909  0.0388    0.836    0.988
##   237    50     1    0.891  0.0420    0.812    0.977
##   258    49     1    0.873  0.0449    0.789    0.965
##   262    48     1    0.855  0.0475    0.766    0.953
##   274    47     2    0.818  0.0520    0.722    0.927
##   300    45     1    0.800  0.0539    0.701    0.913
##   319    44     1    0.782  0.0557    0.680    0.899
##   320    43     1    0.764  0.0573    0.659    0.885
```

```

## 342 42 1 0.745 0.0587 0.639 0.870
## 354 41 1 0.727 0.0601 0.619 0.855
## 359 40 1 0.709 0.0612 0.599 0.840
## 360 39 2 0.673 0.0633 0.559 0.809
## 364 37 1 0.655 0.0641 0.540 0.793
## 368 36 1 0.636 0.0649 0.521 0.777
## 413 35 1 0.618 0.0655 0.502 0.761
## 416 34 1 0.600 0.0661 0.484 0.745
## 424 33 1 0.582 0.0665 0.465 0.728
## 434 32 2 0.545 0.0671 0.429 0.694
## 439 30 1 0.527 0.0673 0.411 0.677
## 440 29 1 0.509 0.0674 0.393 0.660
## 445 28 2 0.473 0.0673 0.358 0.625
## 446 26 1 0.455 0.0671 0.340 0.607
## 451 25 1 0.436 0.0669 0.323 0.589
## Call: survfit(formula = Surv(Time, Status) ~ 1, conf.int = 1 - alpha)
##
##      n events median 0.95LCL 0.95UCL
## 55      31 445      416      NA

```

**Survival Curve**



..

*“La educación consiste en enseñar a los hombres, no lo que deben pensar, sino a pensar”.*

## AGRADECIMIENTO

A *Dios*, por ser mi fortaleza y mi guía.

A *Wendy*, mi esposa, por su apoyo y comprensión.

A *Victoria*, mi hija, por ser mi felicidad y motivación.

A *Mario*, mi suegro, por su apoyo incondicional y cuidado de mi familia durante el trayecto de mis estudios.

A *mis padres y hermanos*, por brindarme las herramientas para la vida.

A mis asesores y todas aquellas personas que formaron parte de este trabajo, por su amistad y colaboración.

En especial al Dr. Amaury de Jesús Pozos Guillén, por ser guía y ejemplo a seguir en el área de investigación, por su confianza y paciencia para la conclusión de este proyecto.

A la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, por abrir sus puertas a mi formación y por la calidad de su personal docente.