

518145772
R. 9.387

X

T/Foll
0-089.87
LOP



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA BUCOFACIAL

**PAPEL DE LA INTERLEUQUINA-6 EN EL POSTOPERATORIO DE LA
CIRUGÍA DEL TERCER MOLAR INFERIOR**

TESIS DOCTORAL

**DIRECTORES: PROF. DR. JOSÉ M^a MARTÍNEZ-GONZÁLEZ
PROF. DR. MANUEL DONADO RODRÍGUEZ**

CARMEN LÓPEZ CARRICHES.



AÑO 2000

¡24804824

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

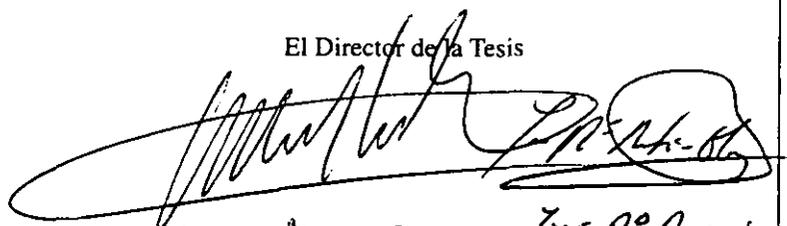
El Prof. Dr. Manuel Donado Rodríguez y el Prof. Dr. José M^a Martínez González han dirigido el trabajo de investigación realizado por Doña Carmen López Carriches, considerando que reúne los requisitos necesarios para su defensa, tanto por los objetivos planteados, su hipótesis de trabajo, material utilizado y metodología, así como los resultados obtenidos y la discusión consiguiente, respondiendo las conclusiones a los objetivos formulados.

V^oB^o
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: _____
(Fecha y firma)

DNI



Fdo.: MANUEL DONADO JOSÉ P. MARTÍNEZ GONZÁLEZ
(Fecha y firma)
24-4-00

DNI 10.717.106 A

278966-E

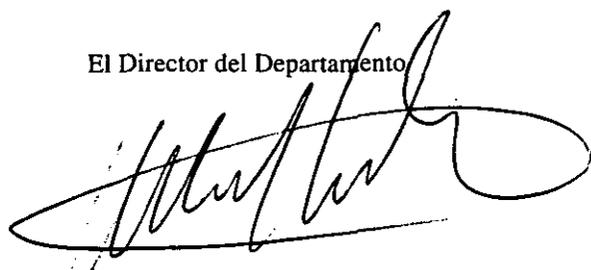
INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

Reunido este consejo de Departamento en la fecha abajo indicada, considera que el trabajo de investigación "PAPEL DE LA INTERLEUQUINA-6 EN EL POSTOPERATORIO DE LA CIRUGÍA DEL TERCER MOLAR INFERIOR", realizado en este Departamento, cumple los objetivos investigadores del mismo, enjuiciándolo de forma positiva tanto en su planteamiento como en su desarrollo, por lo que se considera que reúne las condiciones para ser presentado como tesis doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

27-4-00

El Director del Departamento



Fdo.: MANUEL DONADO RODRÍGUEZ
(Fecha y firma)

A mi madre

Mi agradecimiento sincero:

Al Prof. Dr. Manuel Donado Rodríguez, por haberme permitido realizar este estudio en su Departamento y bajo su dirección.

Al Prof. Dr. José M^a Martínez-González, investigador incansable, que ha sido el impulsor, no sólo de esta tesis, sino de todos aquellos proyectos que he realizado en la Facultad.

A mis compañeros del Máster de Cirugía por su apoyo y amistad durante estos años de aprendizaje.

Al Prof. Dr. Mariano Sanz Alonso, por prestarme desinteresadamente gran parte del equipo necesario para la realización de la tesis.

Al Dr. Pedro Cuesta Alvaro, que tan amablemente ha realizado el estudio estadístico.

Al equipo del laboratorio de Microbiología de la Facultad de Odontología, que con mucha paciencia, han llevado a cabo la prueba ELISA.

A Paloma y María, sin cuya colaboración la parte quirúrgica no se hubiera podido llevar a cabo.

Al Dr. Jorge Gamonal, del Centro de Investigaciones Científicas, gran conocedor de las citoquinas, por su orientación en este trabajo.

A mi familia, por su apoyo constante.

A Eloy Celaya, por su cariño y comprensión en estos años de trabajo.

ÍNDICE

1-ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	3
2-HIPÓTESIS DE TRABAJO. OBJETIVOS	7
3-INTRODUCCIÓN.....	9
3.1-Citoquinas. Generalidades.....	9
3.2-Clasificación	13
a) Interleuquinas.....	15
b) Agentes citotóxicos.....	43
c) Interferones.....	46
d) Factores estimuladores de colonia.....	48
e) Factores de crecimiento.....	50
3.3 Citoquinas y patología.....	50
3.4 Modulación terapéutica de citoquinas	53
3.5 Postoperatorio del tercer molar inferior.....	58
4. MATERIALES Y METODOLOGÍA.....	69
4.1 Materiales.....	69
4.2 Metodología	73
4.3 Anexo.....	87
5. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	91
6. DISCUSIÓN.....	199
7. CONCLUSIONES.....	223
8. BIBLIOGRAFÍA.....	225

1.-ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

La extracción quirúrgica del tercer molar inferior es la práctica más habitual en la Cirugía Bucal; una gran cantidad de pacientes demandan su extracción por problemas en su erupción, entre los que destacan accidentes infecciosos, mecánicos, reflejos y tumorales. ⁽¹⁾

Este tipo de cirugía suele tener consecuencias clínicas para el paciente (dolor postoperatorio, inflamación y trismo) y repercusiones sociales (absentismo laboral, gasto farmacológico, etc.)

Se ha comenzado a investigar, en los últimos años, la utilidad de ciertas citoquinas, como interleuquina-1 e interleuquina-6, como marcadores de actividad en la periodontitis, pero, hasta nuestro conocimiento, no hay estudios publicados que valoren estas sustancias en la cirugía del tercer molar inferior. ^(2,3,4,5,6,7)

Las citoquinas son proteínas y glicoproteínas multifuncionales que actúan como factores reguladores intercelulares, tanto locales como sistémicos. Entre ellas se incluyen, además de las interleuquinas, factores citotóxicos, factores de diferenciación, factores de crecimiento, etc. Se comenzaron a estudiar en los años sesenta y setenta y hoy, gracias al desarrollo y aplicación de modernas técnicas de purificación de proteínas y microsecuencia, así como de expresión proteica, se sabe mucho más de este gran número de proteínas.

Estas sustancias interactúan con receptores de alta afinidad específicos y presentan un efecto sinérgico entre ellas, al mismo tiempo que existen mecanismos reguladores de su producción, algunos de los cuales todavía no son bien conocidos.

Las citoquinas tienen muchas funciones, entre ellas regular el crecimiento, diferenciación y proliferación de los linfocitos T y B y pueden inducir la diferenciación y proliferación de células hematopoyéticas. El grupo más amplio y más estudiado es el de las interleuquinas, de éstas, la IL-6 juega un importante papel en la inflamación, junto a IL-1 y Factor de Necrosis Tumoral (TNF). La respuesta del huésped a las lesiones y a la infección implica la producción de IL-6, por tanto sabemos que las citoquinas son necesarias en la respuesta a las lesiones e infección, pero no hay que olvidar que una sobreproducción de citoquinas puede conducir a

patología sistémica o tisular. Por ejemplo, la IL-6 es un mediador de inflamación y destrucción tisular encontrado en la artritis reumatoide. Se sabe que varias citoquinas están implicadas en ciertas enfermedades como shock séptico, parasitemia, cáncer, sarcoidosis, etc.⁽⁸⁾ De hecho, se están realizando estudios in vitro de sangre de pacientes con varias enfermedades, para cuantificar la liberación de IL-6 relacionada específicamente con cada enfermedad.⁽⁹⁾

Una función muy importante de la IL-6 es la regulación de la biosíntesis de proteínas de fase aguda: la IL-6 estimula el espectro completo de estas proteínas: fibrinógeno, α -1 antitripsina, α -1 glicoproteína ácida, proteína C reactiva, etc.^(10,11) Esto indica que participa activamente en la inflamación aguda.^(12,13)

Numerosas observaciones indican que los niveles de IL-6 en los fluidos corporales se incrementan rápidamente tras la infección. Tras la inyección de lipopolisacáridos en el ratón, los niveles séricos de IL-6 se elevan tras 30 minutos⁽¹¹⁾. En voluntarios tratados con endotoxina el pico de IL-6 circulante se alcanzó entre una y cuatro horas después. Además la IL-6 empieza a disminuir con la temperatura corporal y otros signos de mejoría del estado inflamatorio.⁽¹⁴⁾ Estos niveles elevados de IL-6 en plasma cuando hay una infección o inflamación aguda indican una función exocrina, como de hormona.⁽¹⁵⁾

Otra de sus funciones es participar en la reabsorción ósea: estimula la diferenciación de osteoclastos.^(16,17) Esto tiene importantes repercusiones en Periodoncia e Implantología.

Actualmente se está estudiando, a nivel general, si la inhibición selectiva de la síntesis o de la acción de citoquinas específicas puede tener beneficios terapéuticos.⁽¹⁸⁾ Las grandes compañías farmacológicas intentan descubrir fármacos que frenen ciertas acciones de las citoquinas, realizándose actualmente investigaciones con inmunosupresores, anticuerpos monoclonales, receptores solubles de citoquinas, etc. A pesar de todos los esfuerzos no hay resultados concluyentes debido en gran parte al gran número de interacciones de las citoquinas que hace que su comportamiento “in vitro” no pueda ser igual “in vivo”. Se sabe que los glucocorticoides, así como las prostaglandinas, inhiben ciertas citoquinas.⁽¹⁹⁾

A nivel del territorio maxilofacial, Miyawaki y colaboradores⁽²⁰⁾ han comprobado que el nivel de IL-6 en plasma se eleva tras someter a los pacientes a distintas intervenciones (quistectomías, extirpación de tumores benignos, etc.) por lo que es de suponer que tras la agresión que supone la exodoncia quirúrgica del tercer molar inferior se liberen gran cantidad de citoquinas localmente (entre ellas IL-6) y sean éstas en gran parte responsables de las complicaciones postquirúrgicas.

Basándonos en estas aportaciones, consideramos justificado en el momento actual la realización de un estudio sobre interleuquina-6 que pueda demostrarnos su participación e implicación en la cirugía de los terceros molares inferiores. ,

2.- HIPÓTESIS DE TRABAJO. OBJETIVOS.

Cruickshank y colaboradores ⁽²¹⁾ evaluaron la respuesta de IL-6 en pacientes sometidos a cirugías de diferente magnitud (cirugía menor, colecistectomía, cirugía de cadera, colorrectal y cirugía vascular mayor). En todos los casos la IL-6 en suero se elevó entre 2 y 4 horas después de la incisión y la magnitud de la respuesta fue distinta en los cinco grupos. Los niveles de IL-6 se correlacionaban con la duración de la cirugía. Los autores concluyeron que la IL-6 es un marcador sensitivo y temprano del daño tisular. En general, cuanto más grande es el daño quirúrgico más grande es la respuesta en suero de IL-6 y más grande el pico de concentración en suero de dicha citoquina. El pico máximo de IL-6 se alcanzó a las 6-12 horas de la intervención. En otros estudios el pico máximo de concentración se alcanzaba a las 24 horas. ⁽²²⁾

La IL-1 aunque también es uno de los mediadores principales de la respuesta de fase aguda en humanos, no se detecta tan fácilmente tras el trauma quirúrgico. En estudios de Baigrie y colaboradores ⁽²³⁾ sobre pacientes subsidiarios de cirugía aórtica y de reparación de hernia inguinal se detectó IL-1 sólo en el periodo peroperatorio. Esta liberación de IL-1 fue anterior a la de IL-6 lo que coincide con la observación “in vitro” de que la IL-1 induce la síntesis y liberación de IL-6.

En estudios de Di Padova ⁽²⁴⁾ sobre IL-6 y cirugía se comprobó que los pacientes que tuvieron algún tipo de complicación postoperatoria tenían niveles significativamente más elevados de IL-6. Una exagerada y temprana respuesta de IL-6 se asoció con el desarrollo clínico de complicaciones, como infección. La IL-6 podría ser de gran ayuda en la identificación de pacientes que van a desarrollar complicaciones para proporcionarles una monitorización más cuidadosa.

Al igual que en otras cirugías, a nivel del territorio maxilofacial se elevan los niveles de IL-6 en plasma (quistectomía, extirpación de tumores benignos, etc) ⁽²⁰⁾

Nuestra hipótesis de trabajo es que tras la cirugía del tercer molar inferior se liberan gran cantidad de citoquinas y éstas podrían ser las responsables de las complicaciones postoperatorias (dolor, inflamación y trismo). De este modo, el nivel de citoquinas en plasma, podría estar asociado con la magnitud del daño tisular causado con la cirugía. Al ser la IL-6 una de las citoquinas con más actividad

proinflamatoria ^(21,22,23,25) y que más se eleva tras una intervención quirúrgica, asumimos que es la que más participa en las complicaciones tras la cirugía del tercer molar inferior, por eso será la que evaluemos.

Del mismo modo hipotetizamos que la concentración de IL-6 podría variar según el antiinflamatorio utilizado en el postoperatorio, pues varios estudios confirman que los glucocorticoides inhiben la producción de esta citoquina ^(26,27,28)

Hemos elegido como antiinflamatorio no esteroideo el diclofenaco sódico por haberse usado durante años en este tipo de intervención y estar respaldada su eficacia por numerosos estudios de investigación.⁽²⁹⁾ Como corticoide hemos utilizado la metilprednisolona por poder ser usado fácilmente por vía oral y ser de acción corta suprimiendo así menos el eje hipotálamo-hipofisario.

Para comprobar nuestra hipótesis nos planteamos como OBJETIVOS los siguientes:

- 1.- Determinar si tras la cirugía del tercer molar inferior se produce una liberación de IL-6 como en otros tipos de cirugía.
- 2.- Comprobar si existen diferencias en la evolución tras el tratamiento quirúrgico (grado de dolor, inflamación y trismo) según los niveles de IL-6 presentes en el fluido crevicular gingival.
- 3.- Relacionar el tiempo de intervención con la liberación de IL-6.
- 4.- Comparar la cantidad de IL-6 en pacientes que tomaron AINES y en aquellos que tomaron glucocorticoides.
- 5.- Determinar en qué grupo de pacientes el postoperatorio es más favorable.

3.- INTRODUCCIÓN

3.1. CITOQUINAS. GENERALIDADES

CONCEPTO

Las citoquinas son un grupo creciente de potentes proteínas multifuncionales, alguna de ellas glucosiladas (glucopéptidos), que actúan como factores reguladores intercelulares locales y/o sistémicos.⁽³⁰⁾

Estas sustancias ejercen un efecto pleiotrópico, es decir, actúan a nivel de diferentes tipos celulares que se encuentran en su vecindad (efecto paracrino) e incluso en la misma célula que las produce (efecto autocrino). Si los niveles de secreción son elevados, pueden pasar a la circulación sistémica actuando de forma similar a las sustancias hormonales. La expresión de su actividad viene condicionada por el microambiente en el que son generadas, dependiendo su función, de su concentración y de la célula sobre la que actúan. Interaccionan con receptores de alta afinidad específicos y presentan un efecto sinérgico entre ellas, al mismo tiempo que existen mecanismos reguladores de su producción.⁽³¹⁾

Regulan todos los procesos biológicos importantes: Crecimiento y activación celulares, inflamación, inmunidad, reparación hística, fibrosis y morfogénesis. Algunas citoquinas son también quimiotácticas para determinados grupos celulares.⁽⁸⁾

Se pueden resumir en dos las acciones de las citoquinas:

- 1.- Modulación de la actividad celular (metabolismo, síntesis, secreción).
- 2.- Modulación de la división/diferenciación celular.⁽¹⁸⁾

Se diferencian de las hormonas clásicas por varios motivos: Están sintetizadas normalmente por más de una célula, tienen un amplio abanico de acciones biológicas que se solapan y generalmente actúan sólo a cortas distancias.

La mayoría de las células de mamíferos son capaces de producir varias citoquinas y de responder a varias citoquinas a través de receptores de superficie.⁽³⁰⁾

Aunque, como hemos dicho, las citoquinas son responsables de importantes funciones homeostáticas, así como del mantenimiento de poblaciones celulares y de la respuesta de fase aguda a la infección, una sobreproducción de citoquinas puede conducir a patología sistémica o tisular. Por ejemplo, la Interleuquina-1(IL-1) es un mediador clave de la inflamación y la destrucción tisular en la artritis reumatoide, que es una enfermedad autoinmune. También pueden ser responsables de lesiones tisulares en varias enfermedades desde las lesiones de infecciones agudas, como el shock séptico, hasta las enfermedades infecciosas crónicas, como el SIDA y enfermedades crónicas idiopáticas como esclerodermia y sarcoidosis. También están envueltas en la patogénesis del cáncer.⁽¹⁸⁾

Las características de las citoquinas se pueden resumir, por tanto, como sigue:

- 1.- Son proteínas secretadas, a menudo glicosiladas de bajo peso molecular. (< 80 kDa).
- 2.- Participan en la inmunidad e inflamación donde regulan la amplitud y duración de la respuesta. La secreción de citoquinas es un suceso breve y autolimitante. La producción basal normalmente está ausente u ocurre a niveles muy bajos.
- 3.- Las citoquinas, en común con otras hormonas, inician su acción uniéndose a receptores específicos en la superficie de las células diana. La densidad de los receptores puede variar de 10 a 10.000/célula. Estos receptores normalmente son de alta afinidad. Además de estos receptores de superficie, también existen receptores solubles. Las citoquinas tienden a ser paracrinas (actúan en células cercanas) o autocrinas (actúan en la misma célula), más que endocrinas (secretadas en la circulación para actuar en una célula distante)
- 4.- La activación de los receptores de superficie conduce a un cambio en el patrón celular de RNA y la síntesis de proteínas y a un comportamiento celular alterado.
- 5.- Las citoquinas actúan en muchos tipos de células diferentes (pleiotropismo) y muchas tienen los mismos efectos que otras (redundancia)
- 6.- Las citoquinas a menudo influyen en la síntesis y acción de otras citoquinas. Existe el concepto de cascada de citoquinas ya que se ha visto que la liberación de

citoquinas suele ser secuencial, aunque esta cascada tiene muchas variaciones según el carácter y el momento del agente estimulador, por ejemplo, ante bacterias Gramnegativas hay una liberación secuencial de TNF, IL-1 e IL-6 e IL-8.⁽³²⁾ La inducción de la síntesis de una citoquina por otras puede promover la amplificación de respuestas biológicas tal como el desarrollo de la respuesta inflamatoria en el lugar de una lesión tisular.⁽³³⁾

7.- Las citoquinas a menudo tienen múltiples efectos en la misma célula.

8.- Las citoquinas actúan como reguladores de la división celular en muchas células diana, es decir, como factores de crecimiento y en gran cantidad de ocasiones sus acciones están dirigidas a células hematopoyéticas.⁽³⁴⁾

9.- La respuesta de una célula a una citoquina dada depende de la concentración local de la citoquina, el tipo de célula y otros reguladores celulares a los cuales está expuesta al mismo tiempo.^(35,36)

ASPECTOS GENERALES DE LA BIOLOGÍA DE CITOQUINAS

Las citoquinas proceden de diferentes células. Algunas como IL-2 proceden principalmente de un solo tipo de células (células T) mientras que otras, como la IL-1 y la IL-6, pueden estar producidas por células muy diferentes. La principal fuente de citoquinas son los macrófagos y las células T. Las células diana de la acción de las citoquinas, también pueden ser restringidas o de muy diversos tipos. Como ya se ha comentado, muchas citoquinas son pleiotrópicas, es decir, tienen múltiples actividades en diferentes células diana. No se sabe bien cómo una molécula puede ejercer efectos tan diferentes en diferentes células diana, puede ser que el mismo receptor utilice diferentes vías de señal intracelular en diferentes células. El receptor también influye en el tipo de respuesta, así, citoquinas que estructuralmente no están muy relacionadas, como TNF y LT tienen efectos biológicos muy similares por unirse al mismo receptor. También ocurre que citoquinas que no están relacionadas y que se unen a distintos receptores, como IL-1, IL-6 y TNF, algunas veces comparten actividades biológicas similares. Esto podría ser porque los distintos receptores de citoquinas usan los mismos mecanismos de señal dentro de la célula.

Otro importante aspecto de las citoquinas es que frecuentemente trabajan juntas para producir efectos, por ejemplo, IL-2 e IL-4 tienen sinergismo para causar proliferación de células T. Sus actividades también pueden ser antagónicas, así, TGF- β inhibe la producción de IL-2 por células T. ^(37,38) Es decir, a las citoquinas no se les puede considerar de forma aislada sino que operan en el contexto de una red de citoquinas. ^(33,34)

Son diversos los estímulos que regulan la producción de citoquinas, la mayoría de las veces son infecciones virales, bacterianas y por parásitos. ⁽³⁸⁾ El agente más importante suele ser el componente lipopolisacárido de las bacterias Gramnegativas (LPS), que es un componente integral de la pared de la bacteria. Los macrófagos y otros tipos de células se pueden activar por los LPS y producen rápidamente mediadores que tienen actividades bactericidas (óxido nítrico) y citoquinas. ^(39,40) Otros estímulos para la producción de citoquinas provienen de la matriz extracelular, por ejemplo, la adherencia de monocitos y macrófagos a fibronectina induce la transcripción de GM-CSF y la adherencia a colágeno induce IL-1 y TNF- α . También se inducen citoquinas mediante la adhesión intercelular, así, la unión de macrófagos a células tumorales induce TNF- α . ⁽⁴¹⁾

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El conocimiento de las citoquinas comenzó con el estudio de la piroxia: William Welch en 1888 ⁽⁴²⁾ dijo que la fiebre resulta del desequilibrio de la regulación normal de la temperatura del cuerpo en el cerebro causado por “fermentos” producidos por la acción de microbios o sus productos en la célula huésped.

Pero hasta mediados de los cincuenta no se descubrió que los leucocitos de los mamíferos producían una proteína que causa fiebre al inyectarla en animales. Esta proteína se llamó “granulocito pirógeno”, “leucocito pirógeno”, “pirógeno endógeno” y más tarde “mediador endógeno de leucocito”. ⁽⁴²⁾

Otro factor que contribuyó al desarrollo de nuestro conocimiento de las citoquinas fue la demostración de que linfocitos sensibilizados, cuando se exponían al antígeno, liberaban un factor soluble que inhibía la migración de macrófagos, denominado factor inhibidor de la migración de macrófagos. ⁽⁴²⁾ Se describieron otros

factores derivados de linfocitos y por ello se acuñó el término de linfoquina para describir estos factores antígeno-específicos.

Más tarde se descubrió que el factor activador de linfocitos, necesario en la proliferación de linfocitos, era idéntico al pirógeno endógeno.⁽⁴³⁾

Esta molécula se denominó Interleuquina-1 (IL-1) en el Segundo Congreso Internacional de Linfoquinas en 1979, que tuvo lugar en Suecia. Desde entonces hasta hoy se han descubierto más de 40 citoquinas.

El término citoquina fue sugerido para definir proteínas derivadas de otras células distintas de linfocitos (que producen linfoquinas) y distintas de fagocitos mononucleares (que producen monoquinas).⁽⁴⁴⁾

El término interleuquina fue introducido para describir factores que facilitaban la comunicación entre leucocitos. Hay 17 citoquinas que han sido denominadas interleuquinas, aunque ciertas interleuquinas están producidas por células que no son leucocitos y pueden actuar sobre células que no son leucocitos. Esta denominación se tomó de la nomenclatura de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología.⁽³⁷⁾

El Factor de Necrosis Tumoral (TNF) fue descrito por su actividad citotóxica que mataba células tumorales. Ahora se sabe que tiene muchas más actividades sobre todo como mediador de la fase aguda y la respuesta inflamatoria.⁽⁴⁵⁾

Algunas citoquinas poseen un estrecho margen de actividades biológicas (ej. eritropoyetina) mientras que otras como la IL-1 tienen múltiples actividades lo que hace difícil clasificarlas.

3.2. CLASIFICACIÓN

Pueden ser divididas en cinco familias:

- 1.- Interleuquinas.
- 2.- Agentes citotóxicos.
- 3.- Interferones.

- 4.- Factores estimuladores de colonia.
- 5.- Factores de crecimiento.

También se pueden clasificar en cuatro grandes grupos según sus acciones biológicas, aunque muchas citoquinas pueden tener funciones en más de una de esas categorías:

1.- ***Mediadores de la inmunidad natural.*** Son citoquinas que protegen contra la infección viral y las que son responsables de la respuesta inflamatoria protectora contra las bacterias como TNF, IL-1, IL-6 y las quimioquinas (citoquinas cuyo principal efecto es la quimiotaxis de leucocitos).

2.- ***Regulación de la activación de linfocitos, crecimiento y diferenciación.*** Están implicadas en el desarrollo de subunidades específicas de linfocitos. La subunidad determina el tipo de respuesta inmune. Son entre otras la IL-2, que favorece una respuesta inmune mediada por células y la IL-4, que participa en la respuesta alérgica.

3.- ***Reguladores de la inflamación inmunomediada.*** Activan células inflamatorias no específicas en respuesta al reconocimiento de antígenos específicos por linfocitos T. IFN- γ activa macrófagos para fagocitar microbios. También están GM-CSF y en menor medida IL-1 y TNF.

4.- ***Estimuladores del crecimiento y diferenciación de leucocitos inmaduros.*** Estas citoquinas se denominan colectivamente factores estimuladores de colonia (colony stimulating factors -CSF-) y específicamente incluyen factores estimuladores de colonia de granulocitos -G-CSF-, de monocitos -M-CSF- y de granulocitos y monocitos -GM-CSF-.⁽³⁵⁾

Antes de centrarnos en la IL-6, objeto de nuestra investigación, haremos un breve repaso de las principales citoquinas.

INTERLEUQUINAS

INTERLEUQUINA-1 (IL-1)

Es el nombre con el que, desde 1979, se conoce a un factor que recibió en un principio diversas denominaciones: Pirógeno endógeno (endogen pirogen-EP-), factor activador linfocitario (lymphocyte activating factor-LAF-), factor celular mononuclear (mononuclear cell factor-MCF-), mediador endógeno leucocitario (leucocyte endogenous mediator-LEM-), factor activador de células B (B cell activating factor-BAF-). Estas sustancias se caracterizaron y se demostró que tenían unas características comunes.⁽³¹⁾

La IL-1 es una proteína ácida de 12-18 kDa que en su forma más estable tiene un peso molecular de 17kDa. Comprende dos proteínas inflamatorias, IL-1 α e IL-1 β , que son codificadas por dos genes. Sus secuencias de aminoácidos tienen sólo un 26% de similitud, pero sus actividades biológicas son comparables con pequeñas excepciones; ambas moléculas parecen actuar en el mismo receptor.^(45,46,47,48,49)

La IL-1 β actúa como mediador soluble, mientras que la IL-1 α permanece principalmente asociada a células y es activa durante el contacto célula-célula.⁽⁵⁰⁾

La fuente principal de IL-1 son los monocitos y macrófagos, aunque también se dan en otros tipos de celulares, como se detalla a continuación:

- MONOCITOS: Sangre.
 Placenta.

- MACRÓFAGOS TISULARES: Macrófagos alveolares.
 Células de Kupffer.
 Células sinoviales.
 Macrófagos peritoneales.

- LINFOCITOS: Células T helper.
 CélulasB.
 Natural Killer.

- CÉLULAS VASCULARES: Células de músculo liso.
Células endoteliales.
- CÉLULAS DEL CEREBRO: Astrocitos.
Microglia.
Células del glioma.
- CÉLULAS DE LA PIEL: Queratinocitos.
Células de Langerhans.
- OTRAS: Células dendríticas.
Células mesangiales del riñón.
Neutrófilos.
Fibroblastos.
Condrocitos.
Epitelio corneal.
Células epiteliales tímicas.
Células neurales noradrenérgicas. ^(19,51,52,53)

Las relaciones de la IL-1 con otras citoquinas y otros tejidos diferenciados sugieren que es un mediador básico de comunicación intercelular tanto en el sistema inmune como en otros sistemas de órganos. Tiene un significado homeostático y patogénico. ⁽⁵⁴⁾

En cuanto a sus funciones, los efectos sistémicos de la IL-1 se ejercen en el sistema nervioso central, médula ósea, pared de los vasos sanguíneos y otros tejidos e incluyen la inducción de cambios metabólicos. ^(45,55)

La IL-1 participa en la elevación de la temperatura corporal, produce cambios hemodinámicos y metabólicos y participa en la producción de una serie de proteínas de fase aguda en la inflamación y el estado de shock. En este sentido comparte muchas funciones con el Factor de Necrosis Tumoral (TNF). ^(56,57,58) Además, resultados de experimentos in vivo han demostrado que esta citoquina no sólo trabaja en el sistema inmune, sino que tiene una estrecha relación con el sistema neuroendocrino y el metabolismo. Estos hallazgos sugieren que esta citoquina es un

mediador muy importante en la inflamación. ^(22,37,59) Además estimula la producción de IL-6 que también tiene actividad inflamatoria. ⁽⁶⁰⁾

Otros efectos sistémicos de la IL-1 son: Disminución del apetito y aumento de la producción de factor estimulador de colonia de granulocito-macrófago, y entre los efectos locales destacan la quimiotaxis de células polimorfonucleares, linfocitos y monocitos, la adherencia de células blancas de la sangre a células endoteliales, la proliferación de fibroblastos y condrocitos, así como la estimulación de linfocitos T y B. Además la IL-1 puede aumentar más la quimiotaxis indirectamente, a través de la inducción de otras citoquinas quimioatrayentes. ^(35,45) También se ha aislado IL-1 β en secreciones nasales de pacientes con rinitis alérgica. ⁽⁶¹⁾ Otra función muy importante es que estimula la reabsorción ósea e inhibe la formación de hueso in vivo. ^(62,63,64) Se ha encontrado IL-1 en carcinomas escamosos de cabeza y cuello lo que puede indicar que regula la respuesta inmune local a los tumores. ⁽⁶⁵⁾

Debido a su participación en diversos procesos patológicos, se está estudiando la forma de inhibirla, sobre todo mediante antagonistas de receptor. ^(66,67,68,69,70) o inhibiendo su procesamiento por la IL-1 convertasa (ICE), enzima imprescindible para el transporte de la IL-1 madura a través de la membrana celular. ⁽⁷¹⁾

Estas y otras acciones biológicas de la citoquina proinflamatoria IL-1 se encuentran resumidas en las tablas 1 y 2. ⁽¹⁹⁾

Tabla 1 : Acciones de la IL-1 in vivo⁽¹⁹⁾

Hipotensión
Fiebre
Pérdida de peso
Neutrofilia
Proteínas de fase aguda
Aumento hormonal: Corticosterona, ACTH, insulina, glucagón
Radioprotección
Acumulación neutrófila en articulaciones
Liberación de proteoglicanos en cartilago
Resistencia a infección bacteriana
Hipercalcemia
Excreción de sodio aumentada
Hiperlipidemia

Tabla 2 : Efectos de la IL-1 in vitro⁽¹⁹⁾

SISTEMA INMUNE
Células T
Inducción del crecimiento
Factores de diferenciación
Quimiotaxis
Células B
Monocitos
Inducción de IL-1, PGE ₂ .
Citotoxicidad
Quimiotaxis
Células Natural Killer
Basófilos
Neutrófilos
Eosinófilos
Células dendríticas
Inducción de citoquinas y moléculas de adhesión en fibroblastos
Células endoteliales
Músculo liso vascular
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
HÍGADO
TEJIDOS MUSCULOESQUELÉTICOS
Hueso
Cartílago
Fibroblastos
Sinoviocitos
TEJIDOS VASCULARES
Células endoteliales
EFFECTOS CITOSTÁTICOS/CITOTÓXICOS

INTERLEUQUINA-2 (IL-2)

Es una sustancia que, al igual que la IL-1, ha sido conocida con diversos nombres, siendo el más característico, debido a su primera acción conocida, que fue descrita en 1976, el de factor de crecimiento de la célula T (T cell growth factor-TCGF).⁽⁵⁹⁾

Tanto la IL-2 humana como la del ratón han sido totalmente caracterizadas, la primera está constituida por una cadena polipeptídica de 153 aminoácidos y tiene un peso molecular de 14 a 17 kDa dependiendo de su grado de glicosilación.⁽⁴⁴⁾

A diferencia de otras interleuquinas, es secretada únicamente por células T, principalmente células CD4+, aunque las células CD8+, timocitos medulares y la subclase de linfocitos granulares largos (large granular lymphocytes-LGL-) pueden secretar IL-2.⁽⁷²⁾

La IL-2, una vez secretada por las células T activadas con mitógeno o antígeno, interacciona con su receptor, el cual es expresado por los linfocitos T y B, monocitos y células NK, ejerciendo diversas acciones sobre estas células: Estimula la proliferación de las propias células T (induce la síntesis de RNA) y la producción de linfoquinas por parte de dichas células como IL-2, factor estimulador de colonia (colony stimulating factor -CSF-), IL-4, interferón gamma (IFN- γ) y factor quimiotáctico derivado de los linfocitos (lymphocyte derived chemotactic factor -LDCF-) al mismo tiempo que incrementa la expresión de su propio receptor. Aunque todas las subpoblaciones de linfocitos y timocitos expresan el receptor de IL-2, éste ejerce su actividad principalmente en los linfocitos T citotóxicos. Estimula la proliferación de las células B (aproximadamente un 30% de las células B activadas expresan el receptor para IL-2), aumenta la actividad de las células NK, la actividad citotóxica de linfocitos y monocitos, incrementando también la síntesis de interferón alfa y beta (IFN- α y β) por las células mononucleadas.^(37,56,73)

La IL-2 se usa en terapéutica experimental anticancerosa, especialmente para el cáncer de células renales. La acción beneficiosa puede estar relacionada aquí con la activación de muchas células que pueden producir un efecto citotóxico anticanceroso.^(8,36) También se está estudiando su eficacia en el restablecimiento de la función inmune en el SIDA, además parece que puede activar las defensas del

huésped contra la infección. En general, se puede decir que la IL-2 podría ser un agente útil en restaurar la función inmune de pacientes inmunocomprometidos, incluyendo traumatizados y quemados. ⁽⁷⁴⁾

La producción de la IL-2 puede ser inhibida por la cortisona, los inhibidores de la fosfolipasa A₂ y la ciclosporina A. ⁽³¹⁾ La ciclosporina tiene potentes efectos inmunosupresores inhibiendo la producción de IL-2 y otras citoquinas derivadas de células T. Esta droga se usa para evitar los rechazos de los trasplantes de órganos y se está evaluando su uso en varias enfermedades autoinmunes. ⁽⁷⁵⁾

INTERLEUQUINA 3 (IL-3)

Anteriormente se la ha conocido con diversos nombres: Factor de crecimiento de mastocitos (mast cell growth factor -MCGF-), factor estimulador de células P (P cell stimulating factor -PSF-), factor estimulador de colonias de eosinófilos (eosinophyl colony stimulating factor -ECSF-), factor estimulador de colonias (colony stimulating factor -CSF-).

Interleuquina- 3 es el nombre que se dio en 1981 a este factor que estaba producido por células T activadas. Este factor aparecía en las etapas tempranas de la diferenciación de las células T. ⁽⁵⁹⁾

La IL-3 es un factor estimulador de colonias celulares (CSF) que participa en la regulación de la hematopoyesis ya que es un regulador de la diferenciación de células Stem para producir todos los tipos de colonias hematopoyéticas. Por sus efectos pro-hematopoyéticos, la IL-3 está siendo evaluada para su uso como estimulante de la médula ósea en enfermedades caracterizadas por una hipoplasia de médula ósea. ⁽⁷⁵⁾

Estudios realizados en células humanas con IL-3 de primates han demostrado que dicha interleuquina estimula a las células no adherentes de la médula ósea a producir colonias de forma parecida a como lo realiza el GM-CSF. Dicha interleuquina estimula también la formación de megacariocitos y células eritroides al igual que la maduración de neutrófilos y macrófagos, la proliferación de los mastocitos y la función de los eosinófilos ya maduros. Sin embargo no ha sido posible demostrar una acción en la estimulación de los neutrófilos maduros. Estos

datos vendrían confirmados en estudios más recientes con IL-3 humana recombinante y GM-CSF en los que se demuestra que mientras que la primera actuaría básicamente a nivel de las líneas celulares eritroide y megacariocítica, el GM-CSF ejercería su función a nivel de la línea mieloide, si bien en algunos casos, sus acciones estarían superpuestas. ^(37,76)

La IL-3 aumenta la síntesis de histamina por las células esplénicas y de la médula ósea e induce un aumento de la citotoxicidad.

La función de esta interleuquina es inhibida por la cortisona y la ciclosporina A. ⁽³¹⁾

INTERLEUQUINA 4 (IL-4)

La IL-4 es una glicoproteína con un peso molecular de 20 kDa que se une a receptores de membrana de células de la línea hematopoyética, los cuales aún no han sido totalmente purificados. El gen que codifica a esta proteína en el hombre se ha localizado en el cromosoma 5. ⁽⁵⁹⁾

Debido a su acción sobre el crecimiento de las células B, al principio se la conoció como factor 1 de crecimiento de la célula B (B cell growth factor 1-BCGF-1-), mientras que por su acción estimuladora se le denominó factor estimulador de la célula B (B cell stimulating factor 1 -BCSF-1-). ⁽³¹⁾

Es un factor producido por células T activadas que actúa sobre las células B en reposo, favoreciendo la entrada de las mismas en las fase G1 y S del ciclo celular, una vez han sido estimuladas. Actúa como factor de crecimiento de las células T (CD4+ y CD8+) tanto en las células T en reposo como en la fase G1, por lo que se le conoce como factor 2 de crecimiento de las células T (T cell growth factor-2 -TCGF-2-). ⁽⁷³⁾

Sus acciones son también ejercidas sobre precursores eritroides (actúa en sinergismo con la eritropoyetina para el crecimiento de colonias), precursores mielomonocíticos y megacariocíticos. Participa conjuntamente con la IL-3 en la división de los mastocitos e induce la diferenciación de los monocitos a macrófagos.

Posee actividad sobre los macrófagos, induciendo en ellos una acción tumoricida, por lo que se le conoce como un factor activador de macrófagos (macrophage activating factor-MAF-), al igual que GM-CSF e IFN. Se ha sugerido, que estas tres sustancias, que son distintas, pueden ejercer los mismos cambios en los macrófagos, aunque quizás en distintos tiempos de la respuesta inmune.⁽³¹⁾ El exceso de IL-4 desempeña un papel en la enfermedad alérgica, con aumento de la producción de IgE.^(8,44) De hecho los Ac anti-IL-4 suprimen drásticamente la producción de Ig-E, lo que puede tener aplicaciones clínicas en enfermos alérgicos.⁽³⁶⁾ La IL-4 administrada in vivo puede contribuir a la resolución de una respuesta inflamatoria por inducir selectivamente la expresión del antagonista de receptor de IL-1 en los monocitos.⁽⁵⁹⁾ Se está investigando su papel en la inhibición de la reabsorción ósea, lo que podría ser útil en muchas enfermedades.⁽⁶³⁾

INTERLEUQUINA 5 (IL-5)

Es el nombre con el que actualmente se conocen una serie de factores: factor reemplazador de la célula T (T cell replacing factor-1 - TCRF-1-), factor 2 de crecimiento de la célula B (B cell growth factor-2 -BCGF-2-), factor estimulador de colonias de eosinófilos (eosinophil colony stimulating factor -Eo-CSF-). Tiene un peso molecular de 45 Kda.⁽³¹⁾

Está producida por células T CD4+ activadas, pero también CD8+, células B y mastocitos.^(59,75)

La IL-5 es responsable de la eosinofilia de las enfermedades parasitarias.⁽⁸⁾ También induce la proliferación de basófilos y la secreción de histamina. En pacientes con asma se encuentran cantidades aumentadas de eosinófilos y sus productos de degranulación, además de cantidades elevadas de IL-5, por tanto, existe la posibilidad de usar anticuerpos anti-IL-5 u otros antagonistas de IL-5 en esta enfermedad.⁽⁷⁵⁾

INTERLEUQUINA 6 (IL-6)

La IL-6 es una citoquina multifuncional producida por varias células y que juega un papel central en los mecanismos de defensa del huésped,⁽⁷⁷⁾ ya que está envuelta en la respuesta inmune; media la respuesta inflamatoria de fase aguda y

participa en el crecimiento y diferenciación celular. La expresión de IL-6 es normalmente baja y los niveles séricos normalmente no son detectables en ausencia de inflamación. ^(78,79,80,81)

Se describió en 1980 como un producto de fibroblastos que había sido inducido por IFN- β y se denominó por ello IFN- β 2. ⁽¹⁴⁾ El laboratorio de Kishimoto⁽⁸²⁾ describió un factor que podía inducir a las células B activadas a madurar hasta convertirse en células secretoras de inmunoglobulinas. Se denominó Factor de Diferenciación de Células B (B-Cell Differentiation Factor -BCDF-) o Factor 2 Estimulador de Células B (B-Cell Stimulatory Factor 2-BSF-2-).

Aarden et al⁽⁸³⁾ describieron un producto derivado de monocitos que era un Factor de Crecimiento de Células B-Híbrido (B-Cell-Hybridoma Growth Factor-HGF-). Más tarde se vio que también era secretado por fibroblastos estimulados.

La misma molécula fue estudiada de forma paralela por otros grupos como un Factor Estimulador de Hepatocito (Hepatocyte-Stimulating Factor-HSF-) derivado de monocitos, un potente inductor de la síntesis de proteínas de fase aguda. ⁽⁸⁴⁾

En 1987 se demostró que todas estas moléculas eran idénticas mediante clonación molecular y para eliminar la confusión y unificar la nomenclatura se denominó IL-6 en 1988 en la Academia de las Ciencias de Nueva York. ⁽⁸⁴⁾

En la tabla 3 se detallan las moléculas idénticas a IL-6. ⁽⁸⁵⁾

Tabla 3: Moléculas idénticas a IL-6.

Factor 2 estimulador de células B (BSF₂)

Interferón β_2 (IFN β_2)

Proteína de 26 kDa

Factor de crecimiento mieloma/plasmocitoma

Factor estimulador de hepatocito

Factor 2 inductor de macrófago granulocito

Factor de diferenciación de células T citotóxicas

La IL-6 humana está compuesta por 212 aminoácidos con dos lugares potenciales de N-glicosilación y 4 residuos de cisteína. Hay un 42% de homología entre la IL-6 humana y de ratón. ^(84,86,87)

La secuencia de IL-6 se comparó con otras proteínas conocidas. Sólo G-CSF (factor estimulador de colonia de granulocitos) mostró una similitud con IL-6; la posición de los 4 residuos de cisteína en IL-6 coincidía con los de G-CSF, esto sugiere una similitud en la estructura terciaria de estas dos moléculas y puede indicar alguna similitud funcional.

La organización del gen de IL-6 muestra una inequívoca similitud con el gen de G-CSF. Esto sugiere que los genes para IL-6 y G-CSF podrían evolucionar de un gen ancestro común. ⁽⁸²⁾

La IL-6 es producida por varios tipos de células en respuesta a un estímulo apropiado. Estas células incluyen células T, células B, monocitos/macrófagos, fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales, células mesangiales y varias células tumorales, como en el osteosarcoma, carcinoma de vejiga, mixoma, astrocitoma y glioblastoma. Por ello la IL-6 podría servir como marcador para ciertos tumores. ⁽¹⁴⁾

La tabla 4 incluye las células productoras de IL6. ^(11,21,26,76,79,82,85,86,88)

Tabla 4 : Células productoras de IL-6.

CÉLULAS NORMALES	Células T
	Células B
	Monocitos
	Fibroblastos
	Queratinocitos
	Células endoteliales
	Astroцитos
	Células del estroma de médula ósea
	Células mesangiales
LÍNEAS CELULARES	Líneas de células T
	Líneas de células monocíticas
	Líneas de células de osteosarcoma
	Líneas de carcinoma de vejiga
	Líneas de carcinoma de pulmón
	Línea de glioblastoma
	Línea de astrocitoma
CÉLULAS TUMORALES	Célula de mixoma cardíaco
	Célula de mieloma
	Hipernefroma

La producción de IL-6 es regulada positiva o negativamente en respuesta a varios estímulos, como infección, trauma, etc. Así, los lipopolisacáridos (LPS) aumentan la síntesis de IL-6 por monocitos y fibroblastos; IL-1, TNF, IFN- β y PDGF aumentan la producción de IL-6 en fibroblastos; IFN- γ induce la producción de IL-6 por macrófagos y células endoteliales; IL-4 estimula la síntesis de IL-6 en queratinocitos y células endoteliales mientras que inhibe la producción en monocitos y fibroblastos; IL-10 e IL-13 son inhibidores potentes de la producción de IL-6 por macrófagos y monocitos y TGF- β suprime la producción de IL-6 por monocitos humanos pero la aumenta por células epiteliales intestinales. Por tanto, varias citoquinas regulan la producción de IL-6. ^(10,11,14,82,86)

Varios virus inducen la producción de IL-6 en fibroblastos o en el sistema nervioso central. El virus de inmunodeficiencia humana induce la producción de IL-6 en monocitos. ⁽⁸²⁾

Los glucocorticoides regulan negativamente su producción. ⁽²⁶⁾ La IL-6 puede controlar su propia síntesis induciendo ACTH y consecuentemente la síntesis de corticoides. ⁽¹⁴⁾

La producción de IL-6 por células T necesita la presencia de monocitos, mientras que los monocitos producen IL-6 en ausencia de estímulos aparentes en cultivos in vitro. El pico de mRNA IL-6 en monocitos se alcanzó 5 horas después del cultivo, mientras que en el caso de células T fue de 24 a 48 horas después del inicio del cultivo, sugiriendo que la IL-6 producida por monocitos y células T pueden ejercer distintos efectos en diferentes fases de la respuesta inmune. ⁽⁸⁴⁾

La clonación molecular de cDNA de IL-6 indicó que la IL-6 tiene una amplia variedad de actividades biológicas en varias células y tejidos. ⁽¹⁰⁾ Originalmente fue identificada como una citoquina derivada de células T que inducía la maduración final de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas. ^(87,89) Pero tiene otras funciones como regular la reacción de fase aguda, la respuesta inmune y la hematopoyesis, se relaciona con el sistema nervioso y juega, en definitiva, un papel central en los mecanismos de defensa del huésped. ⁽⁷⁷⁾

Quizás su papel más importante es la amplificación sistémica de la respuesta inflamatoria. ⁽⁵⁹⁾ Al contrario que otras citoquinas la IL-6 se puede detectar

sistémicamente tras una lesión local. La IL-6 es una de las pocas citoquinas elevadas constantemente tras la lesión. Los niveles de IL-6 se correlacionan con la magnitud de la lesión y el estado fisiológico. ^(56,76,90,91,92)

El suero normal tiene poca IL-6 detectable. Durante la inflamación los niveles plasmáticos de IL-6 en los pacientes se elevan de 2 a 100 veces dependiendo de la severidad de la inflamación. La IL-6 es un marcador muy sensible de la respuesta de fase aguda del huésped a la lesión o infección. ⁽¹⁴⁾ Está presente en pacientes con sepsis severa producida por microorganismos Grampositivos o Gramnegativos. ⁽¹³⁾

En voluntarios tratados con endotoxina el pico de IL-6 circulante se alcanzó entre una y cuatro horas después. Además la IL-6 empieza a disminuir con la temperatura corporal y otros signos de mejoría del estado inflamatorio. ⁽¹⁴⁾ Esto mismo se puede comprobar in vitro añadiendo endotoxina a sangre completa de voluntarios sanos: Midiendo la cantidad de IL-6 mediante ELISA, se puede observar que la concentración de IL-6 aumenta significativamente, siendo este aumento similar al descrito in vivo. De hecho, estudios in vitro de sangre de pacientes con varias enfermedades sirven para cuantificar la liberación de IL-6 relacionada específicamente con cada enfermedad. ⁽⁹⁾

Los niveles de IL-6 circulante se correlacionan directamente con la muerte tanto en modelos animales como en pacientes con shock endotóxico. La mortalidad se incrementa de forma longitudinal con el incremento en suero de IL-6. ^(85,93)

Los niveles de IL-6 en el fluido cerebroespinal son un indicador en la meningitis bacteriana o viral.

Esta citoquina también sirve para monitorizar rechazos en trasplantes renales ya que aumenta en sangre y orina del paciente trasplantado durante los episodios de rechazo agudo. ⁽⁸⁹⁾

Hay niveles de IL-6 aumentados en el fluido sinovial de pacientes con artritis reumatoide, los cuales muestran característicamente un aumento de las proteínas de fase aguda y plaquetas y producción de autoanticuerpos. Se ha observado un aumento de IL-6 en artritis inducida en ratones, así como de IL-1 y TNF, que son potentes inductores de IL-6. Es decir las citoquinas inflamatorias están envueltas en

la artritis reumatoide. No se sabe si la expresión anormal de estas citoquinas es el suceso primario en el proceso de la enfermedad o una consecuencia secundaria.^(25,77,80) También están aumentados en casos de enfermedad de Castleman (caracterizada por linfadenopatía con infiltrado masivo de células plasmáticas y síntomas sistémicos como aumento de las proteínas de fase aguda y plaquetas).⁽¹⁴⁾

La IL-6 aparece sistemáticamente en el suero de pacientes con trauma múltiple poco después de producirse el trauma y hay una correlación significativa con el grado de severidad del traumatismo. Se cree que su aumento drástico y continuado es uno de los factores responsables de la aparición de fracaso multiorgánico. De este modo la IL-6 sirve como marcador sensitivo de la severidad del traumatismo pues en los pacientes con fracaso multiorgánico el incremento dramático de IL-6 se asocia con el 100% de mortalidad, mientras que si hay fracaso multiorgánico pero no hay grandes elevaciones de IL-6 el pronóstico es mejor.⁽⁹⁴⁾

La IL-6 participa en enfermedades autoinmunes, osteoporosis, glomerulonefritis mesangial, mieloma múltiple, mixoma cardíaco, sarcoma de Kaposi asociado al SIDA, etc.⁽²⁶⁾

Actualmente se intenta neutralizar la IL-6 con inhibidores específicos para el tratamiento de varias enfermedades. Los receptores solubles son posibles candidatos como inhibidores específicos.^(80,86)

Tal y como se esperaba de la función pleiotrópica de la IL-6, sus receptores están expresados en varias células, como células B activadas, células T inactivas, líneas de células B linfoblastoides, líneas de células de mieloma, líneas de hepatoma y líneas de monocitos. El número de receptores está entre 10^2 y 10^3 y una línea de células de mieloma U266, expresa el máximo número de receptores, aproximadamente 1 a 2×10^4 , lo que encaja con la actividad de IL-6 como factor de crecimiento de mieloma.⁽¹¹⁾

El receptor de IL-6 consiste en una proteína de membrana de 80 KDa (denominada receptor de IL-6 -IL-6R-) que una vez unida a IL-6 interactúa posteriormente con una glicoproteína de membrana que no se une al ligando que es un transductor de señal, gp 130, que tiene una masa molecular de 130 KDa. Aunque IL-6 no se une a gp 130 en ausencia de IL-6R esta subunidad es la que confiere alta

afinidad a la unión de IL-6 y el receptor^(79,80,96,97) A gp 80 se le denomina también subunidad α y a gp130 subunidad β .⁽²⁶⁾ Este receptor pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas y tiene 5 lugares posibles de N-glicosilación y el peso molecular de la proteína madura es de 80 kDa.^(77,82)

Se ha encontrado una forma soluble circulante de gp 80 en plasma y orina de voluntarios sanos. También se han encontrado receptores solubles similares para muchas citoquinas como IL-2, TNF, etc. Se cree que estos receptores solubles tienen una función neutralizante. Las citoquinas carecen de actividad biológica cuando se unen a su receptor soluble. La función de estos receptores solubles podría ser la protección del organismo contra el exceso de actividad de citoquinas peligrosas. Sin embargo, a diferencia de otros receptores solubles conocidos, el receptor soluble de IL-6 no parece ejercer un papel antagonista, sino que, por el contrario, parece aumentar la respuesta a IL-6.⁽⁹⁸⁾ No se conoce bien la relevancia clínica de este receptor circulante: Podría evitar el rápido aclaramiento de IL-6 de la sangre. En estudios realizados por Frieling y cols⁽⁹⁶⁾ había niveles detectables de este receptor soluble de IL-6 en sangre y orina de voluntarios sanos así como en fluido cerebroespinal y fluido sinovial, mientras que la concentración de IL-6 estaba bajo los niveles detectables en estos fluidos. Donde más se detectó el receptor soluble fue en sangre y se observaron grandes diferencias interindividuales.

Se sabe que el receptor de IL-6 tiene especificidad pues otras citoquinas como IL-1, TNF, IL-2, etc. no se unen a él.⁽⁸⁹⁾

Tabla 5: Número de receptores de IL-6

Número de receptores de IL-6 expresados en varias células	
CÉLULAS	Nº RECEPTOR/CÉLULA
Células B activadas	~ 500
Células B inactivas	No detectable
Células T inactivas	~ 300
Línea de linfoma de Burkitt	No detectable
Línea de células de mieloma	100-20.000
Línea de célula de hepatoma	2.000-3.000
líneas de células de leucemia mieloide	2.000-3.000

Tabla 6: Propiedades de IL-6 y su receptor

Propiedades fisicoquímicas de IL-6 humana y receptor de IL-6		
	IL-6	Receptor de IL-6
Peso molecular (kDa)	21	80
Nº de aminoácidos	212	468
Lugares de N-glicosilación	2	5
Similitud de secuencia	G-CSF	Superfamilia de Ig
Estructura genómica	5 exons	No se sabe
Localización cromosomal	Cromosoma 5	No se sabe

En cuanto a los inhibidores de esta citoquina hemos comentado anteriormente que los glucocorticoides regulan negativamente la expresión del gen de IL-6 en varios tejidos y células.

El potente efecto estimulador de la IL-6 en la maduración de plaquetas y su potencial actividad antitumor justifica el futuro desarrollo clínico de este agente.

Si se da IL-6 recombinante humana a altas dosis a ratas, ratones y primates durante 10 días se produce un aumento de plaquetas, una ligera leucocitosis y anemia con pérdida de peso. Sin embargo no hay evidencia de hepato o nefrotoxicidad ya que el riñón y el hígado aparecen normales en el estudio anatomopatológico. La médula ósea se muestra ligeramente hipercelular y hay un aumento de megacariocitos. Por supuesto se producen también anticuerpos contra esta IL-6 recombinante humana.⁽⁸¹⁾ Estos efectos en monos son distintos según la edad del sujeto, pues mientras los monos de mediana edad tiene una disminución significativa de las funciones inmunes como resultado de la administración de IL-6, función que vuelve a los niveles pretratamiento a pesar de continuar con la administración los monos viejos tienen una disminución menos significativa pero más prolongada en el tiempo.⁽⁹⁹⁾ Basándonos en estos estudios el tratamiento clínico con IL-6 recombinante humana podría ser seguro. Sin embargo los efectos de la administración a largo plazo en humanos no puede ser valorada en estudios animales ya que producen anticuerpos neutralizantes en dos semanas de administración.

La regulación de los efectos de IL-6 se podría conseguir alterando el número de receptores en la célula diana (por ejemplo en los hepatocitos) o la cantidad de IL-6 liberada de las células productoras.⁽⁸⁸⁾

La adición de Ac anti-IL-6 a células de mieloma cultivadas da como resultado una fuerte inhibición del crecimiento celular. El empleo de estos anticuerpos o inhibidores naturales de IL-6 ha sido propuesto para el tratamiento de mielomas humanos.⁽¹⁴⁾

La regulación de la IL-6 es muy importante en el tratamiento de la artritis reumatoide. Se han realizado estudios con tenidap de sodio, compuesto que no está químicamente relacionado con ninguno de los AINES, obteniéndose una inhibición de citoquinas inflamatorias, en especial de IL-6 con la consiguiente reducción de proteína C reactiva sérica en pacientes con artritis reumatoide, mientras que con el uso de naproxeno, piroxicam y placebo no se obtienen mejoras de este tipo.^(100,101)

También se puede intentar modular la función de IL-6 mediante otras citoquinas, por ejemplo, la IL-4 recombinante inhibe marcadamente la producción de IL-6 por monocitos de sangre periférica humana estimulada por LPS in vitro. Cuando se añade a los cultivos LPS e IL-4 recombinante hay una dramática reducción en la producción de IL-6 en relación a los cultivos a los que se añade sólo LPS. Esta inhibición es dosis y tiempo dependiente. Los mecanismos de esta inhibición son desconocidos.

Otro modo de evitar la acción de IL-6 es mediante antagonistas de su receptor. El desarrollo de antagonistas de receptor de IL-6 se basa en la propiedad de unión de la IL-6 a IL-6R y al transductor gp 130, pues estos antagonistas eliminan la interacción con gp130, no jugando papel en la señal el complejo IL-6/IL-6R.^(102,103) Actualmente se están desarrollando anticuerpos monoclonales específicos para gp 130 humana, estos Ac anti-gp130 inhiben las funciones de IL-6.⁽¹⁰⁴⁾

Se han estudiado compuestos de vitamina K como inhibidores de la producción de IL-6. Estos compuestos tienen propiedades antiinflamatorias, lo que podría estar debido al menos en parte a la modulación de la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias. Reddi y cols⁽¹⁰⁵⁾ realizaron un estudio sobre fibroblastos gingivales humanos para determinar si los análogos de vitamina K tenían alguna influencia en la producción de IL-6 ante la presencia de LPS, llegando a la conclusión de que tanto menadiona (K3) como menaquinona (K2) y filoquinona (K1) eran capaces de inhibir la producción de IL-6 por fibroblastos gingivales humanos.

Los glucocorticoides frenan el aumento de IL-6, así, el pretratamiento con metilprednisolona (30mg/kg) en 17 pacientes sometidos a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea supuso un menor incremento de IL-6 y endotoxinas con respecto al grupo control. ⁽¹⁰⁶⁾

RESPUESTA DE LA IL-6 ANTE EL TRAUMA QUIRÚRGICO

Es mucho lo que se ha escrito sobre la IL-6 en relación a la cirugía, sabemos que una intervención quirúrgica es una forma de trauma programado que se diferencia del trauma accidental en el uso de una técnica reglada y de anestesia, con control de las funciones vitales, lo que tiende a reducir la magnitud de la respuesta metabólica. El proceso de reparación implica los sistemas neuroendocrino e inmunoinflamatorio a nivel local y sistémico. El efecto del trauma quirúrgico en el sistema inmune no se comprende completamente. La supresión inmune por el estrés quirúrgico induce un aumento de la incidencia de infección. ⁽¹⁰⁷⁾ En la respuesta inmune y la reacción inflamatoria que tiene lugar tras la lesión tisular juegan un papel clave como mediadores las citoquinas. Estas citoquinas actúan localmente en el lugar del trauma y posteriormente actúan sistémicamente tras entrar a la circulación. ⁽¹⁰⁸⁾ Los sucesos que conducen a citoquinemia por el trauma quirúrgico probablemente ocurren como sigue: Primero las células inmunocompetentes como macrófagos, monocitos y fibroblastos son activadas localmente en el campo operatorio por destrucción de células y tejidos para inducir la producción y secreción de citoquinas localmente que luego pasarán a sangre periférica. ^(107,109) La IL-6 además de ser activada mediante este mecanismo sufre una inducción indirecta mediada por otras citoquinas liberadas localmente sobre todo IL-1 y TNF. ^(110,111)

Como se comentó anteriormente la IL-6 está envuelta en muchas actividades biológicas como inducción de la respuesta de fase aguda, síntesis de inmunoglobulinas, activación de células T, acción pirogénica, inducción de la síntesis de ACTH y proliferación de plaquetas, es decir, la IL-6 es un importante mediador en la defensa del huésped tras el trauma. ^(112,113)

La respuesta de IL-6 en cirugía cardiocirculatoria ha sido estudiada por numerosos autores pues supone un trauma tisular severo en el que puede haberse dado con anterioridad un shock hemorrágico por un aneurisma roto o una lesión

severa por isquemia y reperfusión en la reparación de ese aneurisma. Este tipo de cirugía puede dar lugar a una activación excesiva, incontrolada de células inflamatorias y mediadores de la inflamación. Esta respuesta inflamatoria sistémica puede dar lugar a morbilidad y mortalidad. Aunque en esta respuesta participan citoquinas proinflamatorias, como IL-6, TNF- α e IL-8, y antiinflamatorias como IL-10, es la IL-6 la principal citoquina liberada tras cirugía cardíaca, siendo un marcador sensitivo y temprano del daño tisular, habiendo una correlación entre los niveles plasmáticos y el grado del trauma quirúrgico. Así Baigrie⁽²³⁾ estudió 6 pacientes sometidos a cirugía aórtica, en los que se detectó IL-6 a las 2 horas de la incisión, alcanzándose el pico entre las 4 y las 24 horas. La concentración cayó de forma brusca entre las 48 y 72 horas en 5 pacientes que tuvieron un curso postoperatorio normal, permaneciendo elevada en un paciente que desarrolló una severa septicemia de origen pulmonar, además la concentración de IL-6 en este caso fue mucho mayor que en los pacientes sin complicaciones postoperatorias(3 veces mayor) incluso antes de que se hiciera el diagnóstico de septicemia. Este aumento de IL-6 en pacientes con endotoxemia se debe a que este es un importante estímulo para la liberación de citoquinas.⁽¹¹⁴⁾ Si se demuestra que los niveles postoperatorios de IL-6 son más elevados en pacientes con complicaciones podría ser útil una medida rutinaria de la IL-6 como parámetro para la identificación de pacientes que necesitan una monitorización postoperatoria cuidadosa. En estos pacientes con complicaciones además de estar la concentración más elevada, la IL-6 está presente durante un periodo más prolongado.⁽²⁷⁾

En un estudio realizado por Fujiwara⁽¹¹⁵⁾ en el que se midió seriadamente los niveles séricos de IL-8, IL-6, IL-1 β y TNF en 20 pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar se halló un aumento de IL-8 e IL-6, que empezaba inmediatamente tras soltar la aorta y volvía a los niveles basales 24 horas después de la cirugía. Hubo una correlación significativa entre el valor de IL-6 y la duración de la operación. En los tres pacientes que presentaron complicaciones postoperatorias estas citoquinas mostraron mayores concentraciones con picos más retrasados, esto sugiere que podrían jugar un importante papel en la respuesta inflamatoria que podría estar exagerada por una complicación.

Ya que citoquinas como IL-8 e IL-6 aumentan durante la cirugía cardíaca y causan disfunción cardíaca postoperatoria, es importante conocer los cambios que producen citoquinas supresoras como IL-10, IL-4 e IL-1Ra durante la cirugía

cardiaca. En un estudio realizado por Kawamura⁽¹¹⁶⁾ se observó que tanto IL-6 e IL-8 como IL-10 e IL-1Ra aumentan tras la cirugía, es decir, aumentan tanto las citoquinas proinflamatorias como las antiinflamatorias para mantener su balance durante la cirugía cardiaca.

Ciertos efectos adversos de la cirugía cardiaca, como la vasodilatación periférica pueden estar mediados por la liberación perioperatoria de IL-6. Ya que la IL-6 puede causar complicaciones postoperatorias se debería usar terapia anticitoquinas para combatir el incremento de IL-6 como mediador inflamatorio. Los corticoides pueden abolir la producción de esta citoquina y la vasodilatación. Esto se estudió en 25 pacientes sometidos a bypass coronario normotérmico que fueron divididos en dos grupos, 16 recibieron preoperatoriamente metilprednisolona (250 mg i.v.) y 9 no, constituyendo el grupo control. En los pacientes control la IL-6 estaba elevada en el postoperatorio y alcanzó el pico entre 3 y 6 horas tras la cirugía. En los pacientes que recibieron corticoides preoperatorios no se detectó IL-6 y tuvieron una presión arterial más alta y mayor resistencia vascular, lo que indica menor vasodilatación. De este modo con la administración de corticoides se mejoró el postoperatorio y aumentó la supervivencia.⁽¹¹⁷⁾

En un estudio similar sobre 19 pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar se comparó un grupo de 10 pacientes a los que se les administró 1 gr de metilprednisolona i.v. antes del bypass y 4mg de dexametasona cada 6 horas durante las primeras 24 horas de recuperación, con otro grupo de 9 pacientes a los que no se les administró régimen de esteroides. En el grupo no esteroideo hubo una elevación significativa de IL-6 en relación al grupo esteroideo y los cambios predominantes ocurrieron 24 horas después de la operación. Los pacientes con esteroides abandonaron la unidad de cuidados intensivos un día antes y en general hubo un beneficio en la respuesta sistémica al bypass cardiopulmonar.⁽¹¹⁸⁾ En este sentido Tonnesen⁽²⁷⁾ afirma igualmente que en cirugía cardiaca el pretratamiento con metilprednisolona (30mg/kg) suprime el incremento de IL-6. Lo mismo ocurre en cirugía de pulmón.⁽¹¹⁹⁾

Además de intentar regular la producción de IL-6 con corticoides se están investigando otros preparados con menos efectos colaterales como el ibuprofeno u otros antiinflamatorios no esteroideos, habiendo una menor elevación de IL-6 cuando se administran estos antiinflamatorios, como se demuestra en el estudio realizado por

Chambrier,⁽¹²⁰⁾ en el que se estudió el efecto del tratamiento pre y postoperatorio con ibuprofeno en pacientes sometidos a colecistectomía: se administraron 500 mg de ibuprofeno en supositorios o placebo 12 y 2 horas antes de la cirugía y cada 8 horas hasta el tercer día postoperatorio. Los niveles de IL-6 aumentaron gradualmente tras la incisión de la piel y fueron significativamente menores en el grupo de ibuprofeno, lo que indica que el ibuprofeno puede ser útil en disminuir la respuesta de estrés en estos pacientes quirúrgicos. El pretratamiento con otro AINE como es el ulinastatin antes de realizar un bypass cardiopulmonar hace que el incremento de IL-6 sea mucho menor que en el grupo de pacientes no tratado con este fármaco, lo que indica que este antiinflamatorio puede producir protección miocárdial.⁽¹¹⁶⁾ Otra terapia antiIL-6 son las citoquinas antiinflamatorias como la IL-10, que suprime la síntesis de IL-6 por células T. Se ha probado en humanos y su administración es segura y sin efectos colaterales importantes, aunque su papel en la cirugía no ha sido aún clarificado.⁽²⁷⁾

Junto con la cirugía cardíaca, que quizás ha ocupado el mayor número de investigaciones con respecto a la IL-6, es la cirugía del aparato digestivo la que más propicia la liberación de IL-6, pues es un tipo de intervención en la que se ven implicadas endotoxinas, como por ejemplo en cirugía abdominal en la que la concentración de IL-6 aumenta significativamente en los casos de endotoxemia y se correlaciona con el pico de temperatura corporal.⁽¹²¹⁾ En otras cirugías con menor riesgo de endotoxemia como por ejemplo la cirugía plástica de reconstrucción de pecho, aunque el trauma quirúrgico es elevado hay un menor incremento de IL-6, pues no existe el estímulo adicional, que supone la endotoxemia.⁽¹¹⁰⁾

Nishimoto⁽¹²²⁾ midió los niveles séricos de IL-6 y proteínas de fase aguda en tres pacientes sometidos a cirugía por pólipos de vesícula biliar, coledocolitiasis y estadio temprano de cáncer de estómago, en todos ellos se observaron niveles detectables de IL-6 a las tres horas tras la cirugía, alcanzando el máximo a las 24 horas y bajando a las 48 horas. Por otro lado, la proteína C reactiva no podía ser detectada en las primeras 6 horas, incrementándose gradualmente durante las siguientes 48 horas antes de empezar a bajar. De estos resultados se deduce que el trauma quirúrgico induce la producción de IL-6, directa o indirectamente, lo que induce la producción de proteínas de fase aguda. Por tanto, la detección de IL-6 en suero puede ayudar a reconocer el estatus inflamatorio antes de que se produzca el aumento de proteína C reactiva.⁽¹²³⁾

Los cambios en la concentración de IL-6 tras la cirugía dependen en gran medida del tipo de intervención, así en un estudio sobre 38 pacientes sometidos a cirugía mayor toracoabdominal⁽¹⁰⁷⁾ se observó la mayor concentración en pacientes sometidos a esofagectomía, después pancreaticoduodenectomía, lobectomía del pulmón, gastrectomía y resección colorrectal, y la normalización de esta IL-6 sérica fue más prolongada en pacientes con mayores concentraciones. En todos los casos el pico se alcanzó en el primer día postoperatorio y fue 100 veces más elevado en el fluido torácico que en sangre periférica, lo que indica que esta citoquina es inducida y secretada en el campo operatorio y posteriormente entra a sangre periférica. En todos los casos hubo una correlación significativa entre el pico sérico de IL-6 y la duración de la operación y el volumen de sangre perdido, factores que definen el grado de trauma y dificultad quirúrgica. Se puede afirmar que el tiempo de intervención es un parámetro práctico de estrés quirúrgico, ya que la duración de la intervención influye en el grado de lesión tisular y en la liberación de IL-6⁽¹²³⁾ Por todo ello la IL-6 ha sido propuesta como marcador de la severidad de la lesión y como predictor de complicaciones mayores. El incremento de IL-6 es diferente en cirugía mayor y en cirugía menor. Así el aumento de IL-6 en plasma en la reparación de aneurisma aórtico abdominal se produce entre 1 y 3 horas después de la incisión y cae entre 48 y 72 horas después y el pico es mucho mayor que en la reparación de una hernia inguinal, que puede considerarse una intervención menor.⁽¹²⁴⁾

Se ha comprobado que durante las operaciones abdominales se activan los macrófagos peritoneales y se libera IL-6 al fluido peritoneal.⁽¹²⁵⁾ La duración de la operación y la pérdida de sangre son, como en otras cirugías, medidas clínicas del estrés de la operación. La liberación de IL-6 que se produce tras una intervención quirúrgica se ve aumentada si el paciente sometido a cirugía padece sepsis intraabdominal (apendicitis, peritonitis, perforación...) ya que los niveles preoperatorios ya se encuentran significativamente elevados. Otras interleuquinas no experimentaron esta variación, lo que nos indica de nuevo que la IL-6 es la que mejor se relaciona con la severidad del proceso inflamatorio.⁽¹²⁶⁾ En casos de pacientes sometidos a relaparotomía por infección intraabdominal severa se encontró relación entre la concentración de IL-6 y la muerte del paciente. Estos niveles estaban mucho más elevados en el exudado peritoneal que en el plasma, lo que indica que la peritonitis secundaria está asociada a una respuesta inflamatoria mediada por citoquinas que está compartimentalizada en la cavidad peritoneal e indica un

pronóstico adverso. Los niveles de citoquinas en el exudado de peritonitis pueden ser usados para determinar la severidad de la peritonitis y en el futuro para guiar la terapia local.⁽¹²⁷⁾ Otra cirugía en que la IL-6 es inducida con gran intensidad es la cirugía de colon, ya que es un procedimiento con gran implicación bacteriana.⁽¹²⁸⁾

Puesto que la IL-6 es un marcador del grado del trauma quirúrgico, la técnica quirúrgica empleada debe influir, en principio, en la cantidad de IL-6 liberada, en este sentido Ellström⁽¹²⁹⁾ comparó la cantidad de IL-6 liberada en 12 casos de histerectomía abdominal y en 12 casos de histerectomía laparoscópica. En ambos casos hubo una elevación de la concentración de IL-6, alcanzándose el pico a las 4 horas. Esto indica que el grado de trauma quirúrgico no difiere entre los dos métodos. En el momento de quitar el útero de la cavidad abdominal la IL-6 aumentó más del doble en el caso de la histerectomía laparoscópica pues el tiempo es mucho mayor que en la abdominal. Bellón en 1997⁽¹²³⁾ efectuó un estudio similar sobre los niveles de citoquinas en suero de pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica o colecistectomía abierta: *halló que las dos técnicas producen diferentes niveles de citoquinas, indicando diferencias en sus efectos en la respuesta inmune. Con la laparoscopia hay una recuperación más rápida, lo que sugiere que la respuesta endocrino-metabólica y particularmente la respuesta inmune que ocurre tras la agresión quirúrgica puede ser reducida usando una técnica laparoscópica. Es muy interesante el incremento que se observa en los niveles de IL-6: En el grupo de pacientes sometidos a cirugía abierta los niveles de IL-6 se incrementaron significativamente en las primeras 24 horas tras la cirugía y aunque disminuían, permanecían significativamente elevados 7 días después de la cirugía. Con laparoscopia los niveles aumentaron 24 horas después pero volvían a la normalidad a los 7 días. Comparativamente los niveles de IL-6 a las 24 horas eran mayores en el grupo de la cirugía abierta. Sin embargo no hubo diferencias en los niveles de IL-1 β , IL-10 y TNF- α entre ambos tipos de cirugía, aunque también se observó un aumento de estas citoquinas durante el postoperatorio.*

Los altos niveles de IL-6 observados 24 horas después de la cirugía demuestran una temprana activación de las células implicadas en la producción de estas citoquinas. El menor incremento de IL-6 en el grupo de laparoscopia sugiere que la producción de esta molécula está relacionada con el daño tisular.

En un estudio sobre 10 pacientes sometidos a cirugía de sustitución de cadera, se encontró que la concentración de IL-6 era mayor en la sangre de la herida que en sangre sistémica, pero menor que en la sangre de drenaje, incluso después de ser filtrada. En este sentido, no es buena la autotransfusión de esta sangre pues al tener activados varios mediadores de la inflamación (entre ellos IL-6) puede contribuir al desarrollo de disfunción orgánica.⁽¹³⁰⁾

En un estudio sobre pacientes con carcinoma, no se detectó IL-6 antes de la operación en ninguno de ellos, mientras que los niveles de esta citoquina se incrementaron marcadamente al final de la operación, disminuyendo después rápidamente, no alcanzándose los niveles normales hasta el quinto día. Otras citoquinas como TNF- α e IL-1 no fueron detectadas.⁽¹³¹⁾

Además de estudiarse la implicación de la IL-6 en los distintos procedimientos quirúrgicos, se ha valorado, en numerosos estudios, su relación con la anestesia general. Así, en investigación animal sobre cerdos se encontró que la concentración de IL-6 no cambió durante la anestesia sin comenzar la intervención (en este caso cirugía abdominal), pero se incrementó 5 veces tras la manipulación intestinal y 50 veces tras la administración de endotoxina, por lo que se puede afirmar que la anestesia prolongada no incrementa los niveles plasmáticos de IL-6, sino que es la intervención quirúrgica y que hay un aumento sustancial tras un mínimo aporte de endotoxinas.⁽¹³²⁾

En otro estudio realizado sobre ratones para determinar el efecto del tipo de anestesia en la respuesta de las citoquinas, se llegó a la conclusión de que la anestesia (tanto con halotane o combinación de halotane y espinal) no es capaz de inducir la producción de IL-6 sino que es la cirugía (en este caso laparotomía exploratoria) la que hace elevarse los niveles de IL-6 en suero, no se elevaron, sin embargo, ni TNF- α ni IL-1 (las otras citoquinas proinflamatorias), lo que nos vuelve a constatar que la IL-6 es el mejor marcador del estrés quirúrgico agudo.⁽¹³³⁾

Los hallazgos de un incremento en la concentración sérica o local de IL-6 en cualquier tipo de intervención quirúrgica, tras la incisión, apoyan la teoría de que la IL-6 tiene un importante y temprano papel en la respuesta inflamatoria.⁽²¹⁾ Como ha quedado reflejado en páginas anteriores ante diferentes tipos de cirugía hay una respuesta diferente de IL-6 y de otras citoquinas, por ejemplo, tras cirugía abdominal

sólo aumentan los niveles de IL-6, mientras que en cirugía cardíaca aumentan IL-6, IL-1 y TNF- α , pues los cambios inmunoinflamatorios tras cirugía cardíaca son generalmente más pronunciados que en otros tipos de cirugía mayor.

INTERLEUQUINA 7 (IL-7)

Factor soluble aislado de células del estroma de cultivos de médula ósea, con un peso molecular de 25 kDa que presenta la capacidad de inducir la proliferación de células pre-B.

La IL-7 humana y la del ratón muestran un 60 % de homología en su secuencia de aminoácidos.⁽³⁷⁾

Las fuentes más importantes son las células estromales de médula ósea, el timo y el bazo.⁽⁵⁹⁾

Actúa sobre las células pro-B y pre-B, induciendo su proliferación, pero no en las células B maduras. Actúa también sobre las células T, induciendo la proliferación de timocitos CD4-CD8-. En las células T maduras induce la producción de IL-2, así como la expresión de esta interleuquina, induciendo de este modo un estímulo proliferativo de forma indirecta.⁽³¹⁾ Es también un factor de activación de los macrófagos.⁽⁸⁾

INTERLEUQUINA-8 (IL-8)

Pertenece a una gran familia (más de 15 miembros) de citoquinas de bajo peso molecular (unos 8 kDa). Incluyen factor-4 plaquetario (platelet factor-4), tromboglobulina- β , factor estimulador de crecimiento de melanoma y proteína-1 quimiotáctica de monocito (monocyte chemotactic protein-1)⁽⁵⁹⁾ Se producen en los macrófagos y en las células endoteliales, e intervienen en la inflamación y en la migración celular, sobre todo la IL-8 propiamente dicha, que es un potente inductor de la quimiotaxis de neutrófilos y células T.^(8,56) Al ser una citoquina proinflamatoria anticuerpos específicos serían un medio de controlar enfermedades inflamatorias agudas y crónicas.⁽⁷³⁾

INTERLEUQUINA-9 (IL-9)

Es una glicoproteína de 20-30 kDa producida por células T activadas, principalmente células T CD4+. Además está producida en lesiones de la enfermedad de Hodgkin.

Es un factor de crecimiento para líneas de células T y potencia la producción de Ig M, IgG e IgE por células B coestimuladas con IL-4. Además es un cofactor en el crecimiento de colonias eritroides en la médula ósea. Muchas de sus acciones in vitro se solapan con IL-3 y GM-CSF. ^(37,75)

INTERLEUQUINA-10 (IL-10)

Conocida también como factor inhibidor de la síntesis de citoquinas, inhibe la producción de IFN γ , la presentación del antígeno y la producción de IL-1, IL-6 y TNF α en los macrófagos ; también desempeña un papel en la regulación de la IgE. ^(8,56)

Esta citoquina está producida por varios tipos de células incluyendo linfocitos T y células monocito/macrófago. ⁽⁷³⁾

Las acciones inmunomoduladoras de la IL-10 han sido investigadas en varios modelos animales. Por ejemplo ratones tratados con dosis letales de LPS fueron protegidos con la preadministración o coadministración de IL-10 recombinante de ratón. Así, la IL-10 puede tener importantes usos terapéuticos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas y en desórdenes autoinmunes. ⁽⁷⁵⁾

En un estudio realizado sobre voluntarios sanos, a los que se les administró dosis intravenosas de IL-10 recombinante humana (rhIL-10) : 0,1 ; 0,5 ; 1 ; 2,5 ; 5 ; 10 ; 25 ; 50 y 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, se vio que los efectos adversos eran un síndrome como la gripe caracterizado por fiebre con escalofríos , dolor de cabeza y mialgias en la dosis más alta. Los efectos relacionados con la dosis de rhIL-10 inducían incremento transitorio de neutrófilos circulantes y monocitos y disminución de linfocitos. RhIL-10 suprimía marcadamente de una forma tiempo y dosis dependiente la síntesis de citoquinas inflamatorias IL-1 β y TNF α . ⁽¹³⁴⁾

INTERLEUQUINA-11 (IL-11)

Es un péptido de 19-23 kDa derivado principalmente de células estromales de la médula ósea. La IL-11 comparte algunas funciones con IL-6, como la capacidad de inducir proteínas de fase aguda por hepatocitos y de estimular la proliferación de plasmocitomas. Sus efectos principales son en la hematopoyesis y en combinación con la IL-3 promueve el crecimiento de células precursoras multilineaje. Así, la administración de IL-11 a ratones irradiados acelera la recuperación de la función medular. Además actúa en un estadio de diferenciación posterior para promover el crecimiento de megacariocitos. Por último, la IL-11 inhibe la diferenciación de adipocitos inhibiendo la proteína lipasa.^(37,75)

INTERLEUQUINA-12 (IL-12)

A la IL-12 se le conoce también como factor de maduración de linfocitos citotóxico (cytotoxic lymphocyte maturation factor -CLMF-) y factor estimulador de células natural killer (natural killer stimulating factor -NKSF-)⁽⁵⁶⁾

Su peso molecular es de 75 kDa, es producida por macrófagos y su principal función es promover la proliferación de células NK y aumentar en gran medida la citotoxicidad de dichas células.^(37,59)

Está producida sobre todo por células presentadoras de antígeno, como macrófagos y células B, más que por células T y la forman dos cadenas cuya coexpresión es necesaria para tener actividad biológica. Los inductores más eficaces para la producción de IL-12 son las bacterias, los productos bacterianos y los parásitos intracelulares.^(73,75)

INTERLEUQUINA-13 (IL-13)

Es una glicoproteína de 9 a 17 kDa producida principalmente por células T. Comparte entre un 20% y un 35% de homología de la secuencia de aminoácidos con la IL-4 y muchas de las características funcionales de esta última.⁽⁷³⁾

Al igual que la IL-4 la IL-13 coestimula la proliferación de células B y secreción de Ig-E (por sus efectos en producción de Ig-E puede ser una citoquina

importante en enfermedades alérgicas). La IL-13 tiene efectos antiinflamatorios en los macrófagos regulando negativamente la producción de IL-1, TNF- α e IL-8.^(35,75)

INTERLEUQUINA-14 (IL-14)

Aumenta la proliferación de células B activadas y estimula la síntesis de inmunoglobulinas.⁽³⁵⁾

INTERLEUQUINA-15 (IL-15)

La IL-15 comparte muchas de sus propiedades con IL-2 incluyendo la estimulación de linfocitos T. Está producida principalmente por células epiteliales y monocitos, pero también se encuentra en una amplia variedad de células.⁽³⁵⁾

INTERLEUQUINA-16 (IL-16)

La IL-16 se conocía inicialmente como factor quimioatrayente de linfocitos (lymphocyte chemoattractant factor -LCF-) por su primera función identificada.

Es un factor quimiotáctico y activador para monocitos CD4+ y uno de los factores quimiotácticos más potentes para eosinófilos.

Son fuentes de IL-16 las células T, células epiteliales bronquiales y eosinófilos.

Esta citoquina ha sido identificada como temprano factor quimioatrayente y de crecimiento en el lavado broncoalveolar de asmáticos y en el lavado broncoalveolar de pacientes con sarcoidosis y en el fluido de las ampollas de pacientes con penfigoide bulloso, enfermedades asociadas con infiltración en órganos de células T CD4+.⁽¹³⁵⁾

INTERLEUQUINA-17 (IL-17)

Es una proteína cuyos receptores están expresados por una amplia variedad de células. Estimula las células T y actúa de una forma proinflamatoria y aumenta la expresión de IL-6 e IL-8.⁽³⁵⁾

AGENTES CITOTÓXICOS.

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TUMOR NECROSIS FACTOR-TNF-)

Es una proteína secretada por monocitos y macrófagos activados, con un peso molecular de 17 kDa que está codificada por un gen situado en el cromosoma 6 humano. La secuencia de aminoácidos del TNF humano presenta un 80 % de homología con el del ratón.⁽⁷⁵⁾

Se han encontrado receptores para TNF en fibroblastos, células endoteliales, adipocitos, miocitos, no poseyendo receptores las plaquetas, los eritrocitos y los timocitos. El número de receptores celulares no es indicativo del grado de la respuesta celular a la acción de éste. Así, hay células con un número elevado de receptores que son insensibles a la acción de esta sustancia.⁽⁷³⁾

Sus acciones son diversas, dependiendo del tipo celular en el que actúa. En las células tumorales ejerce una actividad citotóxica, la cual está aumentada si previamente estas células son tratadas con ciclohexamida. Son sensibles a estos efectos las células del carcinoma de mama, ovario, colon y de los melanomas.

En las células normales ejerce un efecto estimulador. Así, estimula el crecimiento de fibroblastos, induce a estos y a las células endoteliales a producir GM-CSF, interviniendo por tanto en la granulopoyesis, y aumenta también en estas células la expresión de antígenos de clase I.

Induce la liberación de IL-1 por células endoteliales y estimula en los fibroblastos y en las células sinoviales la producción de PGE₂ y colagenasa, así como la reabsorción ósea. También induce la liberación de IL-1 β en polimorfonucleares, lo que se ha demostrado en estudios de Maruca et al ⁽⁵¹⁾ Además, ambas, IL-1 y TNF- α , actúan de una manera autocrina en los macrófagos para estimular su propia transcripción, así como la producción de la otra.⁽⁴⁵⁾

Estimula la función de los neutrófilos maduros, aumentando la adherencia de éstos a las células endoteliales y la fagocitosis.

Se ha demostrado que posee una estructura idéntica a la caquectina, la cual inhibe la síntesis de lipoproteinlipasa de los adipocitos y es responsable de la caquexia en las enfermedades infecciosas crónicas. Interviene en la reabsorción ósea y cartilaginosa.^(74,136)

El IFN por sí solo puede estimular la secreción de TNF por los macrófagos, y en el caso de que éstos estén en fase de estimulación, aumentar su producción.⁽³¹⁾

IL-1 y TNF- α son normalmente sintetizadas y secretadas simultáneamente aunque la producción de estas dos proteínas parece estar regulada independientemente y controlada por diferentes mecanismos. TNF- α se une a un receptor separado en las células diana, pero comparte muchas actividades biológicas con IL-1.⁽⁴⁵⁾

El principal papel patológico del TNF- α es ser mediador en el shock séptico. TNF, al igual que la IL-1, está envuelto en la elevación de la temperatura corporal, cambios hemodinámicos (activación de la coagulación sanguínea) y metabólicos y en la producción de una serie de proteínas de fase aguda en la inflamación y estado de shock. En altas concentraciones, TNF induce hipotensión y daño tisular. También induce la adhesión de neutrófilos a la superficie de la célula endotelial.⁽¹¹⁰⁾ Además, resultados de experimentos in vivo han demostrado que esta citoquina no participa sólo en el sistema inmune sino que también tiene una estrecha relación con el sistema neuroendocrino y el metabolismo. Esto sugiere que es un mediador muy importante en la inflamación.⁽²²⁾ En diversos estudios se ha comprobado que produce hiperalgesia en ratas de una forma dosis-dependiente.⁽¹³⁷⁾

El TNF- α participa en la fisiopatología de la sinovitis experimental, pero su papel es secundario a la IL-1. La inyección intrarticular de TNF- α en las rodillas de conejo induce una menor respuesta inflamatoria que la IL-1 β . La inyección de TNF- α no conduce a una pérdida de proteoglicanos del cartilago como se observa con la IL-1. Por otro lado la inyección de TNF- α e IL-1 produce una mayor respuesta inflamatoria que la observada con cualquiera de ellas por separado. Así, el TNF- α puede aumentar el potencial de daño tisular de la IL-1 en sinovitis experimental.

TNF- α está también presente en los fluidos sinoviales reumatoides. Se ha observado que la proteína TNF- α puede ser detectada en más del 50% de los fluidos

sinoviales reumatoides, particularmente en aquellos pacientes con enfermedad activa. La localización de TNF- α es principalmente en las células de la línea sinovial y en macrófagos intersticiales.

Se ha encontrado un inhibidor específico de TNF- α en la orina de pacientes febriles y en sobrenadantes de células cultivadas de fluidos sinoviales reumatoides. Este inhibidor de TNF- α es una proteína de 31-33kDa. Análogo al inhibidor de IL-1, el inhibidor de TNF- α muestra especificidad por TNF- α , no tiene efectos en la estimulación de células de IL-1 α o IL-1 β y muestra sólo un ligero efecto inhibitor para TNF- β . Este inhibidor previene la producción de PGE₂ inducida por TNF- α . Al contrario que el inhibidor de IL-1, el inhibidor de TNF- α no se une al receptor de TNF- α , sino a la molécula TNF- α en sí misma.⁽²⁵⁾

Recientes estudios han demostrado que los AINES aumentan la producción de TNF, que como hemos dicho anteriormente, es el mediador principal del shock y fracaso de órganos tanto en humanos como en modelos animales de shock séptico. Por ejemplo los niveles de TNF en sangre fueron entre 4 y 10 veces mayores en voluntarios humanos pretratados con Ibuprofeno y después tratados con LPS que en voluntarios a los que sólo se les administró el lipopolisacárido. En respuesta a la infección bacteriana, las células huésped, principalmente los monocitos, producen TNF, que aumenta la conversión de ácido araquidónico a PGE₂ que actúa directamente en el hipotálamo para incrementar la temperatura basal del cuerpo. Los AINES evitan la conversión de ácido araquidónico a PGE₂ y de este modo se inhibe el desarrollo de fiebre. La PGE₂ es un inhibidor, mediante feedback, de la síntesis de TNF por monocitos, y en su ausencia hay una síntesis no regulada de TNF. Este mecanismo explica los altos niveles de TNF en el suero de voluntarios que se trataron con ibuprofeno y después con lipopolisacáridos. Así los AINES inhiben los mecanismos de defensa del huésped mediados por leucocitos, suprimen la fiebre y aumentan la producción de TNF por las células del huésped. El efecto neto es que enmascaran los signos clínicos de infección a expensas de una sobreproducción de TNF. Los AINES pueden de este modo retrasar un diagnóstico y tratamiento adecuado, facilitar la diseminación local de la infección y predisponer a los pacientes al shock.⁽¹³⁸⁾

Se ha usado TNF - α para la terapia anticáncer. Los principales efectos tóxicos de esta citoquina son: Fiebre, escalofríos, dolor de cabeza y fatiga que aumentan en

severidad con la dosis. La dosis máxima tolerada es $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$, tras esta dosis el nivel de TNF- α en la circulación es aproximadamente de 10 ng/ml. Los granulocitos circulantes disminuyen, presumiblemente por la inducción de moléculas de adhesión.⁽¹³⁹⁾ Una inyección única de TNF- α ($50\mu\text{g}/\text{m}^2$) en humanos sanos activa la vía extrínseca de la coagulación, pero no disminuye el número de plaquetas.

LINFOTOXINA

En algunas ocasiones se denomina factor de necrosis tumoral- β (TNF- β) y es una citoquina de entre 21 y 24 kDa que se une a los mismos receptores que TNF- α y por tanto comparte muchas de sus actividades biológicas. La linfotóxina activa los PMN e incrementa la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular. En contraste con el TNF, que está producido principalmente por fagocitos mononucleares, la linfotóxina está producida por linfocitos T activados. Esta citoquina probablemente sólo tiene acción local.^(56,59)

INTERFERONES. (INF)

Son sustancias proteicas, descubiertas en 1957, producidas por células infectadas por virus, cuya primera función conocida fue que inhibían la replicación viral. Posteriormente se observó que tenían también efectos en el sistema inmunológico (en células T, B y NK).⁽⁵⁹⁾

Dependiendo de las células por las que son principalmente secretados se dividen en tres tipos: Interferón alfa (IFN- α), secretado por leucocitos, interferón beta (IFN- β), secretado por fibroblastos e interferón gamma (IFN- γ), secretado por linfocitos activados. Todos ellos utilizan los mismos receptores de superficie y consecuentemente tienen actividades antivirales, antiproliferativas e inmunomoduladoras similares.⁽⁷⁶⁾

Los dos primeros pueden ser producidos por prácticamente cualquier tipo de célula infectada por virus, mientras que IFN- γ es producido por linfocitos T estimulados con mitógeno o antígeno, siendo esta estimulación, a diferencia de lo que ocurre con otras citoquinas, antígeno específica.⁽⁷³⁾

Al IFN- β se le denomina también IFN- β 1 para evitar confusiones con IFN- β 2 (IL-6).

Según su antigenicidad se han dividido en : Tipo I (IFN- α e IFN- β) y tipo II constituido por IFN- γ . El tipo I es inducido por infecciones virales y puede ser secretado por cualquier tipo celular (también por linfocitos), mientras que la producción de IFN- γ por parte de los linfocitos es dependiente de la IL-1 y la IL-2.⁽⁷⁵⁾

Los tres tipos de interferón, una vez secretados, se unen a receptores celulares, existiendo un mismo receptor para IFN- α e IFN- β y distinto para IFN- γ .

Los tres tipos de IFN ejercen funciones comunes, si bien las dosis necesarias para ejercer una función determinada son mucho menores para IFN- γ .

Función antiviral. Las células tratadas con IFN son refractarias a las infecciones víricas debido a la activación de enzimas que inhiben la síntesis de proteínas virales.

Inhibición de la proliferación celular. Suprimiendo el crecimiento tanto de las células normales como de las neoplásicas.

Aumento de la actividad antimicrobiana y tumoricida de los monocitos y macrófagos. Regulando la síntesis de determinadas enzimas proteolíticas de estas células. Tiene efectos protectores contra bacterias, hongos y parásitos. La población de macrófagos activados por IFN- γ incluye monocitos circulantes, macrófagos alveolares, macrófagos peritoneales, etc.⁽⁷⁴⁾

Activación de células NK. Hay evidencias de que IFN- γ interviene en la inducción de la actividad de las células LAK (lymphokine-activated-killer) conjuntamente con otras linfoquinas (IL-2).⁽⁵⁹⁾

Produce un aumento de la citotoxicidad de las células T y reduce la expresión de antígenos virales en la superficie de las células.⁽³¹⁾

Se pueden detectar cantidades circulantes de IFN- γ en el suero de pacientes con malaria y enfermedades autoinmunes, así como en el fluido cerebrospinal de

pacientes con meningitis o esclerosis múltiple. También se puede encontrar en tejidos lesionados como herpes simple o psoriasis, en los pulmones de pacientes con tuberculosis y el fluido sinovial de pacientes con artritis reumatoide.⁽⁷⁴⁾

La inhibición del crecimiento celular por la acción de IFN- α o IFN- β es clínicamente útil en ciertos cánceres, como el de células renales.⁽⁸⁾

La tabla 7 resume las actividades biológicas de los interferones según el tipo⁽³⁷⁾

Tabla 7: Funciones de IFN

	IFN- α	IFN- β	IFN- γ
Aumenta o inhibe la diferenciación celular	+	-	+
Activa a los macrófagos	-	-	+
Aumenta la actividad de células NK	+	+	+
Aumenta la proliferación y maduración de cél. B	-	-	+
Incrementa la secreción de otras citoquinas	-	-	+
Protege las células contra virus	+	+	+
Contrarresta los efectos de IL-4 en células B	-	-	+

FACTORES ESTIMULADORES DE COLONIA

Los factores estimuladores de colonia son un grupo heterogeneo de citoquinas que actúan en células progenitoras de la médula ósea para inducir el crecimiento de colonias hematopoyéticas. Por otro lado, los factores estimuladores de colonia pueden también afectar a células maduras.⁽¹⁴⁰⁾

El factor estimulador de colonia de granulocito-macrófago (granulocyte-macrophage colony stimulating factor -GM-CSF-) es un factor de crecimiento muy importante. Es una glicoproteína de 22 kDa que puede ser sintetizada por macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y linfocitos activados.⁽¹⁴¹⁾ Esta citoquina fue identificada primero por su capacidad de inducir células progenitoras hamatopoyéticas a proliferar y diferenciarse a granulocitos y macrófagos. La clonación del gen de GM-CSF, permitió la producción a gran escala de esta citoquina y permitió más investigaciones sobre sus funciones in vitro e in vivo. Se ha visto que GM-CSF es más que una molécula inductora de crecimiento hematopoyético, puesto

que afecta también a multitud de funciones de granulocitos maduros, monocitos y algunas células mesenquimales. ^(37,141)

La producción de GM-CSF puede ser estimulada por IL-1, TNF e IL-6. Por otro lado, GM-CSF estimula la producción de IL-1 y activa neutrófilos. ⁽⁷⁵⁾

La estimulación de la hematopoyesis y la amplificación de los mecanismos de defensa tras la activación de las células T podría envolver no sólo a los monocitos, sino también a los PMN, un tipo de células que antes se creía que era inactiva en estos aspectos. De hecho, los PMN responden a GM-CSF disminuyendo la actividad migratoria, aumentando la fagocitosis y la citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente ^(44,141)

Se busca la utilidad clínica de esta citoquina para promover la mieloproliferación en SIDA, trasplante de médula ósea y sepsis. Ya se está ensayando con éxito sobre todo en pacientes con neutropenia tras la quimioterapia en cáncer, el problema es que produce toxicidad del tipo de fiebre, mialgias y perjuicio renal y hepático. ^(73,74)

Otro de estos factores es el factor estimulador de colonia monocito-macrófago (monocyte-macrophage colony stimulating factor -M-CSF-), denominado también factor-1 estimulador de colonia. Tiene un peso molecular de 40 kDa y procede de los macrófagos y monocitos, células endoteliales y fibroblastos. Actúa principalmente sobre las células progenitoras de médula ósea que se diferenciarán al linaje macrófago-monocito. ⁽⁵⁹⁾ Otra función muy importante es que aumenta la actividad tumoricida de monocitos y macrófagos, asimismo aumenta la actividad antimicrobiana y antiviral de estas mismas células. ⁽³⁷⁾

El factor estimulador de colonia de granulocito (Granulocyte colony-stimulating factor -G-CSF-) es una glicoproteína de 19 kDa que induce la proliferación de células progenitoras de médula ósea destinadas a ser granulocitos. Está producida en tejidos periféricos en los lugares de reacción inflamatoria por macrófagos, células T, células vasculares endoteliales y fibroblastos. ⁽³⁷⁾

G-CSF es efectivo en el tratamiento de la neutropenia cíclica, una enfermedad caracterizada por oscilaciones periódicas en el número de neutrófilos y monocitos. ⁽⁵⁹⁾

FACTORES DE CRECIMIENTO

Se trata del **Factor de crecimiento derivado de plaquetas** (platelet derived growth factor-**PDGF**-) y **factor de crecimiento de fibroblastos** (fibroblastes growth factor -**FGF**-). Estos dos factores están presentes en fluidos sinoviales de formas de artritis no inflamatorias y PDGF se ha visto en fluidos sinoviales reumatoides. Ambos pueden ser producidos por macrófagos y ellos pueden estimular la síntesis de DNA y proliferación de fibroblastos sinoviales humanos, sin inducir la producción de PGE₂.

Los factores de crecimiento, particularmente PDGF pueden ser responsables del crecimiento agresivo y proliferación de fibroblastos en la articulación reumatoide humana. ⁽²⁵⁾ Además de esta función proinflamatoria, participa en la curación de heridas y otros procesos reparativos. ⁽⁷⁶⁾

El **factor de crecimiento transformante** (transforming growth factor -**TGFβ**-) es una citoquina de 25 kDa que está producida por varios tipos de células : Plaquetas, células óseas, macrófagos, linfocitos y fibroblastos sinoviales. ⁽⁵⁶⁾

Participa en el proceso inflamatorio, tanto en la iniciación como en la resolución de la inflamación. Es quimiotáctico para células T, neutrófilos y monocitos y puede inducir la producción de citoquinas proinflamatorias. La inyección local de TGFβ a los espacios articulares produce inflamación y proliferación sinovial. Que tenga efecto inflamatorio o antiinflamatorio depende del estado de diferenciación de la célula, por ejemplo, estimula la liberación de TNF-α e IL-1 de monocitos no estimulados pero inhibe su liberación de monocitos estimulados con lipopolisacáridos. ^(73,75)

3.3. CITOQUINAS Y PATOLOGÍA

Todas las citoquinas antes mencionadas juegan un papel fundamental en el mantenimiento de los mecanismos homeostáticos que se necesitan para el bienestar del huésped, pero un desequilibrio en la producción y acción de citoquinas y/o sus receptores y elementos de respuesta celular, perjudicará los procesos homeostáticos y tendrá consecuencias patológicas. De este modo, las citoquinas pueden ser vistas como armas de doble filo, beneficiando al huésped cuando su producción y acción

están reguladas, pero constituyendo una amenaza para el huésped cuando no lo están. Tal desequilibrio puede tener una profunda influencia en la inflamación aguda y crónica y puede contribuir a la patogénesis de enfermedades relacionadas con la angiogénesis, desórdenes fibróticos, así como a la patogénesis de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide y el desarrollo de tumores malignos.⁽³³⁾

Vamos a repasar ciertos procesos patológicos en los que intervienen las citoquinas, sobre todo tres de las más importantes: IL-1, IL-6 y TNF- α , que han sido denominadas la triada inflamatoria pues se encuentran elevadas en varias enfermedades inflamatorias crónicas como artritis reumatoide, esclerosis múltiple y enfermedad inflamatoria de Bowel.⁽³⁷⁾ Esta patogénesis de las citoquinas se ha demostrado por los siguientes datos: Se detectan en el lugar de estas patologías mediante bioensayo, radioinmunoanálisis (RIA) o inmunoensayo ligado a enzima (ELISA), se pueden reproducir respuestas patológicas específicas tras su administración local o sistémica y se puede lograr la supresión de la respuesta patológica por antagonistas.⁽¹³⁵⁾

EFFECTOS PROINFLAMATORIOS, CATABÓLICOS Y PROCOAGULANTES.

TNF- α e IL-1 β ejercen efectos inflamatorios induciendo la expresión de moléculas de adhesión que reclutan leucocitos e induciendo la producción de prostaglandinas y otros mediadores de la inflamación. Los efectos catabólicos los ejercen induciendo la producción de metaloproteinasas neutrales y activadores de plasminógeno. Por último, los efectos procoagulantes los ejercen induciendo a las células epiteliales a producir tromboplastina a la vez que regulan hacia abajo la formación de activadores del plasminógeno y trombomodulina.⁽¹³⁹⁾

TNF- α e IL-1 inducen la producción o expresión de moléculas de adhesión por células endoteliales, incrementando el reclutamiento de leucocitos en los lugares de infección microbiana o inflamación. En cuanto a la inducción de la síntesis de prostaglandinas (importantes mediadores de la inflamación y la patogénesis del shock séptico) TNF- α e IL-1 β inducen la síntesis de prostaglandinas en fibroblastos de la sinovial reumatoide y tejido periodontal. IL-1 α e IL-1 β aumentan la liberación endógena de ácido araquidónico en células diana.⁽¹⁴²⁾

Hay dos genes que codifican la ciclo-oxigenasa llamados Cox-1 y Cox-2 que han sido clonados. El gen de Cox-1 está expresado ubicuamente, in vivo e in vitro, mientras que el gen de Cox-2 está expresado en niveles muy bajos en tejidos normales in vivo. La IL-1 induce rápidamente la expresión del gen Cox-2 en células endoteliales cultivadas, con expresión de la isoenzima Cox-2 y producción de prostaciclina. En monocitos no estimulados, la enzima constitutiva es Cox-1. La estimulación por LPS no tiene efectos en la expresión del gen Cox-1, pero induce rápidamente un alto nivel de expresión del gen Cox-2. La síntesis de Cox-2 está incrementado por IL-1 β en tejidos sinoviales reumatoides, sin embargo, en presencia de dexametasona no se incrementa. Por tanto, uno de los efectos proinflamatorios de IL-1 β es la inducción de la expresión del gen Cox-2, y uno de los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides es la supresión de la formación de Cox-2. (139)

Las respuestas inflamatorias están asociadas con la degradación de cartilago y hueso. En artritis reumatoide hay una erosión del cartilago articular y del hueso con una progresiva destrucción de la articulación. (139,143)

En la enfermedad periodontal la reabsorción del hueso alveolar, con la consiguiente pérdida del diente es el principal problema clínico. TNF- α e IL-1 β inducen en las células del tejido conectivo la producción de metaloproteinasas neutrales y colagenasas que degradan la matriz de proteoglicanos y el colágeno intersticial en cartilago y hueso. La IL-6 estimula la producción por hepatocitos de proteína C reactiva y otras proteínas de fase aguda, los niveles de las cuales están correlacionados positivamente con la severidad de la artritis reumatoide. Esta citoquina actúa sinérgicamente con la IL-1 para aumentar la erosión del hueso alveolar en la enfermedad periodontal. TNF- α , IL-1 β o IL-6 añadidos a cultivos de huesos largos fetales de rata aumentan el catabolismo y se observa una liberación al medio de calcio y fragmentos de proteoglicanos y colágeno. Estas citoquinas tienen efectos aditivos en la reabsorción ósea. Por tanto las tres citoquinas contribuyen a la erosión ósea en artritis reumatoide y enfermedad periodontal y su inhibición con drogas tendría utilidad clínica. Las prostaglandinas son co-mediadores del catabolismo óseo inducido por TNF- α , IL-1 β e IL-6. Los inhibidores de Cox suprimen la erosión ósea inducida por IL-1 en cultivos, el más potente inhibidor de degradación ósea identificado hasta ahora es ketorolaco, que se puede usar como enjuague bucal para prevenir la erosión ósea alveolar en la enfermedad periodontal.

Los mecanismos mediante los cuales los Inhibidores de Cox previenen la reabsorción ósea inducida por IL-1 no se entienden completamente. ⁽¹³⁹⁾

TNF- α actúa sobre células endoteliales para ejercer un efecto procoagulante neto incrementando la expresión en las células endoteliales de factor tisular, que es un potente procoagulante que inicia la vía extrínseca de la coagulación sanguínea. Además, TNF- α suprime la liberación de activador del plasminógeno e induce la secreción de inhibidor de activador del plasminógeno tipo I. La infusión de altas dosis de TNF- α produce trombosis microvascular y una única inyección de TNF- α en voluntarios sanos produce una rápida activación de la vía común de la coagulación, probablemente a través de la ruta extrínseca. Este efecto de TNF- α podría tener un importante papel en la patogénesis de la coagulación intravascular diseminada en septicemia. ⁽¹³⁹⁾

Tabla 8: Algunos procesos patológicos y citoquinas implicadas ⁽³⁷⁾

IL-1 β	Leucemia aguda mielógena
IL-2 IFN- γ	Lepra de forma tuberculoide
IL-2	Leucemias de células T
IL-4 IL-5 IL-10	Lepra de forma multibacilar
IL-5	Angioedema episódico y eosinofilia
IL-6	Mieloma múltiple
IL-9	Linfoma de Hodgkin
TNF	Shock endotóxico Caquexia asociada al cáncer y enfermedades infecciosas Malaria cerebral

3.4. MODULACIÓN TERAPÉUTICA DE CITOQUINAS.

Como hemos visto las citoquinas juegan un papel fundamental en la patogénesis de muchas enfermedades, sobre todo inflamatorias. Pese al pleiotropismo y redundancia de las citoquinas, existen funciones para las que es claramente dominante una de ellas, por ello se intenta regular la producción de ciertas citoquinas o bloquear sus efectos, (todo ello sin dañar la red inmunorreguladora normal) lo cual se puede conseguir a varios niveles.

Un primer nivel es la *inmunosupresión*:

-Los **glucocorticoides** tienen un impacto directo en la proliferación celular e inhiben la producción de citoquinas. Se cree que los glucocorticoides bloquean primariamente IL-1 e IL-6 y a través de este bloqueo se inhibe también IL-2, IL-3, TNF, IL-7 etc. ^(144,145,146) Son particularmente susceptibles a los corticoides las células T y los macrófagos, éstos, bajo su acción disminuyen la producción de IL-6, TNF- α , leucotrienos, prostaglandinas, elastasa y colagenasa. ⁽²⁸⁾

-Azathioprine y ciclofosfamida inhiben la división celular y disminuyen la producción de citoquinas.

-Anticuerpos. Se han aislado en individuos normales y en pacientes con desórdenes inflamatorios agudos auto-anticuerpos contra IL-1, TNF- α , IFN γ - e IL-6. Se han sintetizado de forma artificial anticuerpos contra citoquinas y receptores de citoquinas. ⁽¹⁴⁷⁾ El problema de estos anticuerpos es que no pueden ser administrados oralmente y que su manufactura es cara. Se ha demostrado que el shock séptico experimental puede ser tratado neutralizando la IL-1, TNF- α e IL-6 mediante anticuerpos, esto tiene una gran relevancia clínica. Del mismo modo muestran actividad terapéutica los Ac anti IL-5 en la eosinofilia inducida por helmintos, Ac anti IL-3 en malaria cerebral, etc. ^(30,148,149,150)

-Ciclosporina. Es un potente agente inmunosupresor que media su actividad antilinfocítica mediante una fuerte acción inhibitoria en la producción de citoquinas por células T. Sobre todo inhibe la producción de IL-2, ⁽³³⁾ pero también regula la presencia de IL-6 en la encía. ⁽¹⁵¹⁾

Otro nivel es el *bloqueo de la transducción de señal*:

Cuando TNF se une a su receptor, activa múltiples vías de señal que pueden ser manipuladas por inhibidores enzimáticos específicos. Por ejemplo, la pentoxifilina (usada para reducir la viscosidad de la sangre) inhibe la producción de TNF in vitro.

El tercer nivel de regulación son los *receptores de citoquinas y los antagonistas de receptor*:

-Anticuerpos contra receptor.

-Proteínas de unión solubles que compiten con el receptor unido a membrana.

Ya hemos comentado un inhibidor natural de IL-1 que es el antagonista de receptor (IL-1Ra). Este antagonista ya se ha sintetizado y se encuentra disponible para su uso clínico, sobre todo en investigación, ha sido administrado a pacientes con shock séptico, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y asma. Sin embargo se necesitan unas 100 veces de exceso de este antagonista para inhibir un 50% de la respuesta inducida por IL-1. ⁽³⁵⁾ Aunque la IL-1 comparte muchas actividades con IL-6 y TNF- α por lo que sería razonable suponer que antagonizar una sola citoquina no tendría beneficios terapéuticos, se ha visto que la inhibición de una sola citoquina es suficiente para obtener beneficios importantes. ^(18,147)

Otro nivel de modulación terapéutica es el uso de *citoquinas* :

Las citoquinas pueden ser usadas para reconstituir un sistema inmune que ha fallado o reclutar células que se necesitan en una inmunodeficiencia temporal como puede ser la que se deriva de una terapia citotóxica para el tratamiento de tumores o trasplantes de médula ósea.⁽³⁷⁾ En este sentido se están usando actualmente citoquinas recombinantes, sobre todo aquellas citoquinas que participan en la hematopoyesis (como GM-CSF) que tienen un potencial clínico considerable en la regeneración de células mieloides tras tratamiento citotóxico, trasplante de médula ósea, anemia aplásica, agranulocitosis, disfunción neutrófila congénita o adquirida e infecciones. Varias citoquinas fueron aprobadas en su día por la FDA (Food and Drug Administration) para su uso en humanos, como IFN- α (leucemia mieloide crónica, sarcoma de Kaposi, condiloma acuminado, Hepatitis C y B crónicas), IFN- γ (enfermedad crónica granulomatosa), G-CSF(pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora), GM-CSF(pacientes con leucemia aguda linfocítica que van a recibir trasplante de médula ósea), IL-2(carcinoma de células renales metastásico, pacientes con quemaduras severas), etc^(38,152)

El problema del uso directo de citoquinas es que bajo diferentes condiciones una citoquina concreta puede ejercer efectos diferentes en el sistema inmune. La dosificación y el horario de tratamiento son críticos para que se produzcan respuestas

deseadas y evitar efectos indeseables. La administración terapéutica de una citoquina da lugar a la inducción de otras citoquinas in vivo. Muchas citoquinas tienen acciones que se solapan y pueden tener acciones que sinergizan o antagonizan con la citoquina administrada. Este fenómeno es el que da lugar a muchas secuelas tóxicas del tratamiento, pero también puede ser responsable de algunos efectos beneficiosos. (152)

Hay otros compuestos con los que también se modula la actividad de las citoquinas como el *tenidap* y *auranofin* usados en el tratamiento de la artritis reumatoide por inhibir la producción de IL-1, IL-6 y TNF- α así como la ciclooxigenasa.^(139,153) Otros inhibidores de la ciclo-oxigenasa como la aspirina y el ibuprofeno, aumentan la síntesis de citoquinas (sobre todo TNF- α e IL-1 β) como se demuestra en estudios de Endres y cols.⁽¹⁵⁴⁾

Algunos *antibióticos* también son inhibidores de citoquinas como las quinolonas (Ciprofloxacina) y la polimixina B, que inhiben la producción de IL-1.⁽¹⁵⁵⁾

En el caso concreto de la IL-6 hay mucho interés en aplicarla clínicamente o neutralizar su actividad para el tratamiento de varias enfermedades y por su participación en el postoperatorio quirúrgico. Por su participación en la hematopoyesis multilineal y en la maduración de megacariocitos puede ser útil en el tratamiento de la mielosupresión y trombocitopenia idiopática, química o radiológicamente inducida. Puede ser útil en los trasplantes de médula ósea al aumentar las células progenitoras hematopoyéticas. Tras quimioterapia la IL-6 puede reducir la severidad de la trombocitopenia.⁽⁸⁶⁾

RELACIÓN CITOQUINAS-INFLAMACIÓN.

La inflamación es una respuesta local a la lesión tisular, infección o irritantes. La inflamación limita el daño causado por la lesión localmente. En el caso de un patógeno la inflamación limita su diseminación y mata y elimina el patógeno a través de la fagocitosis, sobre todo por los macrófagos y neutrófilos atraídos al lugar. La inflamación inicia un proceso general de reparación tisular, que comprende la proliferación de tejido conectivo, producción de elastina, colágeno, etc. Si se liberan

suficientes cantidades de citoquinas para acumularse sistémicamente o si la infección se disemina, IL-6, IL-1 y TNF inducen al hígado a iniciar la respuesta de fase aguda, que consiste en alteraciones del contenido iónico, enzimático y proteico del plasma. Este proceso inhibe la replicación de patógenos y acelera la respuesta inmune. La inflamación y la respuesta de fase aguda forman la primera línea de defensa contra agentes que han penetrado las barreras anatómicas y fisiológicas.^(156,157,158)

En la respuesta inflamatoria hay envueltos al menos cuatro sistemas adicionales: el sistema del complemento, sistemas de formación de quinina, sistema fibrinolítico y factores de coagulación.⁽¹⁵⁹⁾ La cascada del complemento produce C5a y C3a, quimioatrayentes potentes para neutrófilos y monocitos. La cascada quinina produce bradiquinina que dilata la microvasculatura local. La cascada de la coagulación produce trombina y fibrinopéptidos, que ejercen quimiotaxis para neutrófilos y monocitos. Las plaquetas activadas por la trombina liberan factores de crecimiento como TGF- β y PDGF. La activación del plasminógeno conduce a plasmina, que degrada la fibrina en productos de degradación de la fibrina que son quimioatrayentes y activadores de leucocitos, produciéndose citoquinas como LDGF (leukocyte derived growth factor), IL-1, IL-6 IL-8 y TNF, es decir, la coagulación y la inflamación interactúan.⁽¹⁶⁰⁾

En el lugar de la inflamación se produce ácido nítrico, se incrementa la permeabilidad capilar y hay constricción de las venas de drenaje, las células inmunes acuden al espacio tisular y hay quimiotaxis al lugar de la inflamación. Se produce degranulación de los mastocitos (que generalmente exageran la respuesta inflamatoria), se estimula la proliferación de células endoteliales y fibroblastos, etc. Los macrofagos circulantes y neutrófilos están entre las células atraídas y producen más citoquinas amplificando el proceso.⁽³⁷⁾

Tras producirse una herida quirúrgica hay, por tanto, tres fases en la reparación tisular: inflamatoria (participan las plaquetas, neutrófilos, macrófagos y linfocitos), proliferativa (migración de fibroblastos que generan la nueva matriz e

inicio de la neovascularización por las células endoteliales) y remodeladora (tejido cicatricial o de granulación), aunque no están claramente diferenciadas entre sí.⁽¹⁶¹⁾

Se sabe por tanto que las citoquinas participan en la inflamación, sobre todo IL-6, IL-1 y TNF aunque estos mediadores no están tan bien definidos como la histamina (incrementa la permeabilidad venular), serotonina, quininas (causan extravasación del plasma y son sustancias algógenas), prostaglandinas (responsables del eritema y potencian la exudación plasmática causada por mediadores que incrementan la permeabilidad vascular como la histamina), leucotrienos (mediadores lipídicos relacionados con las prostaglandinas que contribuyen a la formación de edema), etc.^(135,162,163) No debemos olvidar que también existen citoquinas antiinflamatorias, como IL-10, IL-1Ra y los receptores solubles de TNF.⁽¹⁶⁴⁾

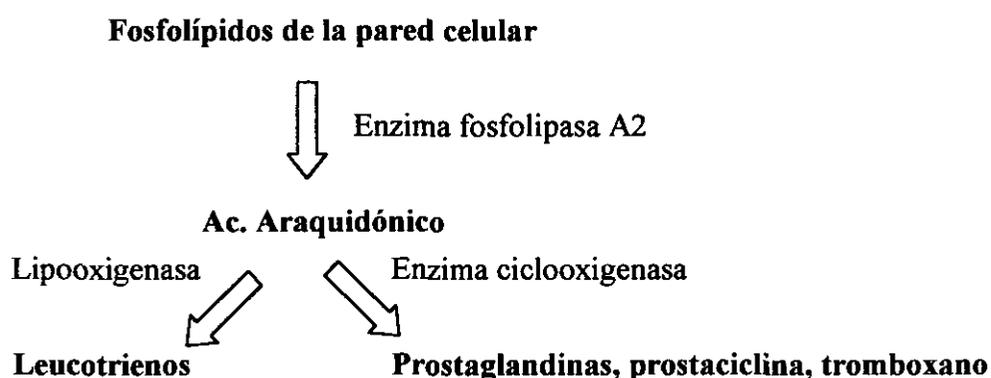
Hay fuertes interacciones entre las citoquinas inflamatorias, sobre todo entre IL-1 y TNF, cuyas acciones a menudo se solapan.⁽¹⁶⁵⁾ Ambas incrementan la adhesividad de células endoteliales vasculares para leucocitos polimorfonucleares, monocitos y linfocitos, aumentan el dolor, producen fiebre, etc.⁽¹⁶⁶⁾

Se debe hacer una distinción entre la inflamación aguda y la crónica. La inflamación aguda es un proceso de defensa, que permite un aislamiento y limitación del daño hasta que el tejido vuelve a la normalidad.⁽¹⁶¹⁾ La inflamación crónica es un proceso más complejo que persiste durante largos periodos de tiempo. A menudo está acompañada por los signos y síntomas de la inflamación aguda y normalmente da lugar a cambios irreversibles que pueden conducir a la incapacidad de órganos o miembros.⁽¹⁶²⁾

3.5. POSTOPERATORIO DEL TERCER MOLAR INFERIOR.

El principal problema que plantea la extracción quirúrgica del tercer molar inferior es que siempre aparecen, en menor o mayor cuantía, una triada sintomática constituida por inflamación, dolor y trismo.⁽¹⁾

La **inflamación** es una reacción fisiológica que se produce por el trauma producido sobre los tejidos blandos y duros al extraer el cordal. Este trauma quirúrgico activa el proceso inflamatorio que es una compleja serie de sucesos bioquímicos y celulares con participación de mediadores de la inflamación y sustancias algogénicas. Una de las sustancias más importantes en el proceso inflamatorio son las prostaglandinas y leucotrienos, conocidos como eicosanoides, productos del metabolismo del ácido araquidónico de las paredes de células dañadas.



La PGE2 es un potente mediador de la inflamación, dilatador del músculo liso vascular produciendo la vasodilatación y eritema de la inflamación aguda. La bradiquinina induce la quimiotaxis de leucocitos y aumenta la permeabilidad de los vasos produciendo la extravasación. Es también muy importante la serotonina que se libera de plaquetas activadas y mastocitos y potencia los efectos de otros mediadores de la inflamación como la bradiquinina. ⁽¹⁶⁷⁾

Los AINES actúan principalmente inhibiendo la enzima ciclooxigenasa, evitando así la síntesis de prostaglandinas del ácido araquidónico en el tejido inflamado. La ciclooxigenasa en una forma constitutiva COX 1 tiene un papel fisiológico en las plaquetas (liberación de tromboxano A2), en la mucosa estomacal (liberación de PG para proteger del daño por ácido) y riñón (control de la función). En la forma inducible COX 2, que es liberada por estímulo inflamatorio, es responsable de la formación de PGs proinflamatorias. La inhibición del efecto de la COX 1 es responsable de los efectos adversos de esta droga.

Los esteroides inhiben la formación del ácido araquidónico.

Tras la extracción de un tercer molar inferior la inflamación disminuye a partir del tercer o cuarto día, salvo que aparezcan complicaciones de tipo infeccioso.⁽¹⁶⁸⁾

El **dolor** ha sido definido por la asociación Internacional de Estudio del Dolor como “una experiencia desagradable sensorial y emocional asociada con un daño tisular real o potencial”⁽¹⁶⁹⁾ Al llevar un componente subjetivo es muy difícil medir el dolor.

El dolor que se presenta tras una exodoncia quirúrgica, puede ser catalogado de fisiológico, debido al trauma producido, siendo de carácter localizado y de intensidad muy variable. Por lo general no va a durar más de una semana y disminuye con el paso de los días hasta su desaparición.

Según la literatura revisada el dolor tras la extracción quirúrgica de un cordal es más intenso en las primeras 12 horas⁽¹⁷⁰⁾ alcanzando su máxima intensidad en las 6-8 horas postoperatorias.

El **trismo**, entendido como la restricción de la apertura bucal tras la cirugía del tercer molar inferior, está causado por una combinación de factores como el dolor, hematoma, edema y trauma a los músculos y tendones. Se da hasta 7-10 días tras la cirugía. Puede reflejar un acto voluntario para evitar la aparición de dolor. Norholt⁽¹⁶⁹⁾ afirma que efectivamente existe ese componente psicológico pues el paciente tiene miedo de producirse dolor al abrir la boca, pero también hay un componente fisiológico pues varios estudios confirman que el efecto antiinflamatorio es muy importante para reducir el trismo ya que por ejemplo el paracetamol apenas lo reduce⁽¹⁷¹⁾ y sí los otros AINES^(172,173,174) así como los esteroides⁽¹⁷⁵⁾

Según algunos autores hay diversos factores que influyen en la intensidad de esta triada sintomática como son el tiempo de intervención, la profundidad del cordal, la posición ,etc.^(168,170,176)

CONTROL TERAPÉUTICO DEL POSTOPERATORIO

Actualmente hay numerosas líneas de investigación intentando disminuir en la medida de lo posible esta triada sintomática, ^(177,178,179,180,181,182) pero el agente terapéutico ideal aún no se ha encontrado.

Se han ensayado tratamientos físicos y tratamientos químicos o farmacológicos. Entre los tratamientos físicos destacan el láser y los ultrasonidos. Martínez-González⁽¹⁸³⁾ investigó sobre el efecto analgésico y antiinflamatorio del láser de Helio-Neon en el postoperatorio de la cirugía del tercer molar inferior, obteniendo como resultado que no había diferencias significativas con respecto al grupo control.

Los ultrasonidos tampoco parecen mejorar de forma sustancial el postoperatorio del tercer molar inferior según estudios de Hashish⁽¹⁸⁴⁾

Los métodos químicos incluyen fármacos del tipo de antibióticos, analgésicos y antiinflamatorios.

a) Antibióticos.

El uso sistemático de antibioterapia es un tema muy controvertido. En una encuesta realizada a cirujanos orales por Falconer y cols. ⁽¹⁸⁵⁾ la mayoría de ellos prescriben antibióticos tras la cirugía del tercer molar inferior.

Algunos autores afirman que no es necesario administrar antibióticos puesto que la tasa de infecciones es menor del 1%. ^(168,186)

En un estudio realizado por Alobera y cols⁽¹⁸⁷⁾ se llegó a la conclusión de que el uso de antibióticos disminuía la inflamación y el trismo, así como diversas cepas bacterianas.

b) Analgésicos y antiinflamatorios:

Hay numerosos estudios en la literatura sobre la utilidad de diversos fármacos analgésicos y antiinflamatorios en el postoperatorio del tercer molar inferior. De hecho la cirugía del tercer molar inferior es un modelo de dolor bien documentado y

validado y es suficientemente sensitivo para permitir distinguir entre diferentes analgésicos. Además tiene la ventaja de que los pacientes son jóvenes y sanos.⁽¹⁸⁸⁾

Los AINES inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, reduciendo así su actividad sensibilizadora sobre terminaciones sensitivas, así como la actividad vasodilatadora y quimiotáctica. También son capaces de interferir en diversas funciones de los neutrófilos como su adhesividad, agregación, quimiotaxis, fagocitosis, degranulación, etc.

Actualmente disponemos de una amplia gama de AINES:^(189,190,191)

- Con grupo ác. carboxílico: Salicilatos: aspirina, diflunisal.
- Derivados del ác. 2 propiónico: Naproxeno, ibuprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno.
- Derivados del ác. N-fenilntranílico: ác. mefenámico.
- Derivados del ác. indolacético: Indometacina, sulindac.
- Derivados del ác. fenilacético: Diclofenaco, alclofenaco, fenclofenaco.
- Derivados del ác. pirrolacético: ketorolaco, tolmetin.
- Derivados del para-aminofenol: paracetamol.
- Pirazolonas: Fenilbutazona, oxifenbutazona.
- Oxicams: Piroxicam, droxicam, tenoxicam.

De ellos, uno de los más utilizados en la cirugía del tercer molar inferior y también más investigados ha sido el diclofenaco, como lo demuestran los estudios de Hyrkäs⁽¹⁹²⁾ Walton y cols⁽¹⁹³⁾, Van der Wasthujizer⁽¹⁷⁴⁾, Bridgman⁽¹⁹⁴⁾, etc.

Últimamente se está investigando también la eficacia del ibuprofeno, demostrando su utilidad en la reducción del dolor e inflamación en estudios de Northolt⁽¹⁸⁸⁾, Seymour,⁽¹⁹⁵⁾ Dionne⁽¹⁹⁶⁾, Seymour⁽¹⁹⁷⁾, Peterson⁽¹⁹⁸⁾, Jones⁽¹⁹⁸⁾ y Cooper⁽¹⁹⁹⁾ Otros AINES valorados son el ketorolaco⁽¹⁸¹⁾, naproxeno⁽²⁰⁰⁾, etc.

Además de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), se han publicado múltiples trabajos sobre el tratamiento con diversos corticosteroides, de los que hablaremos a continuación de forma detallada:

Los glucocorticoides (GC) son moléculas esteroideas de 21 carbonos cuya actividad depende de un grupo OH en c11. Su secreción depende del eje hipotálamo-hipofisario (hpt-hpf) y es estimulada por el ACTH hipofisario (adrenocorticotropina) e inhibida por los esteroides (retroalimentación negativa sobre el ACTH). Tienen un ritmo circadiano con niveles máximos matutinos. Todo aumento en la concentración de glucocorticoide por encima de la secreción diaria fisiológica produce inhibición de la secreción endógena. ⁽²⁰¹⁾

La secreción de cortisol está constantemente sometida a influencias neurógenas y químicas que modulan su velocidad; el estrés psicológico y el esfuerzo físico incrementan extraordinariamente la secreción de cortisol; la hipertermia, la hipoglucemia, la exposición al frío, las quemaduras, las radiaciones, la hipotensión, las intervenciones quirúrgicas y otras situaciones favorecen la secreción de cortisol; La sobrecarga de glucocorticoides puede inhibir parcial o totalmente la respuesta al estrés. ⁽²⁰²⁾

Los corticoides tienen múltiples acciones fisiológicas y farmacológicas. Este conjunto de acciones suelen clasificarse en dos tipos: las glucocorticoides, representadas por la capacidad de almacenar glucógeno hepático y por la actividad antiinflamatoria, y las mineralocorticoides, representadas por la capacidad de retener sodio y agua. Muchos análogos sintéticos del cortisol muestran potencias crecientes de acción glucocorticoide y decrecientes de acción mineralocorticoide, lo que permite mayor seguridad en el uso, sin embargo, la acción glucocorticoide se asocia a la capacidad de inhibir la actividad de la función hipotálamo-hipofisaria, provocando, como hemos comentado anteriormente, la reducción en la función suprarrenal endógena. ⁽²⁰²⁾

Su principal **acción metabólica** es asegurar la concentración de glucosa en plasma y el suficiente almacenamiento de glucógeno en hígado y músculo. En el tejido graso los corticoides redistribuyen la grasa en el organismo promoviendo su depósito en la mitad superior del cuerpo y reduciéndolo en la inferior.

También tienen **acciones hidroelectrolíticas**, actuando sobre el equilibrio hidroelectrolítico e induciendo en el riñón un aumento de la tasa de filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal, y aumentan el aclaramiento de agua libre; de

hecho, cuando hay deficiencia de secreción glucocorticoide disminuye la capacidad para excretar agua libre.

Son muy importantes sus **acciones antiinflamatorias e inmunodepresoras**. Ejercen una poderosa acción antiinflamatoria, sea cual sea la causa de la inflamación (infecciosa, química, física o inmunológica), pudiendo inhibir tanto las manifestaciones inmediatas de la inflamación (rubor, dolor, etc.) como tardías, entendiendo por tales ciertos procesos de cicatrización y proliferación celular. Inhiben la dilatación vascular, reducen el transudado de líquido, y la formación de edema, disminuyen el exudado celular y reducen el depósito de fibrina alrededor del área inflamada. Para que esta acción se manifieste son necesarias dosis farmacológicas, pero la respuesta es muy intensa.⁽²⁰³⁾

Una única dosis intravenosa de corticoides da como resultado un cambio rápido en el número de células inflamatorias circulantes. Mientras disminuye el número de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos, los leucocitos polimorfonucleares aumentan. Este aumento es debido a una combinación de una producción aumentada de PMN en médula ósea y una demarginación de PMN maduros que de otro modo están adheridos a células endoteliales. La forma de inhibir el reclutamiento de linfocitos es mediante la inhibición de la producción de citoquinas.⁽²⁸⁾ Las citoquinas, como hemos visto, juegan un papel crítico en prácticamente todas las respuestas inflamatorias. Los corticoides inhiben la expresión in vivo de IL-1, IL-2, IL-3, IL-4 IL-6, IL-10, así como TNF- α e IFN- γ .^(144,146) Los corticoides también inhiben otros compuestos inflamatorios como los metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos)⁽¹⁴⁶⁾

En dosis pequeñas los glucocorticoides no afectan la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B, pero en dosis altas se aprecia cierta reducción en la producción de anticuerpos.

También inhiben la producción de procolágeno en los fibroblastos, lo que puede explicar la actividad inhibidora sobre los fenómenos de cicatrización.

Sus **acciones cardiovasculares** son complejas porque a ellas contribuyen tanto la actividad mineralocorticoide como la glucocorticoide; además los efectos

observados dependen del estado previo del aparato circulatorio y de la secreción hormonal, así como de la dosis que se utilice. El uso mantenido llega a producir hipertensión arterial.

En cuanto a las **acciones musculoesqueléticas** se ha visto que tanto la reducción como el exceso de actividad corticoide provocan debilidad muscular. Las dosis excesivas de glucocorticoides inducen catabolismo proteico en los músculos; esto explica la reducción de la masa muscular y la debilidad y fatiga consiguientes. Existe, además una disminución de la perfusión vascular del músculo que contribuye a su menor nutrición y desarrollo. En el hueso, los glucocorticoides a dosis altas aumentan el catabolismo e inhiben la actividad osteoblástica; se favorece por tanto la reabsorción ósea y la instauración de osteoporosis.

Tiene **acciones sobre otras hormonas** como la del crecimiento, produciéndose la detención del crecimiento del niño en tratamientos prolongados.

Sobre el **sistema nervioso central** se ha observado que la carencia de cortisol en la enfermedad de Addison y su exceso en la enfermedad de Cushing (o cuando se administran de forma exógena en abundancia), originan cuadros psiconeurológicos que comprenden desde la sensación de bienestar o euforia hasta estados claramente psicóticos. Puede provocar euforia, insomnio, intranquilidad, hiperactividad motora y en ocasiones ansiedad o depresión.⁽²⁰³⁾

Sobre las características farmacocinéticas, diremos que el cortisol se absorbe bien por vía oral; existen sales y ésteres solubles e insolubles que permiten la inyección parenteral por diversas vías, La administración rectal o la aplicación tópica en forma de aerosol, enemas, cremas o soluciones. Aproximadamente el 90% del cortisol plasmático se halla unido a proteínas y sólo la fracción libre pasa a los tejidos y es activa. Los corticoides sintéticos se absorben bien por vía oral, siendo en general su biodisponibilidad superior a la del cortisol. Se unen menos intensamente a las proteínas plasmáticas que el cortisol, por ello pasan con mayor rapidez a los tejidos. En la tabla 9 se encuentran resumidas estas características.

Tabla 9: Características farmacocinéticas de los glucocorticoides. ⁽²⁰²⁾

CORTICOIDE	BIODISPONIBILIDAD	VIDA MEDIA (h)	UNIÓN PROTEÍNAS (%)
Cortisol	30-90	8-12	90
Prednisolona	80	18-36	70-90
Metilprednisolona	80-99	18-36	77
Dexametasona	90	36-54	66-77

Según el tiempo durante el cual mantienen suprimido el eje hpt-hpf se dividen en glucocorticoides de acción corta (24-36 horas), de acción intermedia (48 horas) y de acción larga (más de 48 horas). (Tabla 10)

Tabla 10: Clasificación de los glucocorticoides. ⁽²⁰¹⁾

Vida media	Actividad glucocorticoide	Actividad mineralcorticoide	Nombre comercial
Acción corta			
Hidrocortisona	20	++	Actocortina®
Prednisona	5	+	Dacortín®
Prednisolona	5	+	Solu-Dacortin®
Metilprednisolona	4	+	Urbason®
Fludrocortisona	2	++++	Fludronef®
Deflazacort	7,5	+	Zamene®
Acción intermedia			
Triamcinolona	4	-	Ledercort®
Flucortolona	5	-	Ultralán®
Acción larga			
Betametasona	0,75	-	Celestone®
Dexametasona	0,75	-	Decadrán®
Parametasona	2	-	Cortidene®

Lo mejor es emplear los de acción corta por vía oral o parenteral, pues suprimen menos el eje.

Por último debemos hablar de las reacciones adversas, sobre todo de las que vienen dadas por la supresión de la secreción endógena. En principio, si la duración de la administración es corta (no mayor de 7-10 días), la función adrenal se recupera de inmediato, pero si se prolonga más de dos semanas, los cambios atróficos se establecen de manera que, al suspender bruscamente la medicación sobreviene una insuficiencia suprarrenal aguda. ⁽²⁰²⁾

Dosis muy elevadas durante un tiempo prolongado inducirán signos de hipercorticalismo o Cushing, con aumento de peso, redistribución de la grasa en cara cuello y abdomen, acné, retención de sodio y agua, hipertensión, diabetes, osteoporosis, cierre de las epífisis en niños, adelgazamiento de la piel y trastornos en la cicatrización de heridas. La acción antiinflamatoria e inmunosupresora facilita la aparición de infecciones. ⁽²⁰³⁾

Los corticoides han sido ampliamente utilizados en todo el mundo tras la cirugía del tercer molar inferior, aunque su uso sigue suscitando algo de controversia por los posibles efectos colaterales comentados anteriormente. Son numerosos los estudios que intentan evaluar los beneficios del uso de estas sustancias, así, Milles⁽¹⁸²⁾ en 1993 y Olstad⁽²⁰⁴⁾ evaluaron la eficacia de la metilprednisolona en la reducción del edema facial postoperatorio, observando una menor inflamación en estos pacientes, no influyendo, sin embargo en el dolor ni en el trismo. En estudios de Holland⁽²⁰⁵⁾ el postoperatorio fue mejor con el uso de metilprednisolona tanto por disminución del dolor como de la inflamación (un 56%). Sin embargo en otros estudios también con metilprednisolona Bystedt y cols⁽²⁰⁶⁾ no encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Al contrario de lo que ocurre con los AINES tras la cirugía del tercer molar inferior se puede emplear diferentes dosis y vías de administración de corticoides, por ejemplo, Bultler et al ⁽²⁰⁷⁾ usaron en su estudio la dexametasona a pulsos, es

decir, varias dosis de 10 mg separadas por intervalos cortos de tiempo, demostrando que la supresión de la secreción de cortisol endógeno de las glándulas suprarrenales por un sistema de retroalimentación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal es mínima cuando se usa una terapia a pulsos con dosis moderadas. Otros autores administran una única dosis prequirúrgica como Newpert⁽¹⁷⁵⁾ y Esen⁽²⁰⁸⁾, obteniendo también resultados significativos en la mejoría del postoperatorio.

4. MATERIALES Y METODOLOGÍA

El presente estudio ha sido dividido en una fase clínica y una fase de laboratorio, empleándose el siguiente material:

- 1.- Recursos humanos
- 2.- Material diagnóstico complementario
- 3.- Material quirúrgico
- 4.- Material de laboratorio
- 5.- Material farmacológico
- 6.- Material de medición y control

1.- Recursos humanos.

73 pacientes divididos en dos grupos, el grupo A constituido por 36 pacientes que tomaron diclofenaco sódico y el grupo B formado por 37 pacientes que tomaron metilprednisolona. Se explicará más detalladamente en el apartado de metodología.

2.- Material de diagnóstico complementario:

A los pacientes se les realizó una radiografía panorámica para valorar la situación y posición de los cordales inferiores a intervenir y su relación con las estructuras anatómicas vecinas.

3.- Material quirúrgico:

Se utilizó el material quirúrgico habitual en la cirugía del tercer molar inferior:

Anestesia con vasoconstrictor (articaina-Ultracain®-)

Hojas de bisturí nº 15 desechables.

Mango de bisturí del número 3.

Periostotomo.

Separador tipo Langenbeck.

Pinza mosquito.

Pieza de mano con motor eléctrico.

Fresas de carburo de tungsteno, redondas y de fisura.

Elevadores rectos y Winter.

Cucharilla de legrado.

Pinzas.

Porta-agujas.

Seda 2-0 con aguja atraumática.

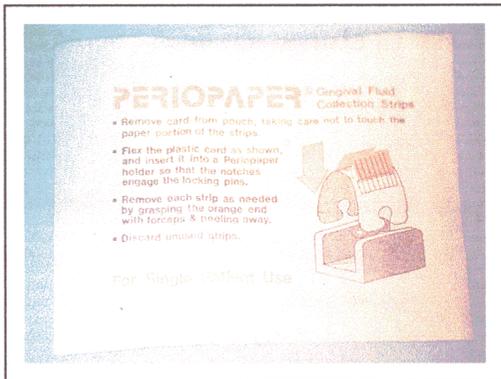
4.- Material de laboratorio: (Figura 1)

Puntas de papel. (Periopaper strip®. Proflow Incorporated. New York. USA)

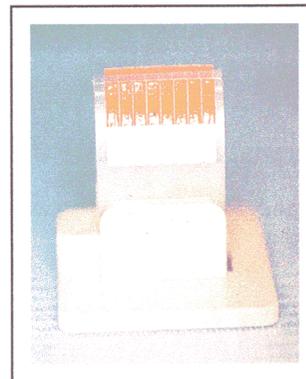
Periotron® 6000 (Proflow Incorporated. New York. USA)

Tubos. (Microspin filters®-Teknocroma)

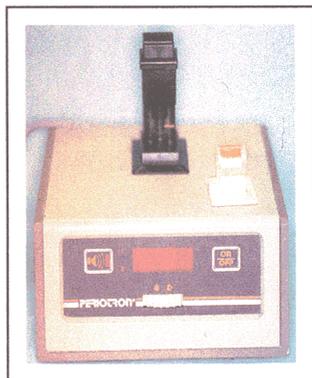
Figura 1 : Material de laboratorio



Puntas de papel Periopaper



Puntas en el soporte



Periotron



Viales con filtro

5.- Material farmacológico:

Todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico con amoxicilina por vía oral. Se prescribieron dosis de 750 mg cada 8 horas durante los 7 días siguientes al tratamiento quirúrgico del tercer molar inferior.

Los pacientes que formaron el grupo A recibieron un antiinflamatorio no esteroideo, diclofenaco sódico (Voltarén®) como terapia antiinflamatoria, por vía oral a dosis de 50 mg cada 8 horas durante los primeros tres días del periodo postoperatorio.

Los pacientes del grupo B recibieron un glucocorticoide, metilprednisolona (Urbason®), también por vía oral y a dosis de 4 mg cada 8 horas.

Todos recibieron como fármaco analgésico complementario o de rescate metamizol magnésico (Nolotil®) por vía oral a dosis de 575 mg para ser utilizado cada 6 u 8 horas a demanda en caso de dolor. La cantidad de cápsulas tomadas por cada paciente se incluyó en los parámetros de evaluación.

6.- Material de medición y control.

Se utilizó una ficha con los parámetros clínicos pre y postoperatorios y una ficha para el paciente.

Para medir los parámetros clínicos se utilizó un calibre (para evaluar el trismo), dos pinzas mosquito e hilo de sutura de 00 (para evaluar la inflamación).

En cuanto al material de laboratorio fue el siguiente:

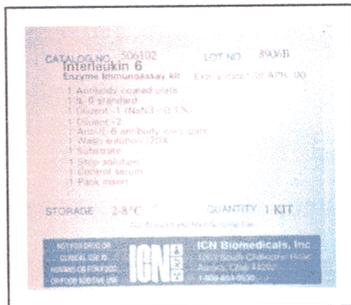
- Aparatos:
- Congelador para mantener las muestras a -80°C .
 - Microjeringa de Hamilton. Hamilton Bonaduz A. G. Suiza.
 - Micropipetas.
 - Vibrador de pocillos. (IKA-Works Inc.®USA) con velocidad comprendida entre 200-2 500/min.
 - Lavador automático. (Easy washer EAW 8/12®).
 - Lector (Easy reader EAR 400®) e impresora.

-Centrifugadora. (Selecta®)

Materiales: -Kit de IL-6. (ICN Pharmaceuticals, Inc. California)

El kit utilizado consta de los siguientes componentes. (Figura 2)

Figura 2: Kit de IL-6



Kit de IL-6



Componentes del Kit de IL-6

-Placa de 96 pocillos. Son pocillos recubiertos de anticuerpo anti-IL-6 monoclonal con 8 filas y 12 columnas, listos para usar.

-Vial con estándar liofilizado (5ng). Contiene IL-6 humana recombinante, liofilizada con un conservante.

-Vial con conjugado de IL-6 liofilizado. Se trata de acetilcolinesterasa conjugada con Ac anti-IL-6 monoclonal; el vial contiene IL-6 conjugada liofilizada con un conservante.

-Vial con diluyente 1 (25 ml). El diluyente contiene proteínas y ácido de sodio. (<0,1%).

-Vial con diluyente 2 liofilizado. El diluyente contiene suero humano y conservante, y se usa cuando se analizan muestras de plasma y suero

-Vial con solución de lavado (50ml). Se diluye en un litro de agua destilada.

-Vial de sustrato liofilizado. El sustrato consiste en acetiltiocolina y ditiobenzoato sódico en buffer potasio fosfato, Ph 7,4.

-Vial con solución stop o de parada (6ml). Esta solución contiene tacrina, un inhibidor reversible de la actividad acetilcolinesterasa.

-Vial con suero IL-6 control liofilizado.

METODOLOGÍA

La metodología seguida se basó en los siguientes puntos:

- 1.- Selección de pacientes.
- 2.- Procedimiento clínico.
- 3.- Mediciones clínicas.
- 4.- Colección de Fluido Crevicular Gingival (FCG)
- 5.- Cuantificación de IL-6 mediante prueba ELISA.
- 6.- Análisis estadístico.

1.- Selección de pacientes.

1.1- Lugar:

Pacientes que acudieron a la Unidad de Cirugía Bucal (Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial) de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid para la extracción quirúrgica de terceros molares inferiores.

1.2.- Criterios de inclusión/exclusión:

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes que precisaban extracción quirúrgica de terceros molares parcial o completamente retenidos.
- Consentimiento para participar en el estudio.
- Buen estado general.
- Edad comprendida entre 18 y 42 años.

Y en cuanto a los criterios de exclusión:

- Embarazo o lactancia.

- Patología sistémica.
- Pacientes que hubieran tomado antibióticos o antiinflamatorios en los últimos dos meses.
- Incumplimiento del protocolo.
- Todo paciente podría ser excluido si :

El paciente lo requirió.

Si el investigador opinó que el tratamiento no había sido realizado correctamente.

Si aparecieron efectos secundarios de importancia que aconsejaron suspender el tratamiento.

1.3.- Randomización del estudio:

La randomización se realizó mediante tablas de números aleatorios, agrupándose posteriormente en dos grupos.

Grupo A. Formado por 36 pacientes que tomaron un AINE (diclofenaco sódico) como antiinflamatorio.

Grupo B: Formado por 37 pacientes que tomaron un corticoide (metilprednisolona).

1.4.- Consentimiento informado:

El paciente fue informado de su participación en el estudio solicitando su permiso ante un testigo.

2.- Procedimiento clínico.

La totalidad de los pacientes fueron sometidos al tratamiento quirúrgico, siguiendo los pasos que se detallan a continuación:

- Anestesia troncular de los nervios dentario, lingual y bucal.
- Incisión mucosa en bayoneta.
- Despegamiento mucoperióstico.

- Ostectomía con irrigación con suero fisiológico.
- Extracción del cordal.
- Eliminación del saco pericoronario y legrado.
- Regularización ósea y legrado de la zona quirúrgica.
- Sutura de la herida.

La intervención fue realizada siempre por el mismo cirujano. Finalizado el tratamiento se prescribió a los pacientes el siguiente tratamiento:

- Grupo de estudio con diclofenaco:

Amoxicilina 750 mg/8 h vía oral 7 días.

Diclofenaco sódico (Voltarén®) 50 mg/8 h vía oral 3 días.

Metamizol (Nolotil®) como analgésico.

- Grupo de estudio con corticoide:

Amoxicilina 750 mg/8 h vía oral.

Metilprednisolona (Urbason®) 4 mg/8 h vía oral 3 días.

Metamizol (Nolotil®).

3.- Mediciones clínicas.

Antes de comenzar la intervención se cumplimentó una ficha donde se hizo constar los datos epidemiológicos y clínicos.

Se confeccionó también una ficha postoperatoria donde se reflejaron los parámetros clínicos analizados en nuestro estudio, esto es, inflamación, dolor y trismo.

Para valorar la inflamación, se utilizó el método descrito por Laskin⁽²⁰⁹⁾, realizándose unas mediciones determinadas, con unos puntos de referencia concretos, que describiremos a continuación. Estas determinaciones se repitieron tres veces: una

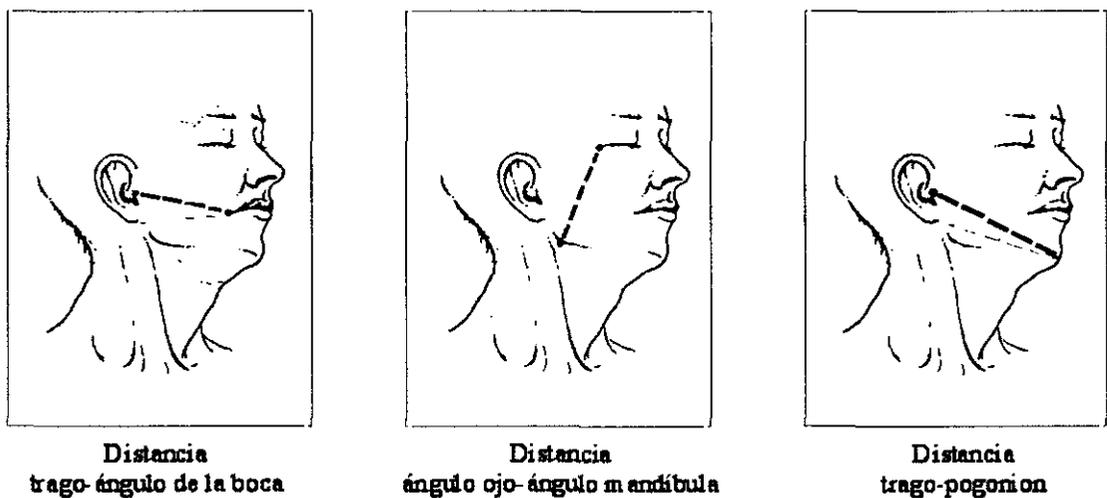
inmediatamente antes de la intervención, otra en la revisión de las 24 horas y la última a los 7 días junto a la retirada de puntos. Estas distancias fueron medidas del siguiente modo:

Distancia en milímetros desde el ángulo externo palpebral hasta el ángulo goniaco del lado intervenido, que denominamos ángulo del ojo-ángulo de la mandíbula (AO-AM) .

Distancia en milímetros desde el borde inferior del trago hasta el ángulo externo de la comisura bucal, que denominamos trago-ángulo de boca (T-AB).

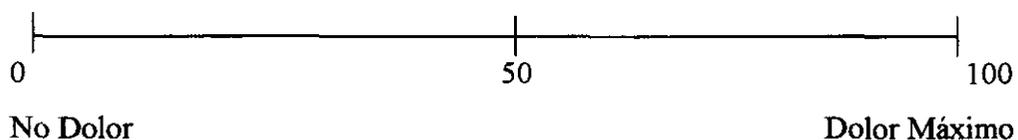
Por último la distancia desde el borde inferior del trago hasta el punto medio de la sínfisis mentoniana, y la denominamos trago-pogonion (T-P). (Figura 3)

Figura 3: puntos de referencia para valorar la inflamación.



La valoración del dolor se hizo mediante una escala visual analógica (EVA) y otra semicuantitativa:

Escala visual analógica (EVA)



El 0 representa no dolor y el 100 dolor máximo o insoportable.

Escala semicuantitativa:

		Primer día	Segundo día	Tercer día	Cuarto día	Quinto día
DOLOR	Ausente					
	Leve					
	Moderado					
	Intenso					
Nº cápsulas (Nolotil®)						

El control del dolor se hizo en la primera hora, a las 8 horas, 24 horas, 48 y 72 horas, anotándolo el paciente en la ficha mediante las escalas antes mencionadas. Asimismo al paciente se le pidió que anotara el número de analgésicos consumidos para aliviar el dolor.

Para valorar el trismo se empleó un calibre, que nos medía la distancia interincisal con el paciente en máxima apertura. Esta medida se realizó antes de la intervención, a las 24 horas y al séptimo día.

4.- Colección de Fluido Crevicular Gingival (FCG).

4.1.- Fase clínica:

Se tomaron cinco muestras a cada paciente de fluido crevicular gingival mediante puntas de papel estériles (Periopaper Strip®). Se usó fluido crevicular gingival por ser un exudado liberado como resultado de inflamación de los tejidos subyacentes al epitelio crevicular. Se considera que el volumen de este fluido está relacionado con el grado de inflamación. Además es una técnica fácil y no invasiva.

Muestra preoperatoria: Se tomó justo antes de realizar la anestesia local para la intervención. Fue recogida de la bolsa pericoronaria del cordal en los casos en que éste perforaba parcialmente la mucosa del trigono retromolar, y del surco crevicular

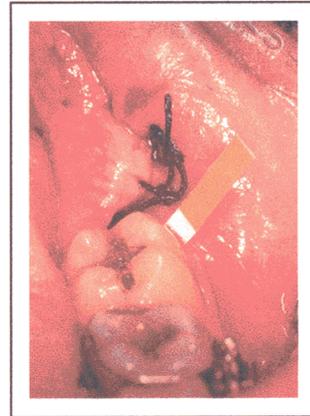
de la cara distal del segundo molar definitivo en los casos en los que el tercer molar no era visible.

Las otras muestras se tomaron inmediatamente después de la intervención, una hora después, 24 horas y a los siete días junto a la retirada de puntos, en la misma localización que la muestra preoperatoria.

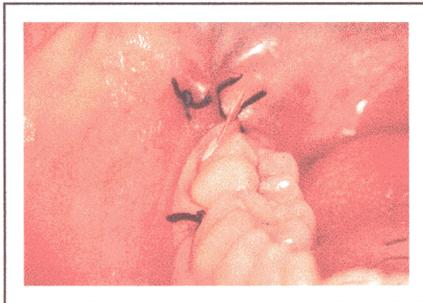
Figura 4: toma de muestras de fluido crevicular gingival.



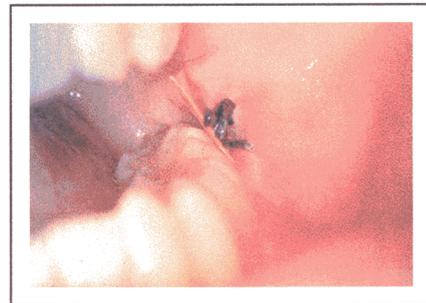
Toma de FCG antes de la intervención



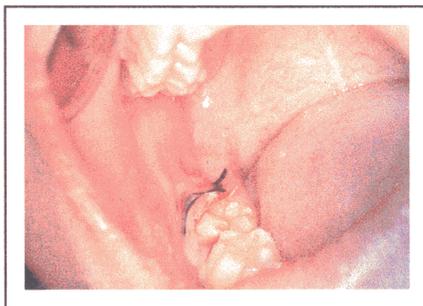
Inmediatamente después



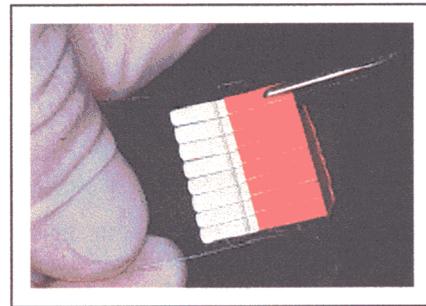
Una hora después



A las 24 horas



A los 7 días



Modo de coger las puntas de papel

Cada toma se realizó de la siguiente forma:

- Secado de la boca con aspiración.
- Aislamiento de la zona con rollos de algodón.
- Secado suave con aire del segundo o tercer molar inferior según el caso.
- Toma de la muestra de fluido crevicular o la sangre del lecho quirúrgico mediante la colocación del periopaper en el surco crevicular. Esta punta de papel se mantuvo en la posición citada durante 30 segundos si lo recogido es fluido crevicular y la mitad del tiempo si es sangre.
- Colocación de las muestras entre los sensores del Periotrón para obtener en unidades de periotrón la cantidad de fluido crevicular recogido.
- Introducción de la muestra así tomada en un vial con filtro y éste conservado en hielo seco hasta su conservación en congelador a -80°C .

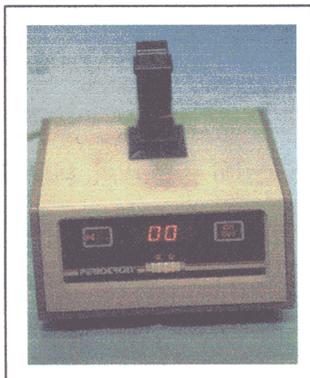
4.2.- Calibración y uso del Periotrón®: (Figura 5)

El periotrón se usa para determinar el volumen de fluido crevicular gingival recogido con las puntas de papel Periopaper®, pero debe ser calibrado de forma adecuada antes de su uso para cuantificar correctamente este fluido crevicular gingival, pues en la pantalla nos va a aparecer un número, que viene definido como unidad de Periotrón y para obtener microlitros es necesario construir gráficas de calibración, usando cantidades conocidas de fluido.

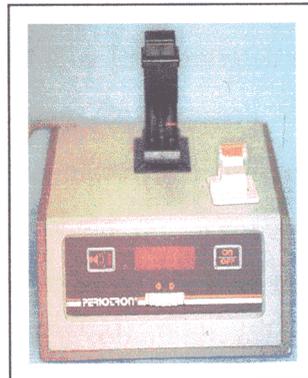
El Periotrón se enciende y se deja calentar durante 10 minutos antes de su uso de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El aparato se coloca a cero colocando una punta de papel seca y ajustando el dial hasta que en la pantalla digital aparece el cero. Se usa una microjeringa de Hamilton (volumen máximo $2\mu\text{l}$, con gradaciones de $0,02\mu\text{l}$) para dispensar volúmenes conocidos de líquido de calibración (suero humano, por ser similar al fluido crevicular gingival en viscosidad y composición) en las puntas de papel. Estas puntas son transferidas rápidamente a los sensores del Periotrón (2-3 segundos) para evitar errores de evaporación. Las puntas deben ser

posicionadas de una forma estandarizada de modo que la línea negra de las puntas queda fuera de los sensores, se habrá obtenido la unidad de periotrón cuando tras unos 16 segundos observamos que de la posición I pasamos a la posición II en la parte frontal del aparato. Entre cada muestra se deben limpiar estos sensores con una gasa humedecida con alcohol. Cada volumen fue medido al menos por triplicado y la máquina se volvió a poner a cero después de cada muestra. Obtenemos de este modo dos variables: Por un lado el volumen en μl de suero sanguíneo dispensado mediante la microjeringa de Hamilton y por otro las unidades del Periotron (media de las mediciones que se hicieron por triplicado), con estas mediciones podremos realizar una curva de regresión lineal con la que obtendremos una fórmula del tipo $y=ax+b$, siendo a la pendiente de la curva y b la intersección del eje, x es el fluido crevicular en unidades de periotrón, y conocidos todos estos datos podemos obtener el volumen de este fluido en μl . (Anexo página 88: curva de regresión lineal de Periotrón)

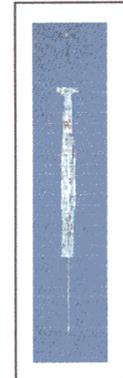
Figura 5: calibración y uso del periotron



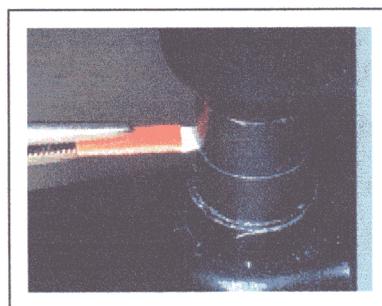
Periotrom ajustado a 0



Periotrom marcando un valor



Microjeringa de Hamilton

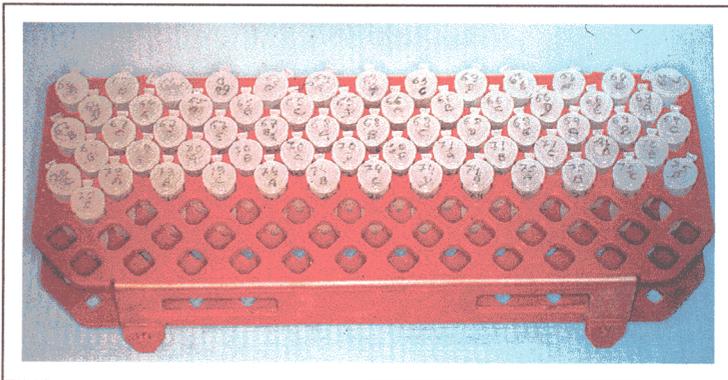


Manera correcta de insertar las puntas de papel

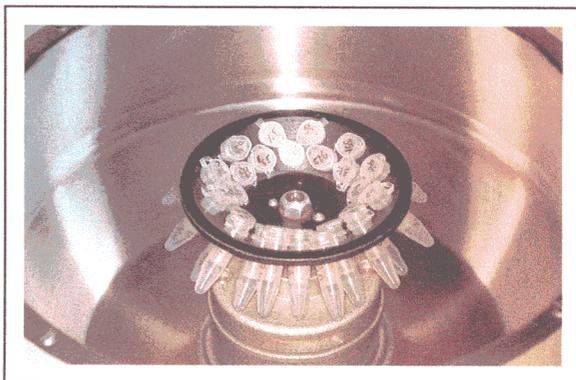
5.- Procesamiento de las muestras para cuantificación de IL-6 mediante prueba ELISA.

Una vez en el laboratorio, se procedió a tratar las muestras mediante la prueba ELISA. Es un enzimo-inmunoensayo tipo “sandwich”. Las muestras y los estándar son incubados en pocillos microtiter, revestidos con un anticuerpo anti-IL-6 monoclonal, en presencia de un segundo anticuerpo anti-IL-6 monoclonal unido a acetilcolinesterasa. Tras la incubación los pocillos son lavados y la actividad enzimática es medida añadiendo un sustrato cromogénico. La intensidad de color es proporcional a la concentración de IL-6 en la muestra o en el estándar. Este ensayo ha demostrado ser muy eficaz en la cuantificación de citoquinas. ^(210,211,212)

Figura 6: Centrifugación de las muestras



Soporte con las muestras preparadas para centrifugar



Centrifugado de las muestras

Para separar la muestra completamente del Periopaper®, se diluyó el FCG de las puntas de papel mediante filtración por centrifugación con alícuotas de buffer (50 mM buffer fosfato, pH 7,2). En resumen, 200 µl del buffer antes mencionado se aplicó a cada punta de papel y el tubo se centrifugó a 8000 r.p.m. durante 10 minutos. (Figura 6)

Los reagentes se prepararon del siguiente modo:

El conjugado de IL-6 liofilizado se reconstituyó con el volumen de agua destilada que aparecía en la etiqueta del vial, es decir, 12 ml.

Se reconstituyó el diluyente 2 con 6 ml de agua destilada.

Se diluyó la solución de lavado con 950 ml de agua destilada.

El estándar de IL-6 liofilizado se reconstituyó con 0,5 ml de agua destilada, con lo que se obtuvieron 10 ng/ml de estándar.

El suero control se reconstituyó con 1 ml de agua destilada.

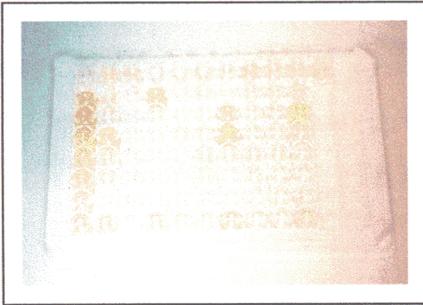
En nuestro caso no se utilizó el diluyente 1 puesto que éste es para muestras de sobrenadante de cultivo.

Antes de comenzar cada ensayo se preparó una curva patrón (para ello se utilizaron las siguientes series de diluciones usando los 10 ng/ml de estándar):

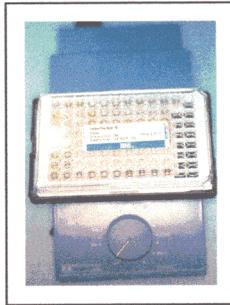
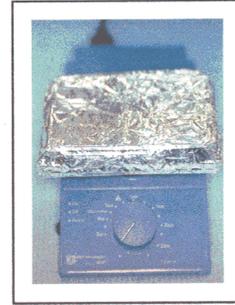
	Concentración del estándar pg/ml (S)	IL-6 μ l	Diluyente 2 (μ l)	Pocillos
S1	1000 pg/ml	50 de 10 ng/ml estándar	450	2-3
S2	500 pg/ml	200 de 1000 pg/ml (S1)	200	4-5
S3	250 pg/ml	200 de 500 pg/ml (S2)	200	6-7
S4	125 pg/ml	200 de 250 pg/ml (S3)	200	8-9
S5	62,5 pg/ml	200 de 125 pg/ml (S4)	200	10-11
S6	31,25 pg/ml	200 de 62,5 pg/ml (S5)	200	12-13
S7	15,6 pg/ml	200 de 31,25 pg/ml (S6)	200	14-15
S8	Cero	200 de 15,6 pg/ml (S7)	200	16-17

Una vez obtenida la curva patrón se procedió a la realización del ensayo con las muestras de fluido crevicular gingival siguiendo el siguiente protocolo: (Figura 7)

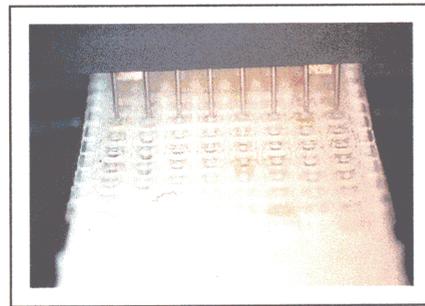
Figura 7: ELISA.



Placa de pocillos

Vibrado de pocillos
sin taparVibrado de pocillos
en oscuridad

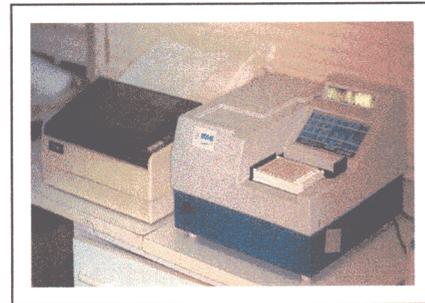
Lavadora de pocillos



Detalle de lavado



Lectura

Lectora conectada
a impresora

- 1.- Añadir 100 μ l de estándar, control o muestra al apropiado número de pocillos para el ensayo, excepto al primer pocillo. Éste es usado como sustrato blanco.
- 2.- Añadir 100 μ l de conjugado a cada pocillo, excepto al blanco.
- 3.- Cubrir la tapa con la tapa e incubar durante 120 minutos a 18-25°C con agitación constante a 350 rpm en un agitador de placas microtiter.
- 4.- 10 minutos antes del final de la incubación se reconstituye el sustrato con el volumen de agua destilada indicada en la etiqueta.

5.- Lavar los pocillos, incluyendo el blanco del sustrato. Es esencial remover todos los componentes no unidos en los ensayos enzimáticos. Nosotros hemos lavado de forma automática tres veces constatando que el fluido en los pocillos es completamente aspirado, que los pocillos se rellenan con la solución de lavado y que ésta es inyectada rápidamente (aproximadamente un segundo para rellenar cada pocillo) (Protocolo prueba ELISA en el anexo página 87)

Lo anterior se puede resumir en la siguiente tabla:

Tabla 11: Resumen del procedimiento del ensayo.

PASO INMUNOLÓGICO	PASO ENZIMÁTICO	LECTURA
A los pocillos revestidos con Ac añadir:	- Aspirar	- Añadir 50 µl de solución stop
- 100 µl de estándar control o muestra. Después:	- Lavar	
- 100 µl de conjugado.	- Añadir 200µl de sustrato	
- Incubar durante 120 m a 18-25°C con agitación a 350 rpm.	-Incubar 30 m en oscuridad a 18-25°C agitando a 350 rpm	- Leer la absorbancia entre 405 y 414 nm.

Los resultados de las muestras fueron calculados por interpolación de la curva patrón que se realizó en el mismo ensayo que las muestras, como se explica a continuación:

Obtuvimos una curva de regresión lineal mediante los datos obtenidos con la curva patrón que se hizo antes de comenzar cada ensayo, para obtener una fórmula del tipo $y=ax+b$. Al igual que en la curva de calibración del periotrón a es la pendiente y b es la intersección con el eje, x es la adsorbancia que obtuvimos al realizar la prueba ELISA y, en el caso de la curva patrón conocemos la concentración del estándar de IL-6 : 15,6 - 31,25- 62,5- 125-250 y 500 µl. Al realizar la prueba ELISA con las muestras de FCG obtenemos la adsorbancia, pero necesitamos cantidad de IL-6 y

concentración. Mediante la fórmula de regresión $y=ax+b$, siendo, como hemos dicho, a la pendiente, x la adsorbancia y b la intersección, obtenemos el volumen en $Pg/\mu l$, pero para obtener la cantidad total se debe multiplicar por 200, ya que la tira de papel se diluyó en 200 μl . Como el volumen de FCG varía entre cada paciente y según el momento de la toma, la concentración de IL-6 la obtendremos dividiendo la cantidad total por el volumen de FCG. En la página 89 anexo se encuentra reflejado el modelo de curva patrón y la fórmula de regresión lineal.

8.- Tratamiento estadístico.

La evaluación estadística fue realizada en el Centro de Proceso de Datos de la Universidad Complutense de Madrid, donde se usó para tal fin el programa estadístico BMDP. A continuación describimos, muy brevemente los programas utilizados para cada test estadístico concreto.

-BMDP2D. **Descripción detallada de datos.** Frecuencias. Calcula frecuencias y porcentajes de cada valor particular. Calcula la media, mediana y moda, errores estándar de la media y mediana, etc.

-BMDP4F. **Tablas de frecuencias.** Analiza datos categóricos o cualitativos en tablas (dobles o múltiples) de frecuencias.

-BMDP6D. **Gráficos bivariantes.** Estudia la relación entre dos variables cuantitativas a través del gráfico de una variable respecto a otra y el cálculo de la Correlación y su significatividad.

-BMDP3D. **T Test.** Ejecuta los test t para dos grupos (asumiendo o no igualdad de varianzas). La igualdad de varianza se contrasta con el test de Levene (lo que nos indicará si es más adecuado Pooled T o Separate T). De esta forma comparamos las medias de una variable cuantitativa en cada uno de los dos grupos determinados por una variable categórica.

-BMDP2V. Análisis de la varianza de medidas repetidas. Para analizar conjuntamente la evolución de las variables en los distintos momentos de tiempo. Se contrasta el efecto grupo (si hay diferencias entre diclofenaco y metilprednisolona con los tres tiempos conjuntamente), el efecto tiempo (si hay diferencia entre los distintos tiempos considerando los dos grupos conjuntamente) y el efecto interacción (si los cambios en el tiempo son diferentes en los dos grupos).

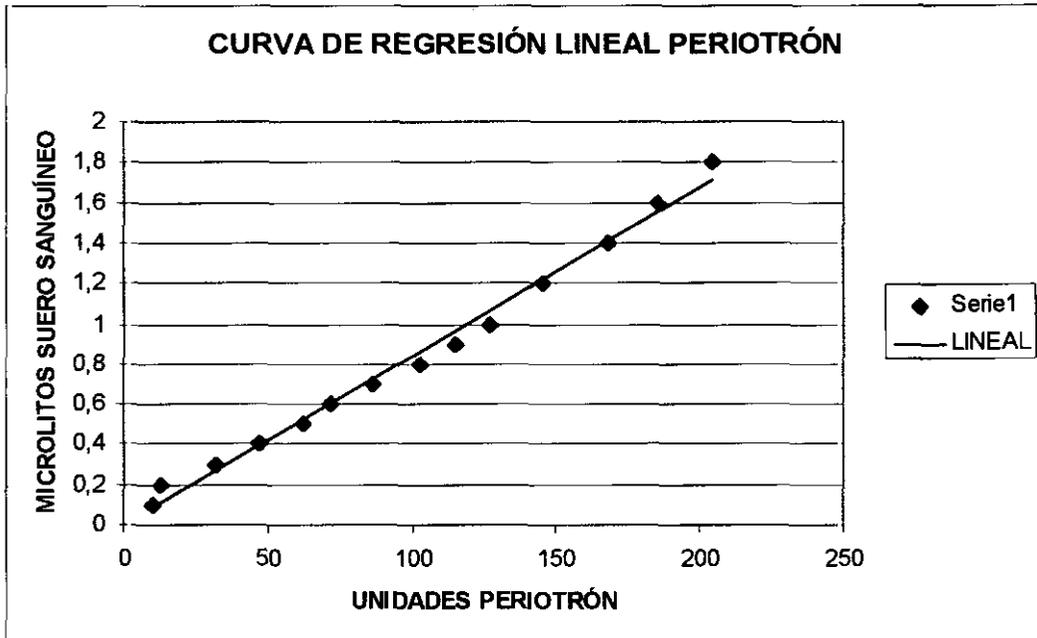
ANEXO

Protocolo prueba ELISA

	IL-6 estándar	Control	Muestra	IL-6 conjugado		Sustrato	Solución stop	Lectura
Blanco	***	***	***	***	Tapar e incubar 120 m. 18-25° con agitación constante a 350 rpm.	200µl	50µl	405-414nm ajustando el cero con el blanco
1000µg/ml	100µl	***	***	100µl		200µl	50µl	
1000µg/ml	100µl	***	***	100µl		200µl	50µl	
250µg/ml	100µl	***	***	100µl		200µl	50µl	
250µg/ml	100µl	***	***	100µl		200µl	50µl	
62,5µg/ml	100µl	***	***	100µl		200µl	50µl	
62,5µg/ml	100µl	***	***	100µl		200µl	50µl	
15,6µg/ml	100µl	***	***	100µl		200µl	50µl	
15,6µg/ml	100µl	***	***	100µl		200µl	50µl	
3,9µg/ml	100µl	***	***	100µl		200µl	50µl	
3,9µg/ml	100µl	***	***	100µl		200µl	50µl	
0µg/ml	100µl	***	***	100µl		200µl	50µl	
0µg/ml	100µl	****	***	100µl		200µl	50µl	
Control	***	100µl	***	100µl		200µl	50µl	
Control	***	100µl	***	100µl	200µl	50µl		
Muestra	***	***	100µ	100µl	200µl	50µl		
Muestra	***	***	100µ	100µl	200µl	50µl		

CURVA DE REGRESIÓN LINEAL DEL PERIOTRON

Unidades Periotron	microlitros de suero		
10	0,1		
13	0,2		
32	0,3		
47	0,4		
62	0,5		
72	0,6		
86	0,7		
103	0,8		
115	0,9		
127	1		
145	1,2		
168	1,4		
185	1,6		
204	1,8		
		PENDIENTE	0,00835769
		INTERSECCION EJE	0,00416633

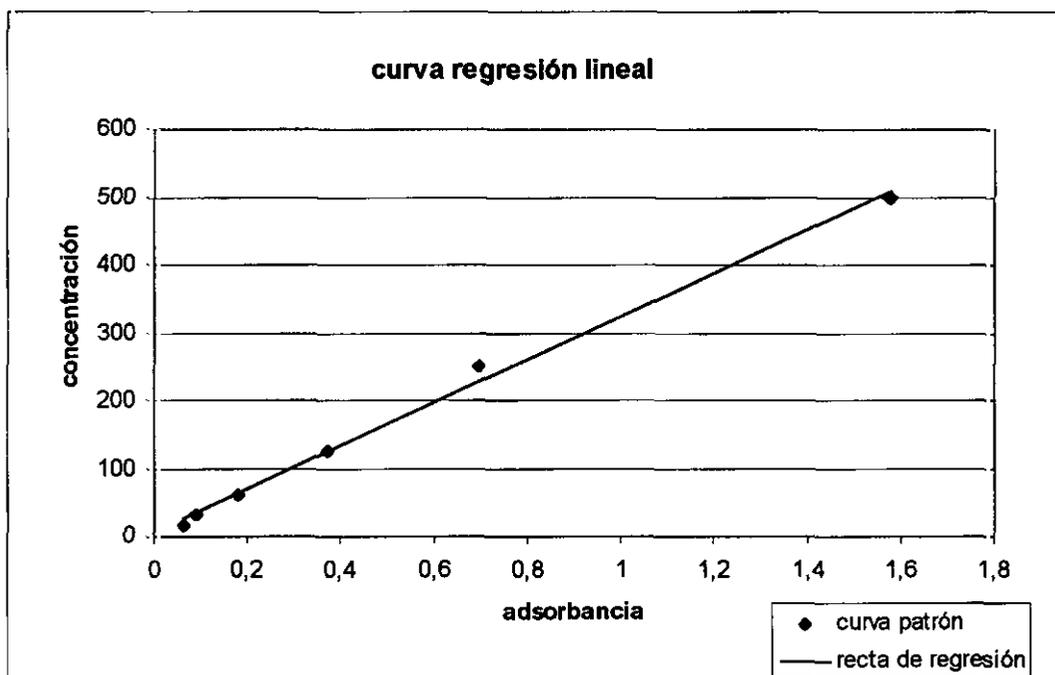


CURVA PATRÓN PRUEBA ELISA

Pendiente 318,8197891
 Intersección Eje 6,02999118
 Coef. Correlación 0,997945328
 Coef. R2 0,995894879

fórmula regresión $y = 318,8198 x + 6,0300$

Y	X	
concentración	adsorbancia	recta
15,6	0,062	25,79681811
31,25	0,088	34,08613262
62,5	0,1805	63,57696312
125	0,3695	123,8339033
250	0,695	227,6097446
500	1,579	509,4464382



5. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para analizar los resultados lo primero que hicimos fue comprobar la homogeneidad de la muestra, para pasar luego a analizar cada variable por separado : dolor, inflamación y trismo y cantidad y concentración de IL-6, haciendo primero un análisis de resultados de cada grupo y posteriormente una comparación entre grupos.

HOMOGENEIDAD DE LOS GRUPOS A Y B

Se determinó si las muestras de los grupos A y B eran homogéneas, para poder asegurar que los resultados obtenidos no se debían a diferencias entre los dos grupos. Se analizaron las siguientes variables:

- 1.- Edad.
- 2.- Sexo.
- 3.- Lado de intervención.
- 4.- Situación del tercer molar.
- 5.- Posición.
- 6.- Tiempo de intervención.
- 7.- Realización de ostectomía.
- 8.- Realización de odontosección.
- 9.- Hábito tabáquico.
- 10.- Episodios anteriores de pericoronaritis.
- 11.- Cantidad de IL-6 preoperatoria.
- 12.- Concentración de IL-6 preoperatoria.
- 13.- Apertura bucal preoperatoria.
- 14.- Medidas faciales preoperatorias.

1.- EDAD.

La edad es una variable cuantitativa. Obtuvimos los siguientes resultados para cada grupo:

EDAD	METILPREDNISOLONA	DICLOFENACO
MEDIA	23,4595	23,6667
DESV.EST.	4,7877	5,7071
ERR.EST.	0,7871	0,9512
TAMAÑO MUESTRA	37	36
MÁXIMO	39	42
MÍNIMO	18	18

Al ser la edad una variable cuantitativa o continua, se utilizó para su análisis estadístico el test de la T de Student (test paramétrico que compara las medias) y el test de Mann-Whitney (test no paramétrico). No obtuvimos diferencias significativas

en cuanto a la edad con ninguno de los dos test, como se puede comprobar en la siguiente tabla:

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

T DE STUDENT	MANN-WHITNEY
0,8669	0,6657

2.- SEXO

Se trata de una variable cualitativa o categórica. Obtuvimos las siguientes tablas de frecuencias y porcentajes:

TABLA DE FRECUENCIA

GRUPO	SEXO		TOTAL
	MUJER	VARÓN	
METILPREDNIS.	27	10	37
DICLOFENACO	19	17	36
TOTAL	46	27	73

TABLA DE PORCENTAJES

GRUPO	SEXO		TOTAL
	MUJER	VARÓN	
METILPREDNIS.	73,0	27,0	100,0
DICLOFENACO	52,8	47,2	100,0
TOTAL	63	37	100

Para determinar la aleatoriedad de la muestra, al ser la variable cualitativa o categórica, se utilizó el test de Chi-cuadrado y la corrección de Yates, con lo que pudimos comprobar que las diferencias no eran significativas.

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

TEST ESTADÍSTICO	VALOR	GRADOS LIBERTAD	PROBABILIDAD
Chi-cuadrado de Pearson	3,193	1	0,0740
Corrección de Yates	2,385	1	0,1225

3.- LADO DE INTERVENCIÓN.

Se trata también de una variable cualitativa, por lo que se utilizó también el test de Chi-cuadrado y la corrección de Yates, obteniéndose los siguientes resultados:

TABLA DE FRECUENCIA

GRUPO	LADO		TOTAL
	DERECHO	IZQUIERDO	
METILPREDNIS.	21	16	37
DICLOFENACO	18	18	36
TOTAL	39	41	73

TABLA DE PORCENTAJES

GRUPO	LADO		TOTAL
	DERECHO	IZQUIERDO	
METILPREDNIS.	56,8	43,2	100
DICLOFENACO	50,0	50,0	100
TOTAL	53,4	46,6	100

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

TEST ESTADÍSTICO	VALOR	GRADOS LIBERTAD	PROBABILIDAD
Chi-cuadrado de Pearson	0,335	1	0,5629
Corrección de Yates	0,118	1	0,7309

Es decir, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el lado de intervención. Esto es importante pues en el lado izquierdo hay una peor visibilidad y acceso para el operador.

4.- SITUACIÓN DEL TERCER MOLAR.

Se diferenció entre dos categorías. Superficial o profundo, considerándose superficial cuando un tercio o más de la corona del cordal se encontraba por encima del límite amelocementario del segundo molar. Se trata de nuevo de una variable cualitativa por lo que se usó el test del Chi-cuadrado y la corrección de Yates:

TABLA DE FRECUENCIA

GRUPO	SITUACIÓN		TOTAL
	PROFUNDO	SUPERFICIAL	
METILPREDNIS.	13	24	37
DICLOFENACO	17	19	36
TOTAL	30	43	73

TABLA DE PORCENTAJES

GRUPO	SITUACIÓN		TOTAL
	PROFUNDO	SUPERFICIAL	
METILPREDNIS.	35,1	64,9	100
DICLOFENACO	47,2	52,8	100
TOTAL	41,1	58,9	100

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

TEST ESTADÍSTICO	VALOR	GRADOS LIBERTAD	PROBABILIDAD
Chi-cuadrado de Pearson	1,101	1	0,2940
Corrección de Yates	0,659	1	0,4171

Las diferencias no fueron significativas por lo que los resultados posteriores no se pueden achacar a la situación del tercer molar.

5.- POSICIÓN

Se consideraron cuatro posiciones en relación con el eje axial del segundo molar.

Como se puede observar en las siguientes tablas la posición mesioangular fue la más frecuente. Al realizar el Chi-cuadrado se pudo comprobar que la diferencia no fue significativa.

TABLA DE FRECUENCIA

GRUPO	POSICIÓN				TOTAL
	DISTAL	VERTICAL	MESIAL	HORIZONTAL	
METILPREDNIS.	5	6	18	8	37
DICLOFENACO	3	4	17	12	36
TOTAL	8	10	35	20	73

TABLA DE PORCENTAJES

GRUPO	POSICIÓN				TOTAL
	DISTAL	VERTICAL	MESIAL	HORIZONTAL	
METILPREDNIS.	13,5	16,2	48,6	21,6	100
DICLOFENACO	8,3	11,1	47,2	33,3	100
TOTAL	11,0	13,7	47,9	27,4	100

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

TEST ESTADÍSTICO	VALOR	GRADOS LIBERTAD	PROBABILIDAD
Chi-cuadrado de Pearson	1,715	3	0,6336

Como podemos observar no hubo diferencias significativas en la posición por lo que ésta no influyó en los resultados.

6.- TIEMPO DE INTERVENCIÓN

Se tomó el tiempo en minutos desde el comienzo de la incisión hasta la finalización de la sutura.

Se realizó el estudio estadístico con los test para variables cuantitativas: La T de Student y Mann-Whitney, para ver si la diferencia entre grupos es o no significativa.

TIEMPO	METILPREDNISOLONA	DICLOFENACO
MEDIA	11,4865	10,9722
DESV. EST.	5,9190	5,8088
ERR.EST.	0,9731	0,9681
TAMAÑO MUESTRA	37	36
MÁXIMO	35,0	30,0
MÍNIMO	4	4

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

T de Student	Mann-Whitney
0,7091	0,4998

Como puede observarse, los tiempos medios de duración de la intervención, así como la duración máxima y mínima varía muy poco entre ambos grupos.

7.- REALIZACIÓN DE OSTECTOMÍA.

La realización de ostectomía es una maniobra traumática que puede suponer un peor postoperatorio para el paciente y una mayor liberación de citoquinas, por lo que decidimos tenerlo en cuenta a la hora de valorar la homogeneidad de las muestras. Estos fueron los resultados:

TABLA DE FRECUENCIA

GRUPO	OSTECTOMÍA		TOTAL
	NO	SI	
METILPREDNIS.	4	33	37
DICLOFENACO	1	35	36
TOTAL	5	68	73

TABLA DE PORCENTAJES

GRUPO	OSTECTOMÍA		TOTAL
	NO	SI	
METILPREDNIS.	10.8	89.2	100
DICLOFENACO	2.8	97.2	100
TOTAL	6.8	93.2	100

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

TEST ESTADÍSTICO	VALOR	GRADOS LIBERTAD	PROBABILIDAD
Chi-cuadrado de Pearson	1.845	1	0.1743
Corrección de Yates	0.801	1	0.3707

A la vista de los resultados podemos afirmar que no hubo diferencias significativas entre los dos grupos.

8.-REALIZACIÓN DE ODONTOSECCIÓN.

La dontosección supone un alargamiento del tiempo de intervención y un mayor trauma por lo que era importante que no hubiera diferencias significativas entre ambos grupos, lo que pudimos comprobar mediante el Chi-cuadrado de Pearson.

TABLA DE FRECUENCIA

GRUPO	ODONTOSECCIÓN		TOTAL
	NO	SI	
METILPREDNIS.	23	14	37
DICLOFENACO	19	17	36
TOTAL	42	31	73

TABLA DE PORCENTAJES

GRUPO	ODONTOSECCIÓN		TOTAL
	NO	SI	
METILPREDNIS.	62.2	37.8	100
DICLOFENACO	52.8	47.2	100
TOTAL	57.5	42.5	100

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

TEST ESTADÍSTICO	VALOR	GRADOS LIBERTAD	PROBABILIDAD
Chi-cuadrado de Pearson	0.658	1	0.4174
Corrección de Yates	0.330	1	0.5658

9.- HÁBITO TABÁQUICO.

Se valoró, como posible influencia en el postoperatorio, el hábito de fumar, no habiendo diferencias significativas entre los dos grupos como demuestran las siguientes tablas:

TABLA DE FRECUENCIA

GRUPO	HÁBITO TABÁQUICO				TOTAL
	NO FUMA	FUMA1-9	FUMA10-19	FUMA>20	
METILPREDNIS.	20	8	4	5	37
DICLOFENACO	23	6	5	2	36
TOTAL	43	14	9	7	73

TABLA DE PORCENTAJES

GRUPO	HÁBITO TABÁQUICO				TOTAL
	NO FUMA	FUMA1-9	FUMA10-19	FUMA>20	
METILPREDNIS.	54,1	21,6	10,8	13,5	100
DICLOFENACO	63,9	16,7	13,9	5,6	100
TOTAL	58,9	19,2	12,3	9,6	100

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

TEST ESTADÍSTICO	VALOR	GRADOS LIBERTAD	PROBABILIDAD
Chi-cuadrado de Pearson	1,878	3	0,5980

10.- EPISODIOS DE PERICORONARITIS ANTERIORES A LA CIRUGÍA.

Que el paciente haya tenido episodios anteriores de pericoronaritis puede tener alguna influencia sobre la IL-6 por lo que también se anotó en la ficha clínica.

TABLA DE FRECUENCIA

GRUPO	EPISODIOS ANTERIORES		TOTAL
	NO	SI	
METILPREDNIS.	29	8	37
DICLOFENACO	28	8	36
TOTAL	57	16	73

TABLA DE PORCENTAJES

GRUPO	EPISODIOS ANTERIORES		TOTAL
	NO	SI	
METILPREDNIS.	78,4	21,6	100
DICLOFENACO	77,8	22,2	100
TOTAL	78,1	21,9	100

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

TEST ESTADÍSTICO	VALOR	GRADOS LIBERTAD	PROBABILIDAD
Chi-cuadrado de Pearson	0,004	1	0,9506
Corrección de Yates	0,0	1	1,0

Podemos afirmar que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.



11.- CANTIDAD DE IL-6 PREOPERATORIA

Como se explicó en el apartado de materiales y metodología se tomó una muestra de fluido crevicular gingival antes de la extracción quirúrgica del tercer molar inferior para cuantificar la presencia de IL-6 antes de la intervención (cantidad A). Se trata de una variable cuantitativa de la que obtuvimos los siguientes resultados para cada grupo:

CANTIDAD DE IL-6 A	METILPREDNISOLONA	DICLOFENACO
MEDIA	3,3232	3,3089
DESV. EST.	0,3745	0,2034
ERR. EST.	0,0633	0,0344
TAMAÑO MUESTRA	35	35
MÁXIMO	4,3596	3,8535
MÍNIMO	2,7029	2,8806

Utilizamos, al igual que en variables continuas anteriores, el test de la T de Student y el de Mann-Whitney, y, como demuestra la siguiente tabla no obtuvimos diferencias significativas entre los dos grupos. (Eran pacientes sanos que aún no habían sido intervenidos ni habían tomado ningún tipo de medicación)

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

T de Student	Mann-Whitney
0,8440	0,7024

12.- CONCENTRACIÓN DE IL-6 PREOPERATORIA.

Para obtener concentración de IL-6 dividimos la cantidad de IL-6 entre el fluido crevicular gingival (pues la cantidad de fluido crevicular gingival varía entre cada paciente y según el momento de la toma). Los resultados obtenidos se encuentran reflejados en la siguiente tabla:

CONCENTRACIÓN DE IL-6 A	METILPREDNIS.	DICLOFENACO
MEDIA	3,5601	3,3849
DESV. EST.	0,4241	0,2921
ERR.EST.	0,0717	0,0494
TAMAÑO MUESTRA	35	35
MÁXIMO	4,3704	4,2090
MÍNIMO	2,8125	2,9018

En este caso es de destacar que las diferencias entre grupos si fueron significativas para $p < 0,05$.

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

T de Student	Mann-Whitney
0,0487	0,0842

13.- APERTURA BUCAL PREOPERATORIA.

Se midió la distancia interincisal en milímetros en máxima apertura antes de anestesiar al paciente.

Es una variable continua de la que no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos:

APERTURA BUCAL PREOPER.	METILPREDNIS.	DICLOFENACO
MEDIA	49,3243	49,7500
DESV. EST.	5,3699	7,0117
ERR.EST.	0,8828	1,1686
TAMAÑO MUESTRA	37	36
MÁXIMO	59,0	66,0
MÍNIMO	37,0	38,0

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

T de Student	Mann-Whitney
0,7714	0,8380

14.- MEDIDAS FACIALES PREOPERATORIAS.

Para poder cuantificar el grado de inflamación postoperatorio hay que partir de unas medidas faciales preoperatorias, por ello, se midió en el paciente la distancia desde el trago hasta la comisura bucal o ángulo bucal que se denominó trago-ángulo bucal (T-AB), una segunda medición fue del trago al pogonion (T-P) y la tercera del ángulo del ojo al ángulo de la mandíbula (AO-AM). Estas mediciones se dan en milímetros. A estas siglas les sigue el número 1 por tratarse de la primera medición o preoperatoria. Los resultados comparando los dos grupos fueron los siguientes:

T-AB 1	METILPREDNIS.	DICLOFENACO
MEDIA	10,8973	11,1250
DESV. EST.	0,6946	0,6500
ERR. EST.	0,1142	0,1083
TAMAÑO MUESTRA	37	36
MÁXIMO	12,5	12,5
MÍNIMO	9,6	9,5

T-P 1	METILPREDNIS.	DICLOFENACO
MEDIA	14,7324	14,9333
DESV. EST.	0,9727	1,0521
ERR. EST.	0,1599	0,1753
TAMAÑO MUESTRA	37	36
MÁXIMO	16,7	16,8
MÍNIMO	12,9	11,7

AO-AM 1	METILPREDNIS.	DICLOFENACO
MEDIA	10,9730	11,0250
DESV. EST.	0,8191	0,7032
ERR. EST.	0,1347	0,1172
TAMAÑO MUESTRA	37	36
MÁXIMO	13,4	12,4
MÍNIMO	9,5	9,4

La significación estadística viene representada en la siguiente tabla:

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

	T STUDENT	MANN-WHITNEY
T-AB 1	0,1528	0,1570
T-P 1	0,3996	0,3124
AO-AM 1	0,7720	0,6465

Los parámetros analizados fueron dolor, inflamación y trismo, que son, como hemos comentado anteriormente los síntomas más frecuentes en el postoperatorio del tercer molar inferior, y la cantidad y concentración de IL-6. Hemos analizado estos parámetros en el grupo A y en el B por separado, para ver la evolución del postoperatorio a lo largo del tiempo de estudio en cada grupo y posteriormente realizamos una estadística comparativa entre los dos grupos.

A continuación vamos a analizar las variables clínicas realizando primero una estadística descriptiva y posteriormente una comparación entre los dos grupos.

DOLOR

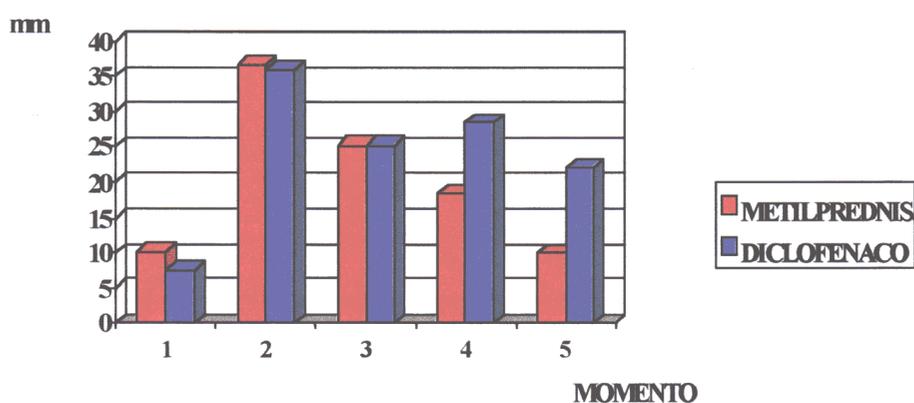
Como se comentó en el apartado de materiales y metodología el dolor se midió mediante una escala visual analógica en la que el 0 representa no dolor y el 100 dolor máximo o insoportable y entre estos valores el paciente señala el que él piensa que representa su grado de dolor una hora después de la intervención, a las 8 horas, 24, 48 y 72 horas. Al ser el dolor algo subjetivo se añadió también una escala semicuantitativa para complementar la analógico-visual, en la que el dolor podía ser ausente, leve, moderado o intenso. Por último el paciente debía indicar el número de analgésicos consumidos desde el primer al quinto día.

La siguiente tabla nos resume la estadística descriptiva del dolor según la escala visual analógica.

ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA)

		D 1(1H)	D 2(8H)	D 3(24H)	D 4(48H)	D 5(72H)
GRUPO METILPRED.	MEDIA	10.2778	36.7568	25.4054	18.3784	10.0000
	DESV. EST.	20.1404	28.3876	22.0598	19.9323	12.6381
	ERR. EST.	3.3567	4.6669	3.6266	3.2769	2.0777
	TAMAÑO	36	37	37	37	37
	MÁXIMO	90	90	75	80	50
	MÍNIMO	0	0	0	0	0
GRUPO DICLOFENACO	MEDIA	7.6111	36.0000	25.2222	28.3333	22.0278
	DESV. EST.	18.1899	24.4716	23.5203	27.3078	26.3379
	ERR. EST.	3.0317	4.0786	3.9201	4.5513	4.3896
	TAMAÑO	36	36	36	36	36
	MÁXIMO	70	90	90	90	90
	MÍNIMO	0	0	0	0	0
SIGNIFICACIÓN		0.5574	0.9034	0.9727	0.08	0.01(SIG.)

Como podemos observar el mayor dolor se produce a las 8 horas, cuando ha desaparecido la anestesia, a las 24 horas no es tan intenso y a las 48 y 72 horas encontramos un comportamiento diferente en ambos grupos, siendo esta diferencia casi significativa a las 48 horas (0.08) y muy significativa a las 72 horas ($p=0.01$), presentando más dolor los pacientes del grupo de diclofenaco. Lo podemos ver de forma mucho más representativa en una gráfica.



ESCALA SEMICUANTITATIVA

Como hemos comentado anteriormente el paciente debía señalar si el dolor era ausente, leve, moderado o intenso y esta fue la distribución de la intensidad de dolor a lo largo de esos cinco días en tablas de frecuencias y de porcentajes:

TABLA DE FRECUENCIAS

		AUSENTE	LEVE	MODERADO	INTENSO
GRUPO METILPRED.	1° DÍA	0	11	18	8
	2° DÍA	9	12	13	3
	3° DÍA	18	11	6	2
	4° DÍA	24	9	4	0
	5° DÍA	28	7	2	0
GRUPO DICLOFENACO	1° DÍA	0	14	15	7
	2° DÍA	6	12	15	3
	3° DÍA	10	9	12	5
	4° DÍA	15	7	11	3
	5° DÍA	21	5	10	0

TABLA DE PORCENTAJES

		AUSENTE	LEVE	MODERADO	INTENSO
GRUPO METILPRED.	1° DÍA	0.0	29.7	48.6	21.6
	2° DÍA	24.3	32.4	35.1	8.1
	3° DÍA	48.6	29.7	16.2	5.4
	4° DÍA	64.9	24.3	10.8	0.0
	5° DÍA	75.7	18.9	5.4	0.0
GRUPO DICLOFENACO	1° DÍA	0.0	38.9	41.7	19.4
	2° DÍA	16.7	33.3	41.7	8.3
	3° DÍA	27.8	25.0	33.3	13.9
	4° DÍA	41.7	19.4	30.6	8.3
	5° DÍA	58.3	13.9	27.8	0.0

SIGNIFICACIÓN

INT 1	INT2	INT 3	INT 4	INT 5
0.7097	0.8663	0.1240	0.0354 (SIG.)	0.0359 (SIG.)

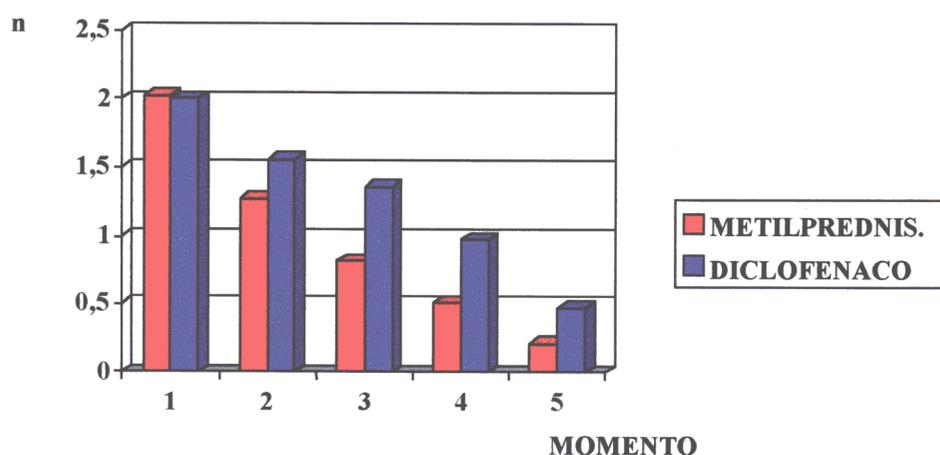
Las diferencias entre ambos grupos son estadísticamente significativas en el 4° día y en el 5° día ($p < 0.05$), habiendo un menor dolor en el grupo de metilprednisolona.

ANALGÉSICOS DE RESCATE CONSUMIDOS

Los resultados de la estadística descriptiva fueron los siguientes:

		1° día	2° día	3° día	4° día	5° día
GRUPO METILPRED.	MEDIA	2.0270	1.2703	0.8108	0.5135	0.2162
	DESV. EST.	1.0668	1.2616	1.0230	1.0171	0.5341
	ERR. EST.	0.1754	0.2074	0.1682	0.1672	0.0878
	TAMAÑO	37	37	37	37	37
	MÁXIMO	5	4	3	4	2
	MÍNIMO	0	0	0	0	0
GRUPO DICLOFENACO	MEDIA	2.0000	1.5556	1.3611	0.9722	0.4722
	DESV. EST.	0.9258	1.2749	1.2225	1.3199	0.8779
	ERR. EST.	0.1543	0.2125	0.2037	0.2200	0.1463
	TAMAÑO	36	36	36	36	36
	MÁXIMO	4	4	4	4	3
	MÍNIMO	1	0	0	0	0
SIGNIFICACIÓN		0.9084	0.3398	0.04(SIG.)	0.1017	0.1390

El número de analgésicos consumidos va siguiendo una progresión descendente hasta el quinto día, es decir los síntomas van disminuyendo en ambos grupos. Salvo el primer día los pacientes del grupo de diclofenaco tuvieron necesidad de utilizar más analgésicos de rescate, haciéndose esta diferencia estadísticamente significativa el tercer día ($p < 0.05$). Vamos a ver esta diferencia en una gráfica:



También nos interesó evaluar la evolución en el tiempo de ese dolor postoperatorio en cada grupo. En el grupo de metilprednisolona el comportamiento fue el siguiente:

	D 1	D 2	D 3	D 4	D 5	SIGNIF.
METILPRED.	10.27778	36.94444	26.11111	18.88889	10.27778	0

Como puede apreciarse la diferencia fue significativa. Vamos a ver en la tabla de correlaciones múltiples la comparación de estos momentos dos a dos:

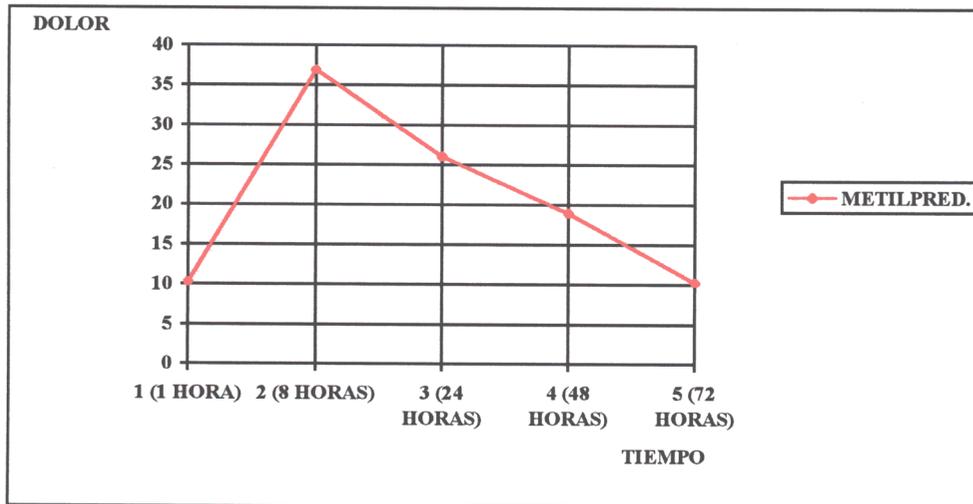
NIVELES DE COMPARACIÓN	LÍMITE INFERIOR	DIFERENCIA MEDIA	LÍMITE SUPERIOR
1 vs 2 (SIG.)	-38.2181	-26.6667	-15.1152
1 vs 3 (SIG.)	-27.3848	-15.8333	-4.2819
1 vs 4 (NO SIG.)	-20.1626	-8.6111	2.9403
1 vs 5 (NO SIG.)	-11.5515	0	11.5515
2 vs 3 (NO SIG.)	-0.7181	10.8333	22.3848
2 vs 4 (SIG.)	6.5041	18.0556	29.6070
2 vs 5 (SIG.)	15.1152	26.6667	38.2181
3 vs 4 (NO SIG.)	-4.3292	7.2222	18.7737
3 vs 5 (SIG.)	4.2819	15.8333	27.3848
4 vs 5 (NO SIG.)	-2.9403	8.6111	20.1626

Como puede apreciarse es significativa la diferencia entre la primera hora y las 8 horas (en el primer caso aún dura la anestesia y en el segundo no) y entre la primera hora y las 24 horas. Sin embargo no es significativa la diferencia entre esta primera hora y las 48 y 72 horas en que el dolor va bajando hasta acercarse a los niveles previos (de hecho, casualmente, la media de D 1 y D 5 es la misma)

Entre las 8 horas y las 24 horas la diferencia no fue significativa, siendo ambos momento los de mayor dolor, y sí fue significativa entre las 8 horas y las 48 y 72 horas, puesto que como hemos mencionado anteriormente el dolor va paulatinamente disminuyendo hasta alcanzar los niveles de la primera hora.

Entre las 24 y 48 horas la diferencia no fue significativa pero sí entre las 24 y las 72 horas, puesto que a las 72 horas el dolor disminuye mucho. Por último entre las 48 y 72 horas no existe diferencia significativa, siendo en ambos casos el dolor discreto.

Estos datos los vemos resumidos en una gráfica:



En el grupo de diclofenaco el comportamiento fue parecido aunque hubo algunas diferencias:

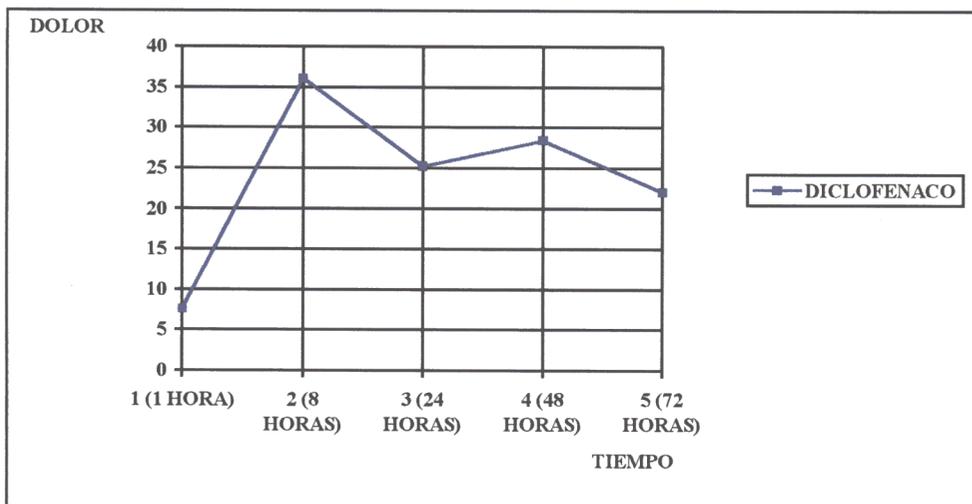
DICLOFENACO	D 1	D 2	D 3	D 4	D 5	SIGNIF.
	7.61111	36.0	25.22222	28.33333	22.02778	0

Como puede apreciarse la diferencia fue significativa. Vamos a ver en la tabla de correlaciones múltiples la comparación de estos momentos dos a dos:

NIVELES DE COMPARACIÓN	LÍMITE INFERIOR	DIFERENCIA MEDIA	LÍMITE SUPERIOR
<i>1 vs 2 (SIG.)</i>	-39.7440	-28.3889	-17.0338
<i>1 vs 3 (SIG.)</i>	-28.9662	-17.6111	-6.2560
<i>1 vs 4 (SIG.)</i>	-32.0774	-20.7222	-9.3671
<i>1 vs 5 (SIG.)</i>	-25.7718	-14.4167	-3.0615
2 vs 3 (NO SIG.)	-0.5774	10.7778	22.1329
2 vs 4 (NO SIG.)	-3.6885	7.6667	19.0218
2 vs 5 (SIG.)	2.6171	13.9722	25.3274
3 vs 4 (NO SIG.)	-14.4662	-3.1111	8.2440
3 vs 5 (NO SIG.)	-8.1607	3.1944	14.5496
4 vs 5 (NO SIG.)	-5.0496	6.3056	17.6607

Al contrario que en el grupo de metilprednisolona todas las comparaciones con la primera hora después de la intervención fueron significativas, lo que significa que en este grupo a las 72 horas aún no se había vuelto a los niveles de la primera hora. Como se puede observar no hubo diferencias significativas entre las 8 horas y las 24 y 48 y sí entre las 8 horas y las 72 horas, siendo el dolor en este momento mucho menor. Y fue parecido el dolor (diferencia no significativa) entre las 24, 48 y 72 horas y entre estos dos últimos momentos entre sí.

Lo vemos también resumido en una gráfica:



ANALGÉSICOS DE RESCATE CONSUMIDOS

El paciente recibió instrucciones de tomar metamizol magnésico (Nolotil®) en caso de sentir dolor, y que apuntara el número de estos analgésicos consumidos del primer al quinto día. Denominamos a cada uno de estos momentos N 1, N 2, N 3, N 4 y N5.

La media de analgésicos consumidos en cada uno de estos días en el grupo de metilprednisolona fue la siguiente:

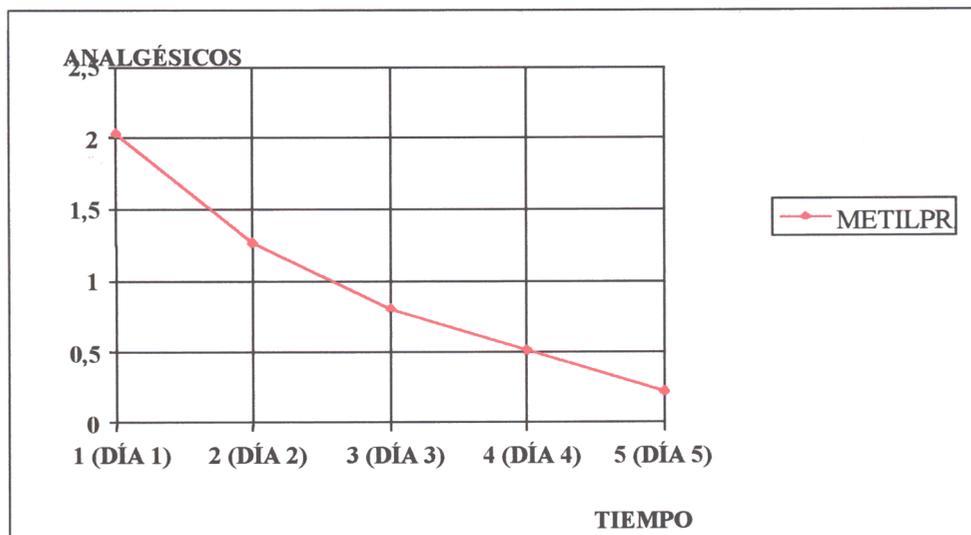
	N 1	N 2	N 3	N 4	N 5	SIGNIF.
METILPRED.	2.02703	1.27027	0.81081	0.51351	0.21622	0

A la vista de esta tabla podemos afirmar que la diferencia fue significativa. A continuación valoraremos la significación comparando los momentos dos a dos.

NIVELES DE COMPARACIÓN	DE	LÍMITE INFERIOR	DIFERENCIA MEDIA	LÍMITE SUPERIOR
1 vs 2 (SIG.)		0.2601	0.7568	1.2534
1 vs 3 (SIG.)		0.7195	1.2162	1.7129
1 vs 4 (SIG.)		1.0168	1.5135	2.0102
1 vs 5 (SIG.)		1.3141	1.8108	2.3075
2 vs 3 (NO SIG.)		-0.0372	0.4595	0.9561
2 vs 4 (SIG.)		0.2601	0.7568	1.2534
2 vs 5 (SIG.)		0.5574	1.0541	1.5507
3 vs 4 (NO SIG.)		-0.1994	0.2973	0.7940
3 vs 5 (SIG.)		0.0979	0.5946	1.0913
4 vs 5 (NO SIG.)		-0.1994	0.2973	0.7940

Las diferencias fueron significativas, excepto en el segundo y tercer día en los que el paciente toma prácticamente el mismo número de analgésicos y entre tercero y cuarto y cuarto y quinto en que ocurre lo mismo.

Veámoslo en la siguiente gráfica:



En el grupo de diclofenaco hay algunas diferencias de comportamiento:

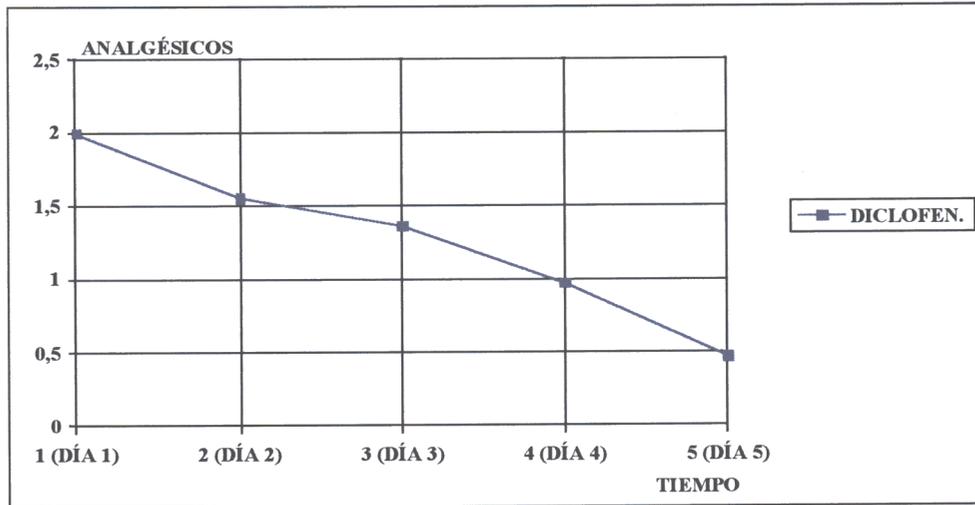
	N 1	N 2	N 3	N 4	N 5	SIGNIF.
DICLOFENACO	2	1.55556	1.36111	0.97222	0.47222	0

Al igual que ha venido ocurriendo hasta este momento las diferencias fueron significativas. Realizamos también en este caso un test de comparaciones múltiples para ver que ocurría al comparar cada momento con los siguientes de forma pareada:

NIVELES DE COMPARACIÓN	LÍMITE INFERIOR	DIFERENCIA MEDIA	LÍMITE SUPERIOR
1 vs 2 (NO SIG.)	-0.0595	0.4444	0.9484
1 vs 3 (SIG.)	0.1349	0.6389	1.1429
1 vs 4 (SIG.)	0.5238	1.0278	1.5317
1 vs 5 (SIG.)	1.0238	1.5278	2.0317
2 vs 3 (NO SIG.)	-0.3095	0.1944	0.6984
2 vs 4 (SIG.)	0.0794	0.5833	1.0873
2 vs 5 (SIG.)	0.5794	1.0833	1.5873
3 vs 4 (NO SIG.)	-0.1151	0.3889	0.8929
3 vs 5 (SIG.)	0.3849	0.8889	1.3929
4 vs 5 (NO SIG.)	-0.0040	0.5000	1.0040

En este grupo ocurre una cosa muy curiosa y es que entre un día y el siguiente (1 versus 2, 2 versus 3 y así sucesivamente) las diferencias no fueron significativas, es decir, el número de analgésicos consumidos fue muy parecido, lo que significa que el paciente disminuyó el número de analgésicos de forma muy paulatina. En el resto de las comparaciones las diferencias sí fueron significativas.

La gráfica resumen fue la siguiente:

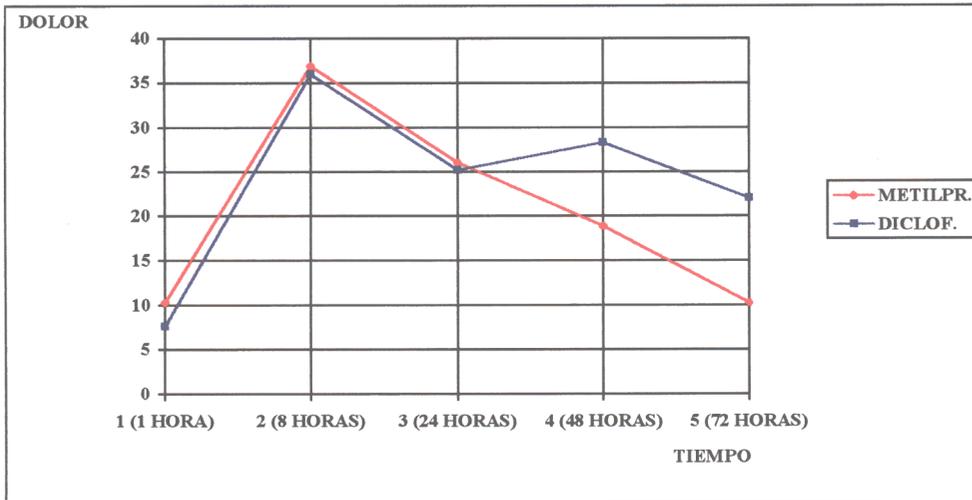


También realizamos un análisis de varianza de medidas repetidas, es decir, se consideraron simultáneamente todos los tiempos para comparar la evolución de las variables en los dos grupos. Se evaluó el efecto grupo, es decir, las diferencias entre metilprednisolona y diclofenaco considerando conjuntamente los cinco tiempos; el efecto tiempo, o sea, diferencia entre los cinco momentos considerando conjuntamente los dos grupos y por último la interacción, es decir, si los cambios en el tiempo son diferentes en un grupo y en otro.

ESCALA VISUAL ANALÓGICA

GRUPO	METILPR.	20.50000					S	0.406
	DICLOF.	23.83889						
TIEMPO		1	2	3	4	5	S	0
		8.9444	36.472	25.666	23.611	16.152		
INTERACCIÓN		1	2	3	4	5	S	0.02
	METILPR.	10.277	36.944	26.111	18.888	10.277		
	DICLOF.	7.6111	36.000	25.222	28.333	22.027		

Vamos a ver estos datos representados gráficamente:



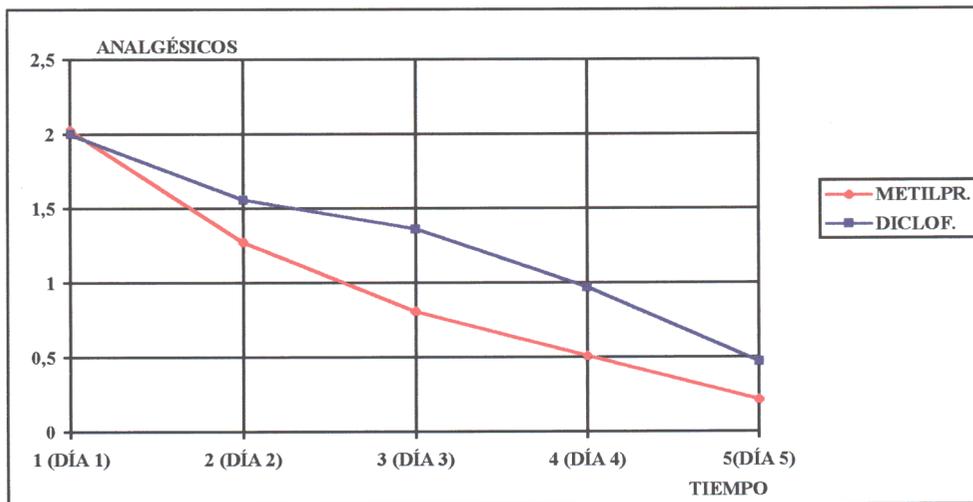
En el dolor reflejado por el paciente en la escala visual analógica no hubo diferencias de conjunto entre los dos grupos (aunque sí las hubo en ciertos momentos) y sí hubo diferencias a lo largo del tiempo y en el efecto interacción (las pendientes no son paralelas)

Veamos lo que ocurrió en el caso de los analgésicos de rescate consumidos:

NÚMERO DE ANALGÉSICOS

GRUPO	METILPR.	0.96757					S	0.126
	DICLOF.	1.27222						
TIEMPO		1	2	3	4	5	S	0
		2.0135	1.4129	1.0859	0.7428	0.3442		
INTERACCIÓN		1	2	3	4	5	S	0.174
	METILPR.	2.0270	1.2702	0.8108	0.5135	0.2162		
	DICLOF.	2.0000	1.5555	1.3611	0.9722	0.4722		

Observemos en la siguiente gráfica como se comporta la variable consumo de analgésicos a lo largo del tiempo en los dos grupos:



En este caso sólo hubo diferencias muy significativas a lo largo de los diferentes tiempos registrados pero no entre grupos en conjunto (en ciertos momentos los pacientes tratados con metilprednisolona tomaron menos analgésicos de rescate) ni en el efecto interacción (las dos curvas siguen un recorrido muy parecido).

INFLAMACIÓN

Para poder estudiar el grado de inflamación se midieron tres distancias de la cara del paciente en el lado de la intervención, en tres momentos diferentes (antes de la intervención, a las 24 horas y a los 7 días). La primera medida era la distancia trago-ángulo de la boca (T-AB), la segunda trago-pogonio (T-P) y la tercera ángulo del ojo-ángulo de la mandíbula (AO-AM). Vamos a analizar cada una de estas medidas de inflamación por separado:

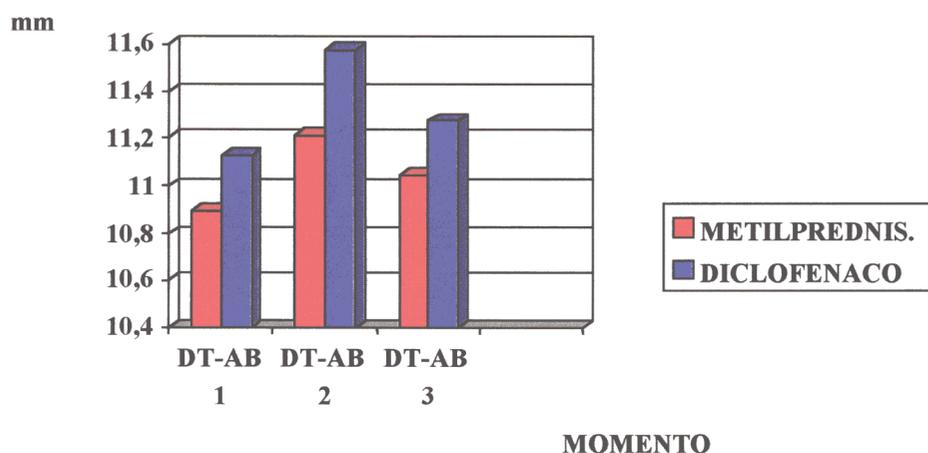
DISTANCIA TRAGO-ÁNGULO DE LA BOCA (DT-AB)

Es la distancia desde el borde inferior del trago hasta la comisura bucal, que se tomó como hemos dicho en tres momentos distintos: 1 (preoperatorio), 2 (24 horas después) y 3 (7 días después).

Estos fueron los resultados expuestos en forma de tabla y gráficamente:

		DT-AB 1	DT-AB 2	DT-AB 3
GRUPO METILPRED.	MEDIA	10.8973	11.2135	11.0459
	DESV. EST.	0.6946	0.7860	0.7101
	ERR. EST.	0.1142	0.1292	0.1167
	TAMAÑO	37	37	37
	MÁXIMO	12.5000	12.8000	12.8000
	MÍNIMO	9.6000	9.8000	9.6000
GRUPO DICLOFENACO	MEDIA	11.1250	11.5694	11.2750
	DESV. EST.	0.6500	0.6265	0.6073
	ERR. EST.	0.1083	0.1044	0.1012
	TAMAÑO	36	36	36
	MÁXIMO	12.5000	12.8000	12.8000
	MÍNIMO	9.5000	10.2000	9.7000
SIGNIFICACIÓN		0.1528	0.0361(SIGN.)	0.1435

Como se puede observar en la tabla hay una mayor inflamación a las 24 horas y a los 7 días en el grupo de diclofenaco, siendo la diferencia a las 24 horas estadísticamente significativa para $p < 0.05$.



La mayor inflamación en ambos grupos se produjo a las 24 horas y a los 7 días aún no se ha vuelto a la distancia T-AB preoperatoria.

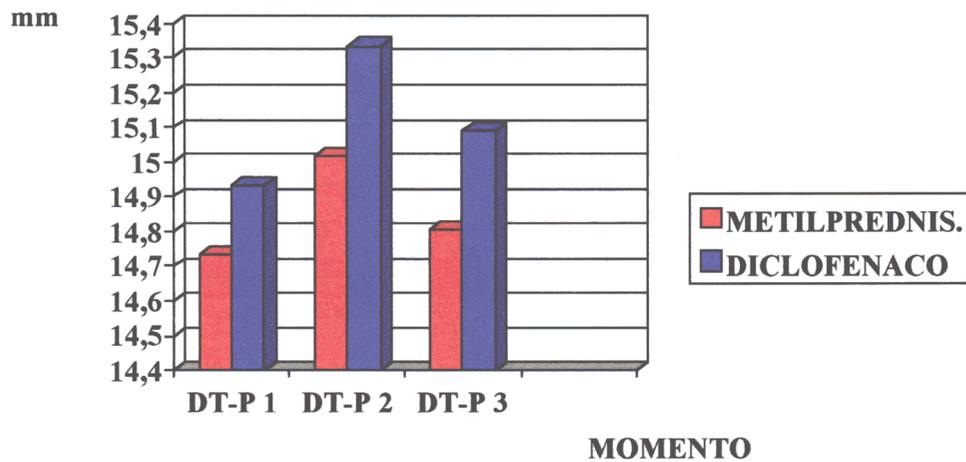
DISTANCIA TRAGO-POGONION (DT-P)

Es una distancia situada inferiormente a la anterior pues en vez de ir hasta la comisura bucal va hasta la sínfisis, a lo que se considera el punto pogonion.

Vamos a ver como se comportó esta variable en los dos grupos de estudio y en los tres tiempos en que se midió, como en los casos anteriores mediante tabla y gráfico

		DT-P 1	DT-P 2	DT-P 3
GRUPO METILPRED.	MEDIA	14.7324	15.0189	14.8054
	DESV. EST.	0.9727	1.0501	0.9493
	ERR. EST.	0.1599	0.1726	0.1561
	TAMAÑO	37	37	37
	MÁXIMO	16.7000	17.5000	16.8000
	MÍNIMO	12.9000	13.1000	13.0000
GRUPO DICLOFENACO	MEDIA	14.9333	15.3361	15.0917
	DESV. EST.	1.0521	0.8900	0.8907
	ERR. EST.	0.1753	0.1483	0.1485
	TAMAÑO	36	36	36
	MÁXIMO	16.8000	17.0000	16.5000
	MÍNIMO	11.7000	13.8000	13.2000
SIGNIFICACIÓN		0.3996	0.1687	0.1885

Al igual que en la medida anterior, la inflamación aumenta a las 24 horas, y, aunque disminuye bastante a los 7 días, aún no ha alcanzado los niveles preoperatorios. Veamos este comportamiento gráficamente.

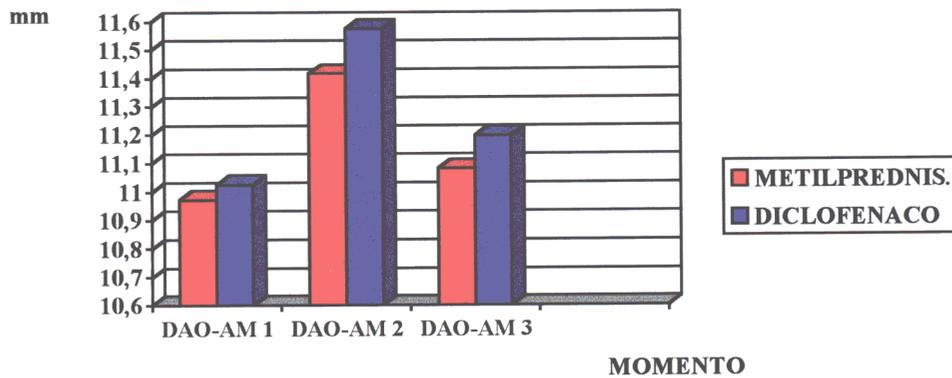


DISTANCIA ÁNGULO DEL OJO-ÁNGULO MANDÍBULA(DAO-AM)

Es la distancia que va desde el ángulo externo palpebral al ángulo de la mandíbula. Es quizás el más difícil de medir, pues con la inflamación el ángulo de la mandíbula se borra por estar los tejidos muy distendidos en esta zona. Los resultados del estudio estadístico descriptivo para esta variable fueron los siguientes:

		DAO-AM 1	DAO-AM 2	DAO-AM 3
GRUPO METILPRED.	MEDIA	10.9730	11.4162	11.0811
	DESV. EST.	0.8191	0.8372	0.7630
	ERR. EST.	0.1347	0.1376	0.1254
	TAMAÑO	37	37	37
	MÁXIMO	13.4000	13.5000	13.5000
	MÍNIMO	9.5000	9.6000	9.6000
GRUPO DICLOFENACO	MEDIA	11.0250	11.5750	11.1972
	DESV. EST.	0.7032	0.7784	0.6992
	ERR. EST.	0.1172	0.1297	0.1165
	TAMAÑO	36	36	36
	MÁXIMO	12.4000	13.5000	12.7000
	MÍNIMO	9.4000	10.2000	9.5000
SIGNIFICACIÓN		0.7720	0.4045	0.5003

El comportamiento sigue siendo el mismo que en las dos distancias anteriores, con un aumento de la inflamación a las 24 horas, ligeramente superior en el grupo de diclofenaco (diferencia no significativa) que disminuye a los 7 días sin alcanzar los niveles preoperatorios. La gráfica así lo representa:



El comportamiento a lo largo del tiempo de cada una de estas medidas faciales fue el siguiente:

DISTANCIA TRAGO-ÁNGULO DE LA BOCA (DT-AB)

En el grupo de metilprednisolona los cambios en esta medida facial a las 24 horas y a los 7 días fueron significativos como puede observarse en la siguiente tabla:

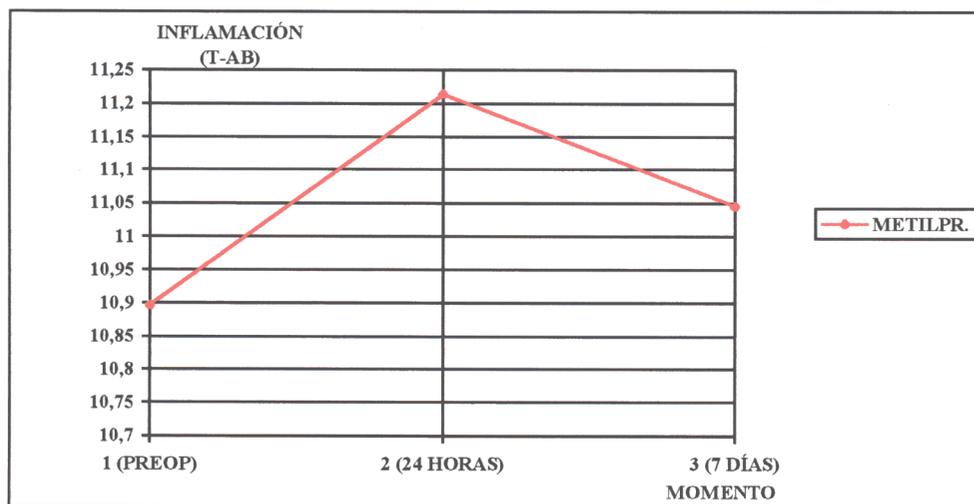
	DT-AB 1	DT-AB 2	DT-AB 3	SIGNIFICACIÓN
METILPRED.	10.89730	11.21351	11.04595	0 (SIG.)

Al igual que fueron significativos los cambios comparándolos dos a dos:

COMPARACIONES MÚLTIPLES (nivel de significación 5%)

NIVELES DE COMPARACIÓN	LÍMITE INFERIOR	DIFERENCIA MEDIA	LÍMITE SUPERIOR
1 vs 2	-0.4200	-0.3162	-0.2124
1 vs 3	-0.2524	-0.1486	-0.0449
2 vs 3	0.0368	0.1676	0.2714

Los tres cambios son significativos. La gráfica resumen viene así representada:



En el grupo diclofenaco el comportamiento fue parecido:

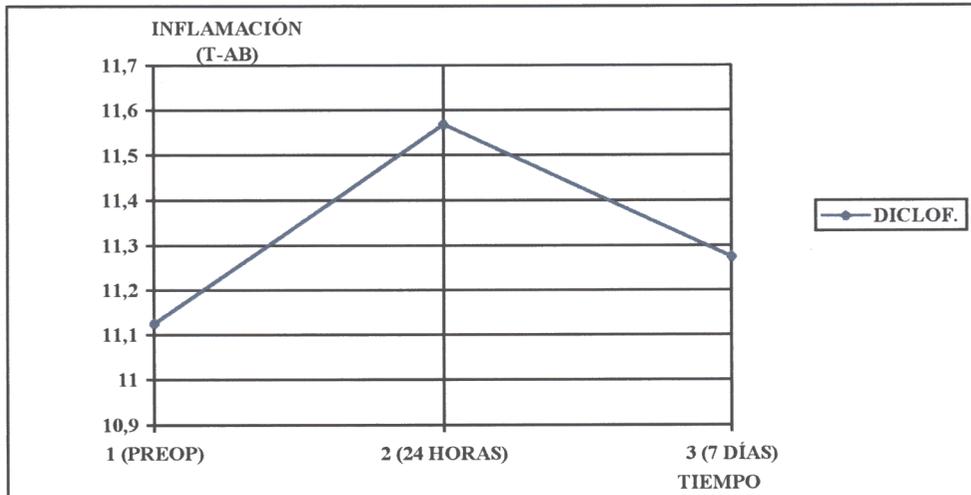
	DT-AB 1	DT-AB 2	DT-AB 3	SIGNIFICACIÓN
DICLOFENACO	11.12500	11.56944	11.27500	0 (SIG.)

La diferencia a lo largo del tiempo fue significativa, así como al comparar los tres momentos dos a dos:

COMPARACIONES MÚLTIPLES (nivel de significación 5%)

NIVELES DE COMPARACIÓN	LÍMITE INFERIOR	DIFERENCIA MEDIA	LÍMITE SUPERIOR
1 vs 2	-0.5721	-0.4444	-0.3168
1 vs 3	-0.2777	-0.1500	-0.0223
2 vs 3	0.1668	0.2944	0.4221

La gráfica de la distancia trago-ángulo de la boca en el grupo de diclofenaco es la siguiente:



DISTANCIA TRAGO-POGONION. (DT-P)

En el grupo de metilprednisolona los cambios en esta medida facial a las 24 horas y a los 7 días fueron significativos como puede observarse en la siguiente tabla:

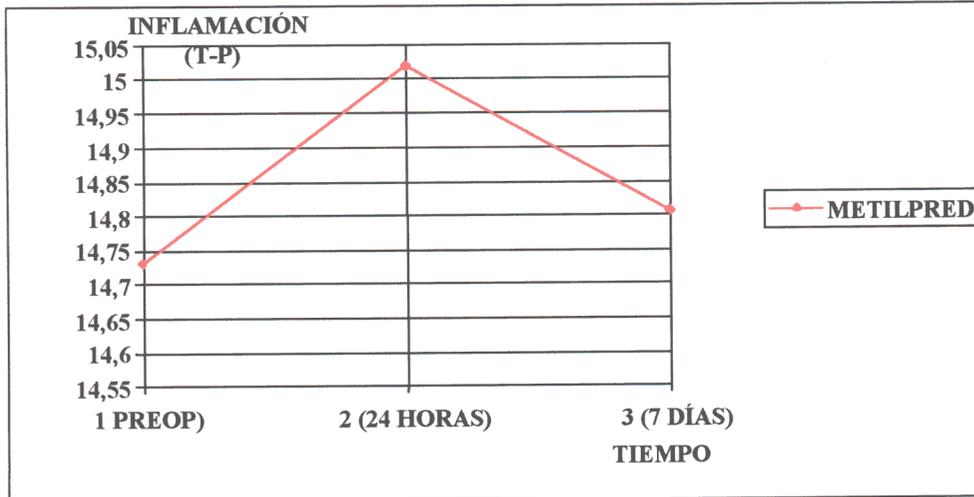
	DT-P 1	DT-P 2	DT-P 3	SIGNIFICACIÓN
METILPRED.	14.73243	15.01892	14.80541	0 (SIG.)

Veamos como fueron los cambios comparándolos dos a dos en la siguiente tabla:

COMPARACIONES MÚLTIPLES (nivel de significación 5%)

NIVELES DE COMPARACIÓN	LÍMITE INFERIOR	DIFERENCIA MEDIA	LÍMITE SUPERIOR
1 vs 2	-0.3702	-0.2865	-0.2028
1 vs 3	-0.1567	-0.0730	0.0107
2 vs 3	0.1298	0.2135	0.2972

La diferencia de 1 a 3 (del preoperatorio al séptimo día) no fue significativa, lo que significa que en el séptimo día al paciente casi le ha desaparecido la inflamación en el grupo de glucocorticoide.



En el grupo de diclofenaco la inflamación en esta zona facial sigue prácticamente el mismo patrón:

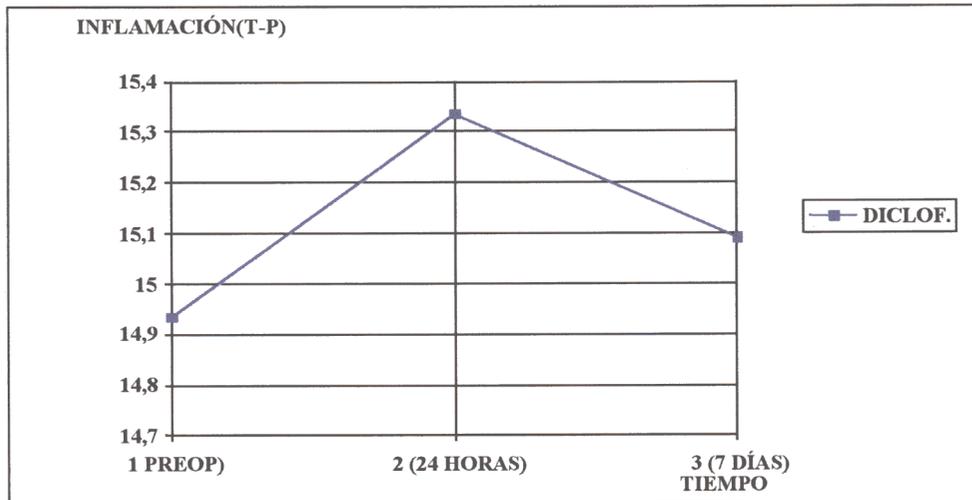
	DT-P 1	DT-P 2	DT-P 3	SIGNIFICACIÓN
DICLOFENACO	14.93333	15.33611	15.09167	0 (SIG.)

Vemos también en la tabla de comparaciones múltiples que del preoperatorio al séptimo día la diferencia en la medida facial trago-pogonion no fue significativa:

COMPARACIONES MÚLTIPLES (nivel de significación 5%)

NIVELES DE COMPARACIÓN	LÍMITE INFERIOR	DIFERENCIA MEDIA	LÍMITE SUPERIOR
1 vs 2	-0.6223	-0.4028	-0.1833
1 vs 3	-0.3778	-0.1583	0.0612
2 vs 3	0.0250	0.2444	0.4639

El resumen en gráfica fue el siguiente:



DISTANCIA ÁNGULO DEL OJO-ÁNGULO MANDÍBULA(DAO-AM)

En el grupo de metilprednisolona el comportamiento fue el siguiente:

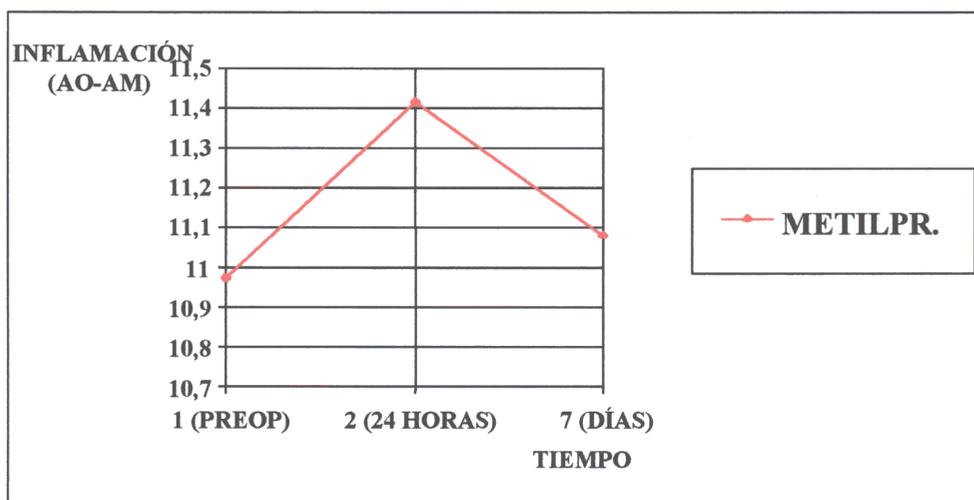
	DAO-AM 1	DAO-AM 2	DAO-AM 3	SIGNIFICACIÓN
METILPRED.	10.97297	11.41622	11.08108	0 (SIG.)

En este caso la diferencia del preoperatorio al séptimo día tampoco fue significativa, como se puede observar:

COMPARACIONES MÚLTIPLES (nivel de significación 5%)

NIVELES DE COMPARACIÓN	LÍMITE INFERIOR	DIFERENCIA MEDIA	LÍMITE SUPERIOR
1 vs 2	-0.5669	-0.4432	-0.3196
1 vs 3	-0.2317	-0.1081	0.0155
2 vs 3	0.2115	0.3351	0.4587

Los datos anteriores quedan reflejados en la siguiente gráfica:



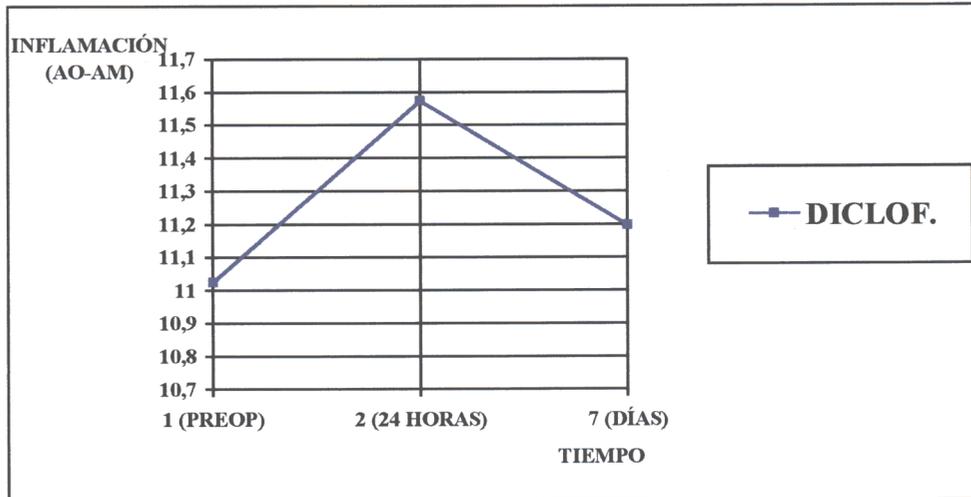
Prácticamente lo mismo ocurrió en el grupo de diclofenaco:

	DAO-AM 1	DAO-AM 2	DAO-AM 3	SIGNIFICACIÓN
DICLOFENACO	11.02500	11.57500	11.19722	0 (SIG.)

Vemos también en la tabla de comparaciones múltiples que del preoperatorio al séptimo día la diferencia en la medida facial ángulo del ojo-ángulo de la mandíbula no fue significativa:

COMPARACIONES MÚLTIPLES (nivel de significación 5%)

NIVELES DE COMPARACIÓN	LÍMITE INFERIOR	DIFERENCIA MEDIA	LÍMITE SUPERIOR
1 vs 2	-0.7240	-0.5500	-0.3760
1 vs 3	-0.3462	-0.1722	0.0018
2 vs 3	0.2038	0.3778	0.5518

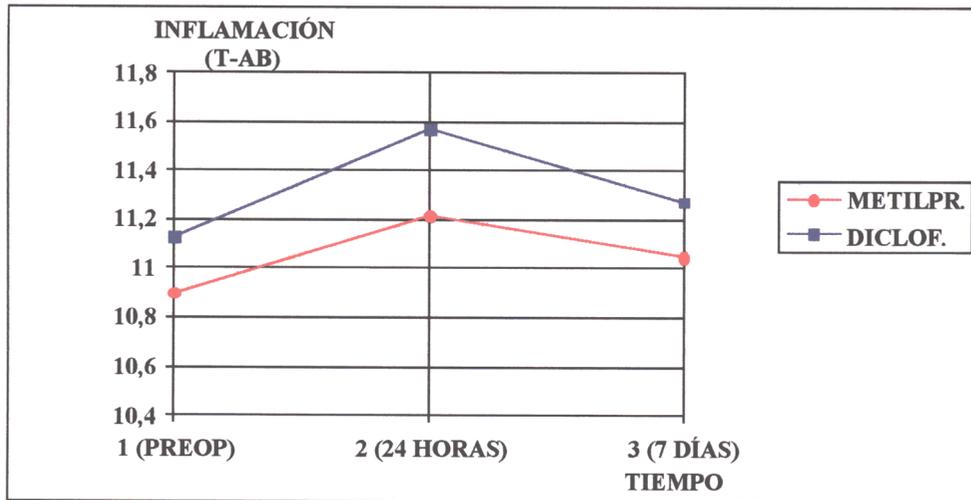


Al igual que en el caso de dolor realizamos el análisis de la varianza de medidas repetidas:

DISTANCIA TRAGO-ÁNGULO DE LA BOCA

GRUPO	METILPR.	11.05225			SIGNIFICACIÓN	0,084
	DICLOF.	11.32315				
TIEMPO		1	2	3	SIGNIFICACIÓN	0
		11.01115	11.39148	11.16047		
INTERACCIÓN		1	2	3	SIGNIFICACIÓN	0,092
	METILPR.	10.89730	11.21351	11.04595		
	DICLOF.	11.12500	11.56944	11.27500		

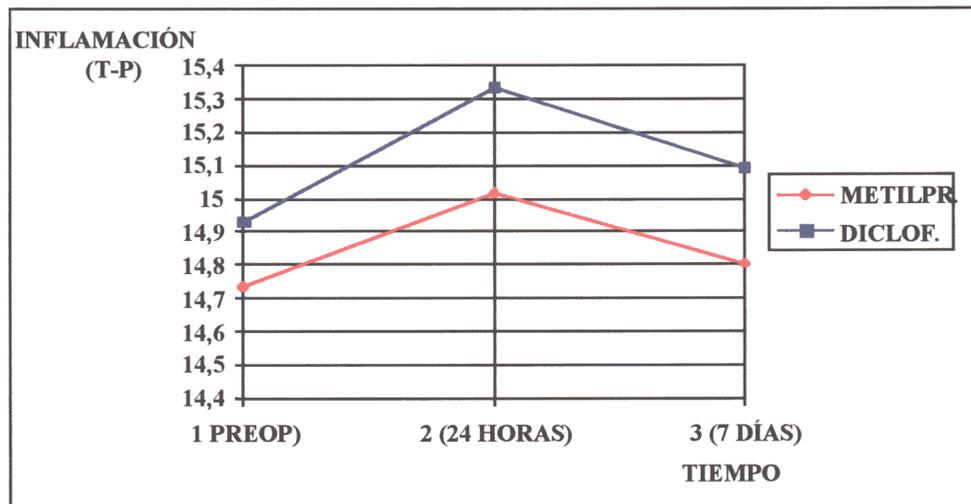
Los datos anteriores vienen representados en la siguiente gráfica:



Las diferencias en el grado de inflamación a lo largo de los tres tiempos fueron significativas. También hubo diferencias entre grupo (mayor inflamación en los pacientes que tomaron diclofenaco), aunque en este caso no llegaron a ser significativas. El comportamiento de los dos grupos a lo largo del tiempo (la interacción entre grupos) fue muy parecido, aunque en este caso las pendientes no llegan a ser paralelas, hay una mayor subida en el grupo de voltarén entre los tiempos 1 y 2, es decir, la diferencia fue casi significativa.

DISTANCIA TAGO-POGONIO (T-P)

GRUPO	METILPR.	14.85225			SIGNIFICACIÓN	0.227
	DICLOF.	15.12037				
TIEMPO		1	2	3	SIGNIFICACIÓN	0
		14.83288	15.17751	14.94854		
INTERACCIÓN		1	2	3	SIGNIFICACIÓN	0.448
	METILPR.	14.73243	15.01892	14.80541		
	DICLOF.	14.93333	15.33611	15.09167		

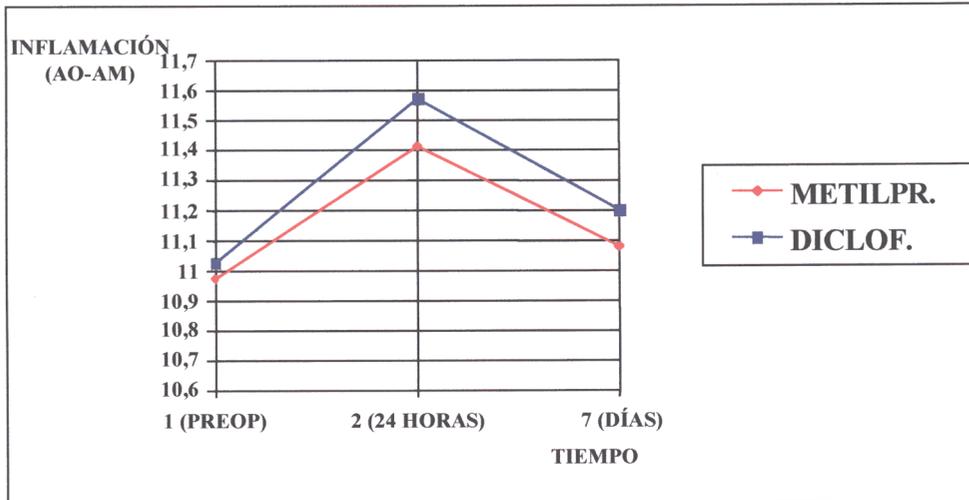


De nuevo la única diferencia significativa fue la que se produjo entre el preoperatorio y a las 24 horas y los 7 días, como era de esperar la mayor distancia trago-pogonio se observa a las 24 horas de la intervención, para ir mejorando a los 7 días sin alcanzar los niveles basales o preoperatorios. Sin embargo no hubo diferencias significativas entre los dos grupos ni en el efecto grupo ni en la interacción, ya que puede observarse que las dos curvas tienen unas pendientes bastante paralelas.

DISTANCIA ÁNGULO DEL OJO-ÁNGULO DE LA MANDÍBULA

GRUPO	METILPR.	11.15676			SIGNIFICACIÓN	0.530
	DICLOF.	11.26574				
TIEMPO		1	2	3	SIGNIFICACIÓN	0
		10.99899	11.49561	11.13915		
INTERACCIÓN		1	2	3	SIGNIFICACIÓN	0.465
	METILPR.	10.97297	11.41622	11.08108		
	DICLOF.	11.02500	11.57500	11.19722		

La gráfica estaría representada como se detalla a continuación:



No hubo diferencias entre los dos grupos ni en la interacción (los dos grupos tienen un comportamiento muy similar) y sí una diferencia muy significativa entre los diferentes tiempos.

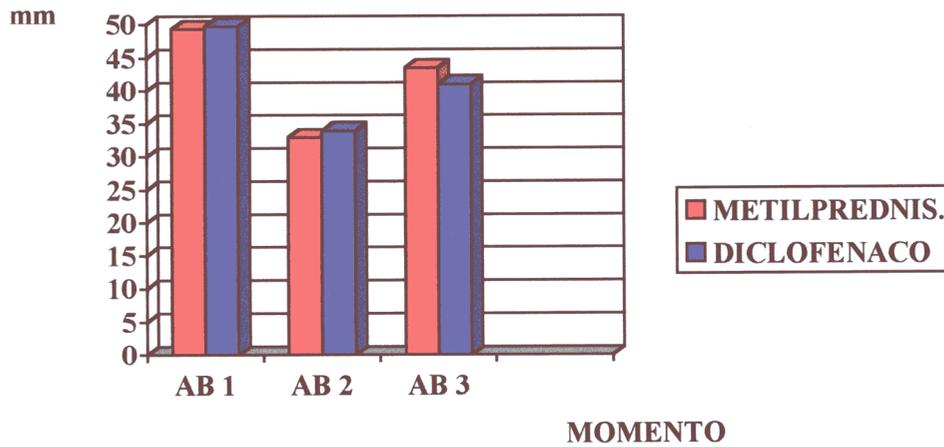
TRISMO

Para valorar el trismo se registró la apertura máxima bucal en cada momento del estudio (preoperatoriamente, a las 24 horas y a los 7 días)

Los resultados, expresados en una tabla y en una gráfica fueron los siguientes:

		APERTURA 1	APERTURA 2	APERTURA 3
GRUPO METILPRED.	MEDIA	49.3243	32.9459	43.5405
	DESV. EST.	5.3699	8.6921	5.8481
	ERR. EST.	0.8828	1.4290	0.9614
	TAMAÑO	37	37	37
	MÁXIMO	59	50	53
	MÍNIMO	37	19	29
GRUPO DICLOFENACO	MEDIA	49.7500	33.9444	41.0278
	DESV. EST.	7.0117	10.3398	11.1368
	ERR. EST.	1.1686	1.7233	1.8561
	TAMAÑO	36	36	36
	MÁXIMO	66	56	62
	MÍNIMO	38	18	20
SIGNIFICACIÓN		0.7714	0.6562	0.2347

APERTURA BUCAL



Como comentamos al hablar de la homogeneidad de la muestra la apertura bucal preoperatoria era muy parecida en los dos grupos (no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos), a las 24 horas hay un brusco descenso en el grado de apertura bucal. Este descenso, aunque menor, aún persiste a los 7 días, momento en el que el paciente aún no ha recuperado la apertura bucal preoperatoria. En este momento los pacientes del grupo de glucocorticoide tienen una apertura bucal ligeramente mayor que los del grupo de AINE.

En el grupo de metilprednisolona el comportamiento del trismo a lo largo del tiempo de estudio fue el siguiente:

	APERTURA BUCAL 1	APERTURA BUCAL 2	APERTURA BUCAL 3	SIGNIFICACIÓN
METILPRED.	49.32432	32.94595	43.54054	0 (SIG.)

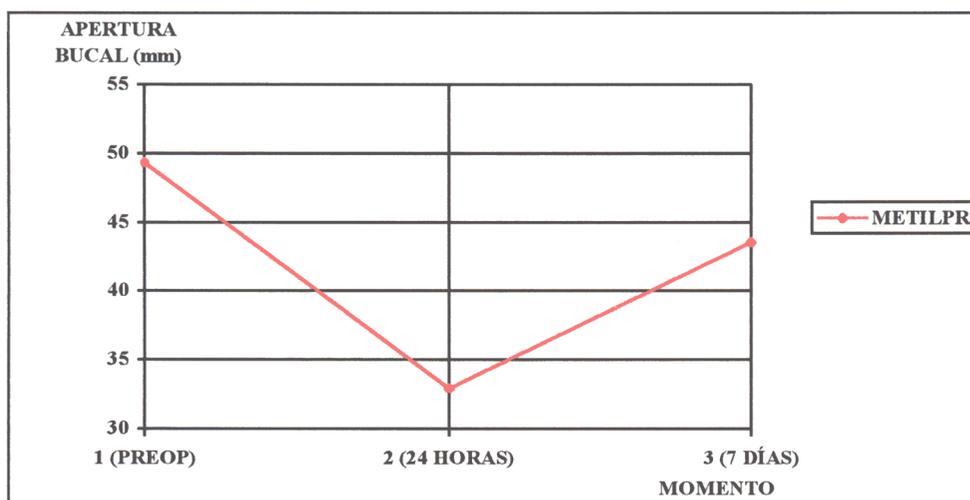
Es decir, las diferencias fueron significativas, pero nos interesó también comprobar las diferencias entre la apertura bucal preoperatoria y a las 24 horas y a los 7 días y entre estas dos últimas entre sí, por lo que se realizó un test estadístico de comparaciones múltiples.

COMPARACIONES MÚLTIPLES (nivel de significación 5%)

NIVELES DE COMPARACIÓN	DE	LÍMITE INFERIOR	DIFERENCIA MEDIA	LÍMITE SUPERIOR
1 vs 2		13.1532	16.3784	19.6035
1 vs 3		2.5586	5.7838	9.0090
2 vs 3		-13.8198	-10.5946	-7.3694

Como se puede observar los tres cambios son significativos, ya que el límite superior y el límite inferior son del mismo signo, es decir, la diferencia media pertenece o está incluida en ese intervalo. Podemos concluir por tanto que los cambios en la apertura bucal entre el preoperatorio y las 24 horas, entre el preoperatorio y los 7 días y entre las 24 horas y los 7 días son significativos.

Esta evolución en el tiempo la vemos resumida en la siguiente gráfica:



Vamos a observar la evolución de la apertura bucal en los tres momentos del estudio en el grupo que tomó diclofenaco:

DICLOFENACO	APERTURA BUCAL 1	APERTURA BUCAL 2	APERTURA BUCAL 3	SIGNIFICACIÓN
	49.75000	33.94444	41.02778	0 (SIG.)

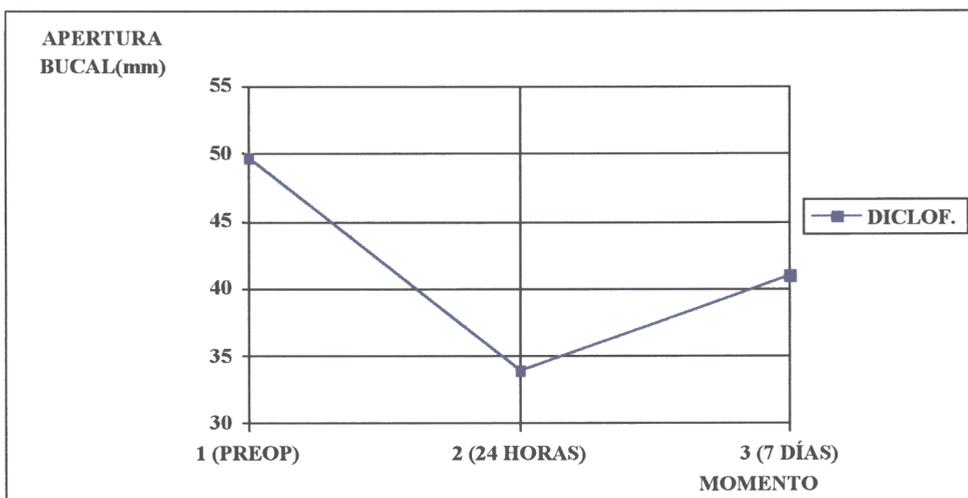
En este grupo los cambios de la apertura bucal con el tiempo también fueron significativos. Comparemos ahora dos a dos estas variables:

COMPARACIONES MÚLTIPLES (nivel de significación 5%)

NIVELES DE COMPARACIÓN	LÍMITE INFERIOR	DIFERENCIA MEDIA	LÍMITE SUPERIOR
1 vs 2	12.5547	15.8056	19.0564
1 vs 3	5.4713	8.7222	11.9731
2 vs 3	-10.3342	-7.0833	-3.8325

En este caso los tres cambios también fueron significativos.

La gráfica quedó del siguiente modo:

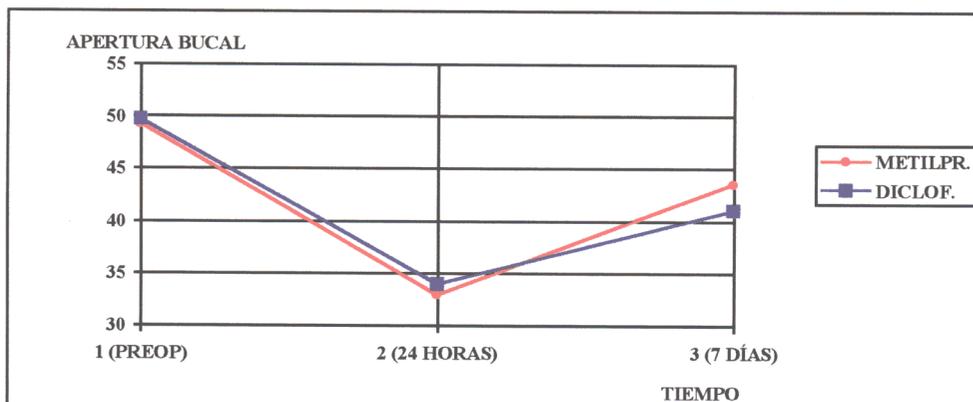


El análisis de varianza de medidas repetidas nos ofreció los siguientes resultados:

GRADO DE APERTURA BUCAL.

GRUPO	METILPR.	41.93694			SIGNIFICACIÓN	0.824
	DICLOF.	41.57407				
TIEMPO		1	2	3	SIGNIFICACIÓN	0
		49.53716	33.44520	42.28416		
INTERACCIÓN		1	2	3	SIGNIFICACIÓN	0.134
	METILPR.	49.32432	32.94595	43.54054		
	DICLOF.	49.75000	33.94444	41.02778		

Estos datos vienen representados en la siguiente gráfica:



Por tanto, como se puede observar tanto en la tabla como en la gráfica, el efecto tiempo sí que influyó de manera decisiva en el grado de apertura bucal, siendo la diferencia muy significativa. Sin embargo no hubo diferencias entre grupos (prácticamente tenían la misma apertura bucal los pacientes tratados con diclofenaco y los tratados con metilprednisolona) y tampoco hubo diferencias en la interacción entre los dos grupos (es decir, los cambios en el tiempo son muy parecidos en los dos grupos, de hecho, las dos curvas siguen un comportamiento muy similar).

VARIABLES DE LABORATORIO

Se analizó la cantidad y concentración de IL-6 en cinco momentos: inmediatamente antes de la cirugía del tercer molar inferior, inmediatamente después de la misma, transcurrida una hora, a las 24 horas y a los 7 días tras la retirada de puntos. A estos cinco momentos se les denominó A, B, C, D y E. Mediante estadística descriptiva vamos a analizar el comportamiento de esta citoquina a lo largo del tiempo de estudio en ambos grupos:

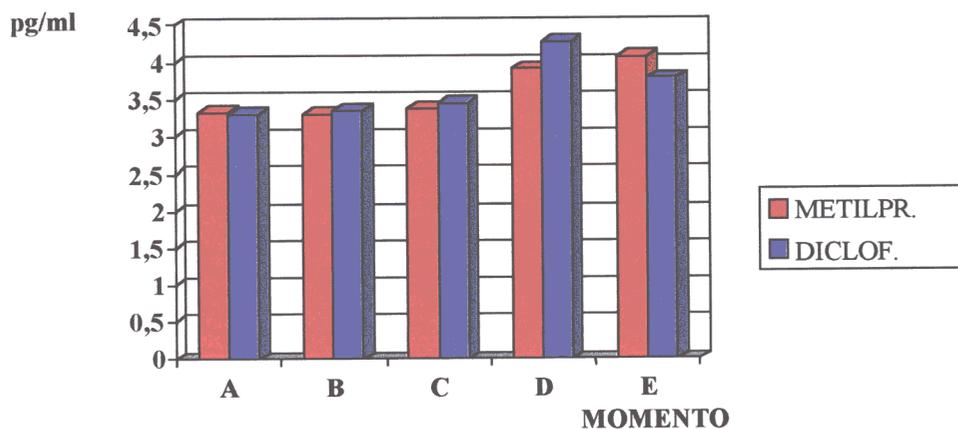
CANTIDAD DE IL-6

		A	B	C	D	E
GRUPO METILPRED.	MEDIA	3.3232	3.3092	3.3755	3.9080	4.0717
	DESV. EST.	0.3745	0.2987	0.2377	0.5409	0.4371
	ERR. EST.	0.0633	0.0491	0.0420	0.0889	0.0728
	TAMAÑO	35	37	32	37	36
	MÁXIMO	4.3596	4.1954	3.8724	5.0293	5.0620
	MÍNIMO	2.7029	2.6443	2.9782	2.9156	3.4759
GRUPO DICLOFENACO	MEDIA	3.3089	3.3599	3.4444	4.2739	3.7815
	DESV. EST.	0.2034	0.2623	0.2183	0.4449	0.4722
	ERR. EST.	0.0344	0.0437	0.0364	0.0741	0.0787
	TAMAÑO	35	36	36	36	36
	MÁXIMO	3.8535	3.8942	4.2309	4.9915	4.6673
	MÍNIMO	2.8806	2.5764	3.0328	3.2504	3.0328
SIGNIFICACIÓN		0.8442	0.4442	0.2172	0.002SIG.	0.008SIG

En la cantidad de IL-6 se produjeron diferencias significativas a las 24 horas, en que hubo mayor cantidad de IL-6 en el grupo de diclofenaco ($p < 0.01$) y a los 7 días, en que de forma un tanto sorprendente se invierte esta relación y la mayor cantidad de IL-6 se da en el grupo de metilprednisolona ($p < 0.01$).

Gráficamente podemos construir las siguientes columnas con los datos anteriores:

CANTIDAD DE IL-6



Ahora veamos el comportamiento de la cantidad de IL-6 en los diferentes momentos de toma de muestra de fluido crevicular gingival, para conocer si las diferencias fueron significativas.

En el grupo de metilprednisolona estas fueron las cantidades de IL-6.

METILPRED.	CANT. A	CANT. B	CANT. C	CANT. D	CANT. E	SIGNIF.
	3.36610	3.35840	3.39498	3.92858	4.09368	0

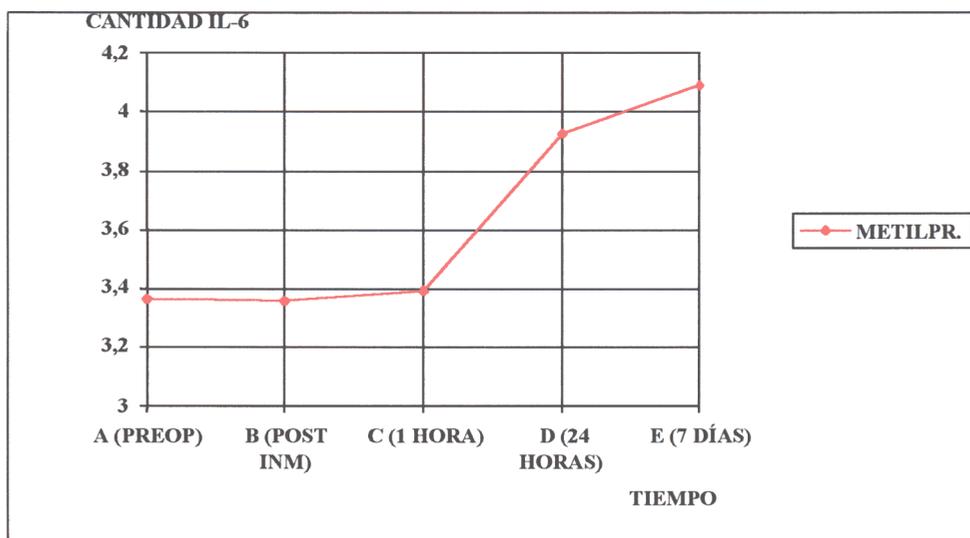
La diferencia entre estas cantidades fue significativa.

El test de comparaciones múltiples nos ofreció los siguientes resultados:

NIVELES DE COMPARACIÓN	LÍMITE INFERIOR	DIFERENCIA MEDIA	LÍMITE SUPERIOR
A vs B (NO SIG.)	-0.3149	0.0077	0.3303
A vs C (NO SIG.)	-0.3515	-0.0289	0.2937
A vs D (SIG.)	-0.8851	-0.5625	-0.2399
A vs E (SIG.)	-1.0502	-0.7276	-0.4050
B vs C (NO SIG.)	-0.3592	-0.0366	0.2860
B vs D (SIG.)	-0.8928	-0.5702	-0.2476
B vs E (SIG.)	-1.0579	-0.7353	-0.4127
C vs D (SIG.)	-0.8562	-0.5336	-0.2110
C vs E (SIG.)	-1.0213	-0.6987	-0.3761
D vs E (NO SIG.)	-0.4877	-0.1651	0.1575

En este caso hubo diferencias significativas entre las cantidades preoperatorias y de las 24 horas y los 7 días, siendo muy parecidas las cantidades del preoperatorio, del postoperatorio inmediato y a la hora de la intervención.

De nuevo vuelven a ser significativas las diferencias del postoperatorio inmediato y las 24 horas y 7 días, así como una hora después de la intervención y las 24 horas y los 7 días, no siendo significativa la diferencia entre las 24 horas y los 7 días.



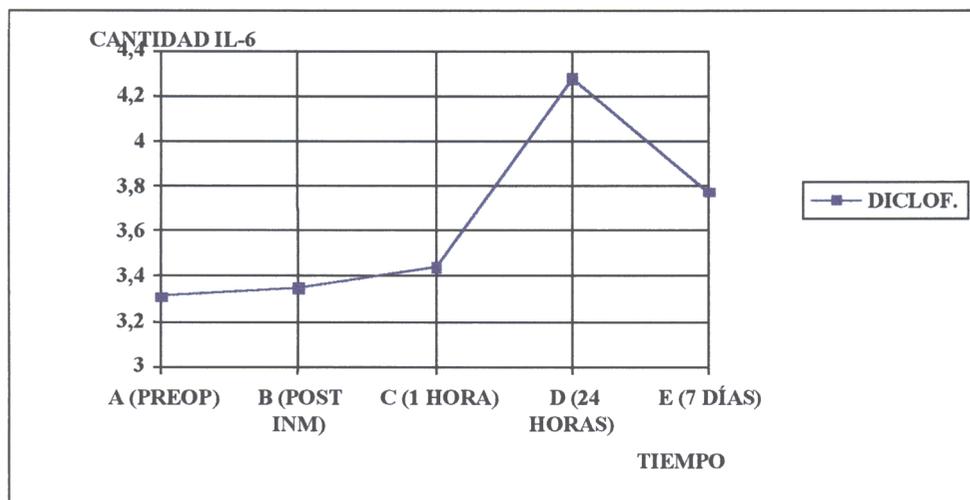
Veamos estas mismas comparaciones pero en el grupo de diclofenaco:

	CANT. A	CANT. B	CANT. C	CANT. D	CANT. E	SIGNIF.
DICLOFENACO	3.30893	3.34894	3.43556	4.27492	3.77524	0

La diferencia entre estas cantidades fue significativa, veamos ahora cómo fueron las diferencias tomando estas cantidades dos a dos:

NIVELES DE COMPARACIÓN	DE	LÍMITE INFERIOR	DIFERENCIA MEDIA	LÍMITE SUPERIOR
A vs B (NO SIG.)		-0.2547	-0.0400	0.1746
A vs C (NO SIG.)		-0.3413	-0.1266	0.0880
A vs D (SIG.)		-1.1806	-0.9660	-0.7514
A vs E (SIG.)		-0.6810	-0.4663	-0.2517
B vs C (NO SIG.)		-0.3013	-0.0866	0.1280
B vs D (SIG.)		-1.1406	-0.9260	-0.7113
B vs E (SIG.)		-0.6409	-0.4263	-0.2117
C vs D (SIG.)		-1.0540	-0.8394	-0.6247
C vs E (SIG.)		-0.5543	-0.3397	-0.1250
D vs E (SIG.)		0.2850	0.4997	0.7143

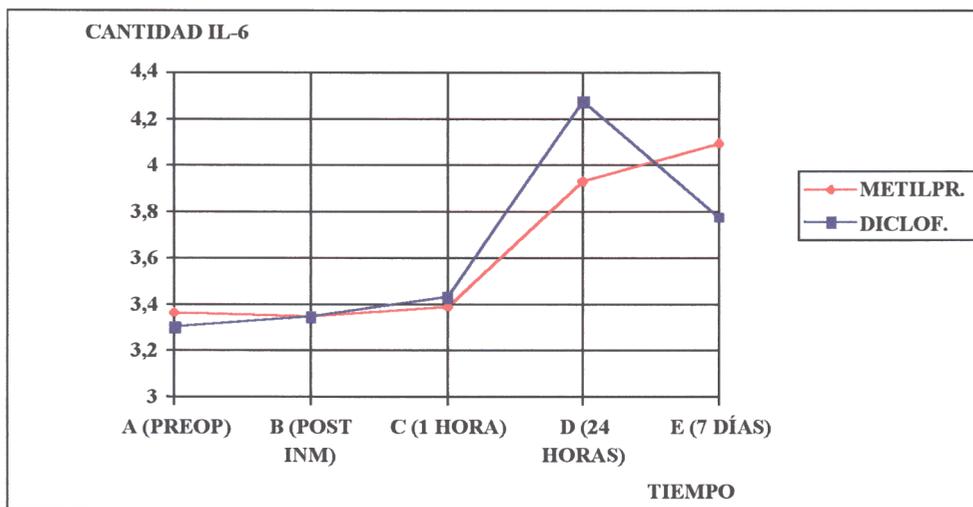
La única diferencia con el grupo que tomó glucocorticoides es que entre las 24 horas y los 7 días la diferencia fue significativa.



Los siguientes fueron los resultados del análisis de la varianza de medidas repetidas:

GRUPO	METILPR.	3.62835					S	0.993
	DICLOF.	3.62872						
TIEMPO		A	B	C	D	E	S	0
		3.3375	3.3536	3.4152	4.1017	3.9344		
INTERACCIÓN		A	B	C	D	E	S	0.0001
	METILPR.	3.3661	3.3584	3.3949	3.9285	4.0936		
	DICLOF.	3.3089	3.3489	3.4355	4.2749	3.7752		

Estos datos se pueden resumir en una representación gráfica:



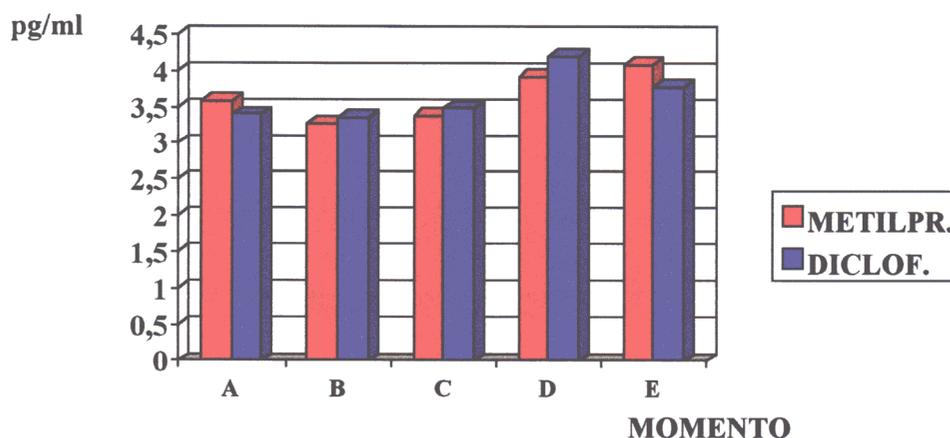
En el caso de la cantidad de IL-6 no hubo diferencias entre los dos grupos, pero sí hubo una gran diferencia entre los diferentes momentos de toma de la muestra de fluido crevicular (antes de la intervención, inmediatamente después de la misma, una hora después, 24 horas y 7 días) y en el efecto interacción (esta vez las pendientes de las dos rectas no siguen ningún paralelismo, sino que se cortan en alguna ocasión)

CONCENTRACIÓN DE IL-6

Como era de esperar, la concentración de IL-6 sigue un patrón parecido a la cantidad de IL-6, ya que es la cantidad de IL-6 dividida por el fluido crevicular gingival, veamos cuál fue el comportamiento en cada momento de toma de la muestra:

		A	B	C	D	E
GRUPO METILPRED.	MEDIA	3.5601	3.2710	3.3724	3.8994	4.0720
	DESV. EST.	0.4241	0.3177	0.2606	0.5313	0.4434
	ERR. EST.	0.0717	0.0522	0.0461	0.0873	0.0739
	TAMAÑO	35	37	32	37	36
	MÁXIMO	4.3704	4.1646	3.9437	4.9190	5.0681
	MÍNIMO	2.8125	2.5662	2.7740	2.7647	3.4090
GRUPO DICLOFENACO	MEDIA	3.3849	3.3498	3.4691	4.1988	3.7731
	DESV. EST.	0.2921	0.2779	0.2486	0.4039	0.4664
	ERR. EST.	0.0494	0.0463	0.0414	0.0673	0.0777
	TAMAÑO	35	36	36	36	36
	MÁXIMO	4.2090	3.8676	4.1291	4.8432	4.6240
	MÍNIMO	2.9018	2.3861	3.0221	3.2974	2.8768
SIGNIFICACIÓN		0.048SIG.	0.2641	0.1223	0.008SIG.	0.006SIG.

También en este caso la diferencia fue significativa a las 24 horas en que la concentración fue mayor en el grupo de diclofenaco ($p < 0.01$) y a los 7 días en que se alcanzó un mayor pico en el grupo metilprednisolona ($p < 0.01$). Veamos la evolución de la concentración de IL-6 en los cinco momentos de la toma de muestras con la siguiente gráfica:



A lo largo de los cinco momentos de toma de muestras el comportamiento en el grupo de metilprednisolona fue el siguiente:

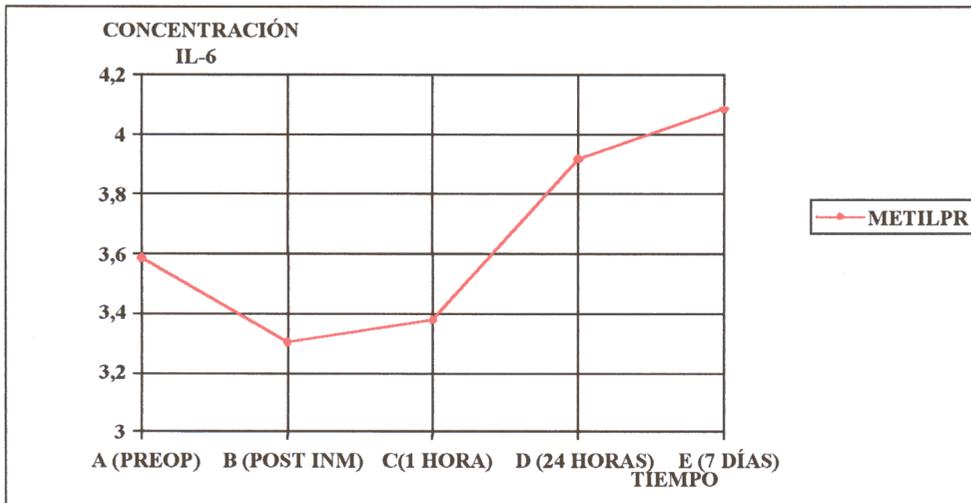
METILPRED.	CONC. A	CONC. B	CONC. C	CONC. D	CONC. E	SIGNIF.
	3.58843	3.30416	3.37870	3.91716	4.08512	0

La diferencia entre estas cantidades fue significativa.

Así quedó representada la tabla de comparaciones múltiples:

NIVELES DE COMPARACIÓN	LÍMITE INFERIOR	DIFERENCIA MEDIA	LÍMITE SUPERIOR
A vs B (NO SIG.)	-0.0479	0.2843	0.6164
A vs C (NO SIG.)	-0.1224	0.2097	0.5419
A vs D (SIG.)	-0.6609	-0.3287	0.0034
A vs E (SIG.)	-0.8288	-0.4967	-0.1645
B vs C (NO SIG.)	-0.4067	-0.0745	0.2576
B vs D (SIG.)	-0.9451	-0.6130	-0.2808
B vs E (SIG.)	-1.1131	-0.7810	-0.4488
C vs D (SIG.)	-0.8706	-0.5385	-0.2063
C vs E (SIG.)	-1.0386	-0.7064	-0.3743
D vs E (NO SIG.)	-0.5001	-0.1680	0.1642

El comportamiento es absolutamente idéntico que en el caso de la cantidad de IL-6, por lo que sobran en este caso las explicaciones. La gráfica es por tanto también muy parecida:

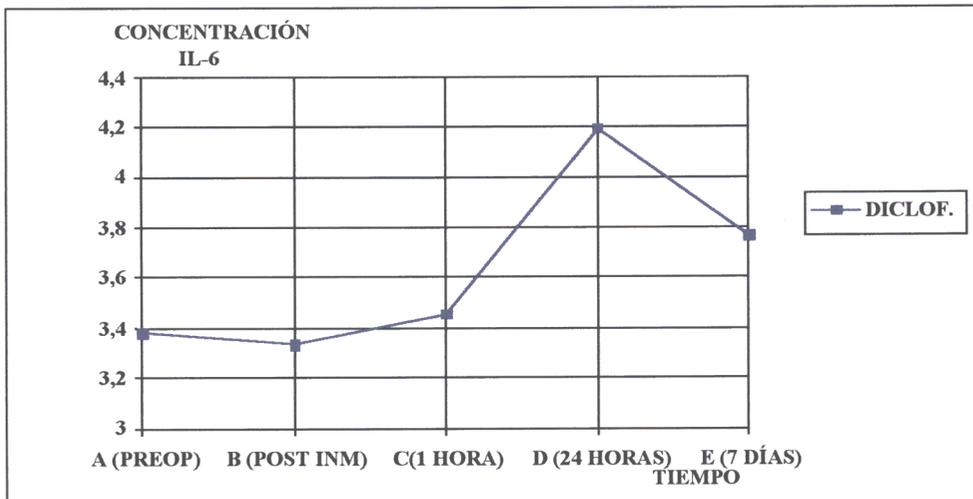


El grupo que tomó AINE tuvo las siguientes concentraciones de IL-6:

DICLOFENACO	CONC. A	CONC. B	CONC. C	CONC. D	CONC. E	SIGNIF.
	3.38491	3.33497	3.45748	4.19760	3.76859	0

La diferencia entre estas cantidades fue significativa, veamos ahora cómo fueron las diferencias tomando estas cantidades dos a dos:

NIVELES DE COMPARACIÓN	LÍMITE INFERIOR	DIFERENCIA MEDIA	LÍMITE SUPERIOR
A vs B (NO SIG.)	-0.1769	0.0499	0.2768
A vs C (NO SIG.)	-0.2994	-0.0726	0.1543
A vs D (SIG.)	-1.0396	-0.8127	-0.5858
A vs E (SIG.)	-0.6105	-0.3837	-0.1568
B vs C (NO SIG.)	-0.3494	-0.1225	0.1044
B vs D (SIG.)	-1.0895	-0.8626	-0.6358
B vs E (SIG.)	-0.6605	-0.4336	-0.2068
C vs D (SIG.)	-0.9670	-0.7401	-0.5133
C vs E (SIG.)	-0.5380	-0.3111	-0.0842
D vs E (SIG.)	0.2022	0.4290	0.6559

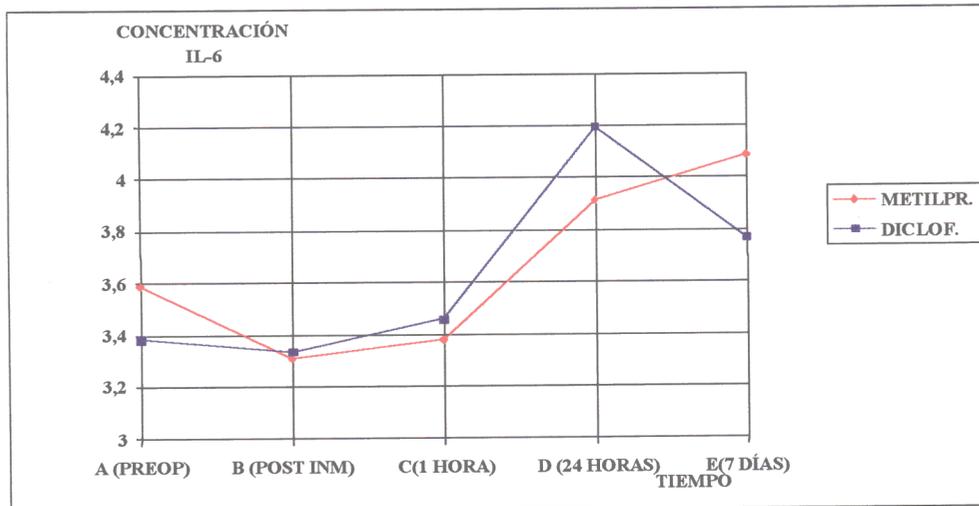


También en este grupo el nivel de significación fue el mismo que en el caso de las cantidades de IL-6, por los mismos motivos. La gráfica es por ello similar.

También en este caso realizamos el análisis de varianza de medidas repetidas, obteniendo resultados muy parecidos a la cantidad de IL-6.

GRUPO	METILPR.	3.65471					S	0.530
	DICLOF..	3.62871						
TIEMPO		A	B	C	D	E	S	0
		3.4866	3.3195	3.4180	4.0573	3.9268		
INTERACCIÓN		A	B	C	D	E	S	0.0001
	METILPR.	3.5884	3.3041	3.3787	3.9171	4.0851		
	DICLOF.	3.3849	3.3349	3.4574	4.1976	3.7685		

Estos datos los hemos representado de forma esquemática en la siguiente gráfica:

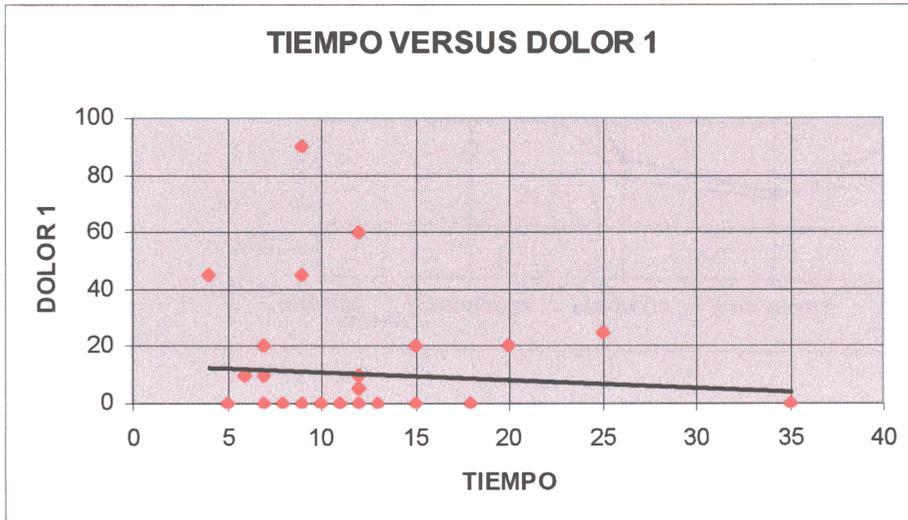


Ya que la concentración de IL-6 está directamente relacionada con la cantidad, era de esperar que los comportamientos fueran parecidos no habiendo diferencias significativas entre grupos y sí en el efecto tiempo y en el efecto interacción.

En todo acto quirúrgico se concede mucha importancia al tiempo de intervención, por ello decidimos ver la influencia de esta variable tiempo con respecto al dolor, a la inflamación (o aumento de las medidas faciales preoperatorias del paciente), al trismo y a la cantidad y concentración de IL-6.

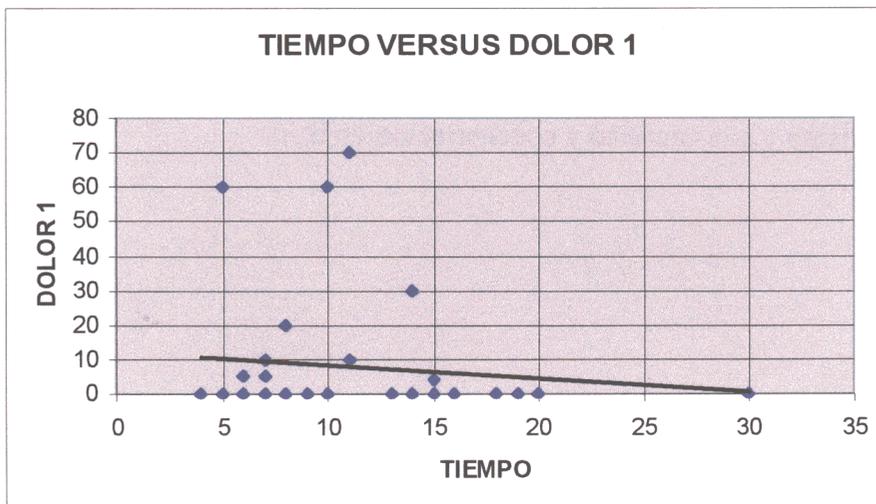
VARIACIÓN DEL DOLOR UNA HORA DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN
CON RESPECTO AL TIEMPO.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=36; $r=-0.077$; $p=0.657$

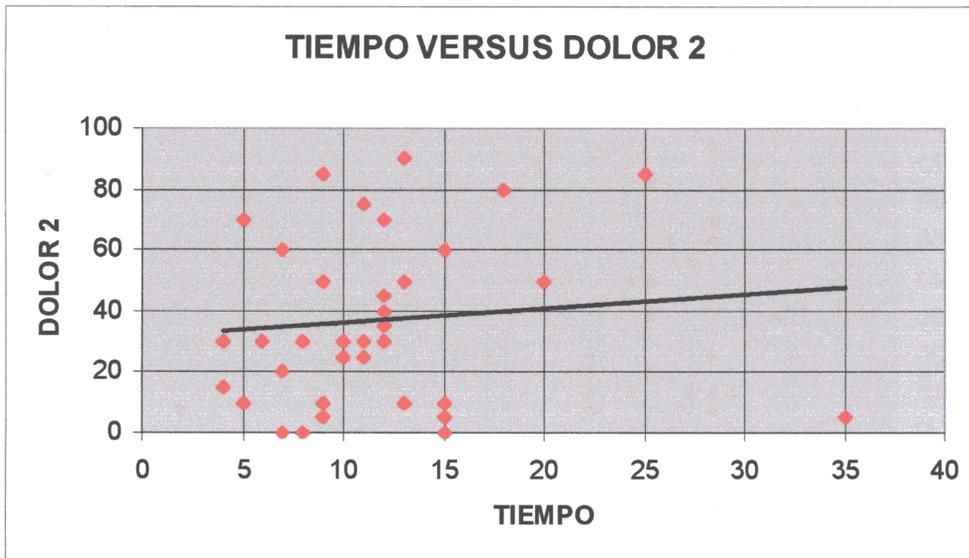
GRUPO DICLOFENACO



N=36; $r=-0.122$; $p=0.478$

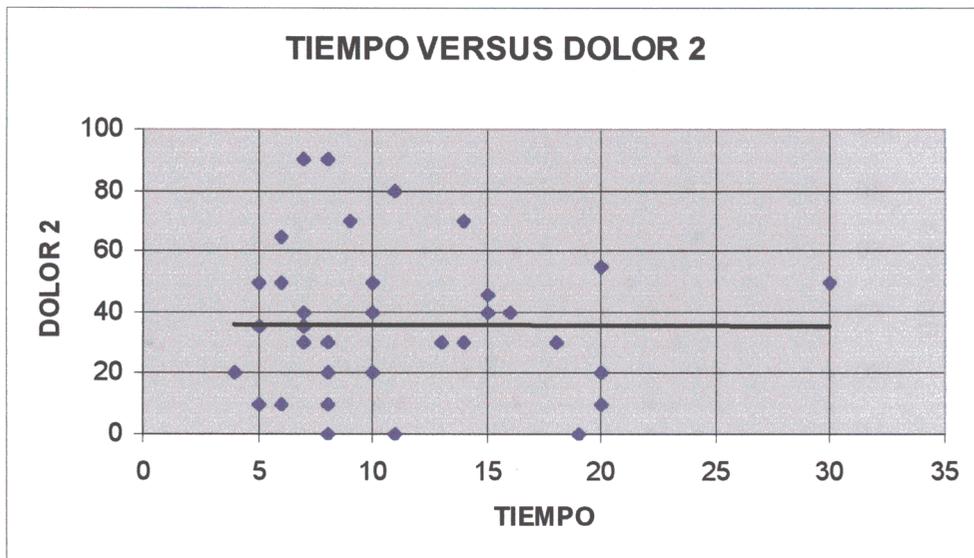
Como se puede observar en ninguno de los dos grupos la correlación es significativa, incluso en algunos casos a mayor tiempo de intervención menor dolor.

VARIACIÓN DEL DOLOR A LAS 8 HORAS CON RELACIÓN AL TIEMPO
GRUPO METILPREDNISOLONA



N=37; $r=0.096$; $p=0.573$

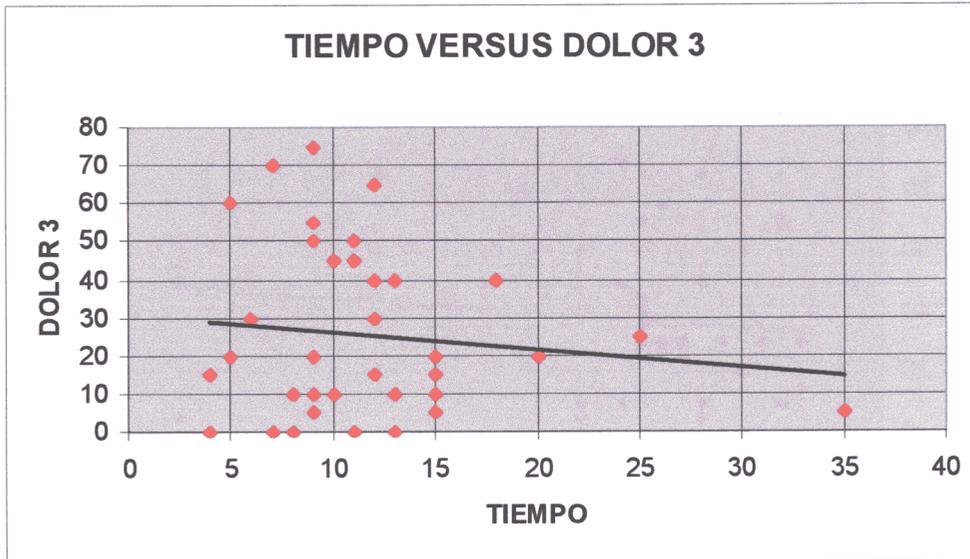
GRUPO DICLOFENACO



N=36; $r=-0.006$; $p=0.972$

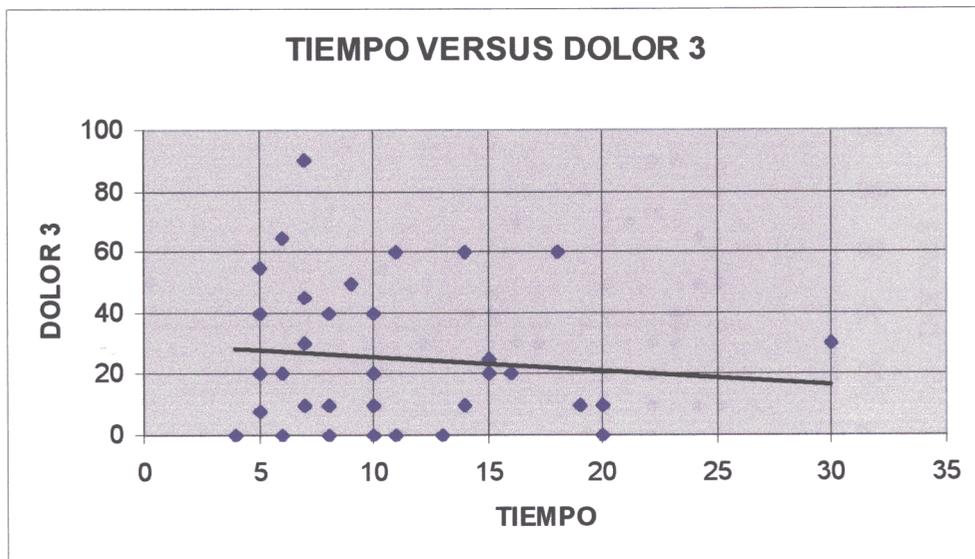
Tampoco en este caso la relación fue significativa en ninguno de los dos grupos

VARIACIÓN DEL DOLOR A LAS 24 HORAS CON RELACIÓN AL TIEMPO.
GRUPO METILPREDNISOLONA



N=37; $r=-0.123$; $p=0.469$

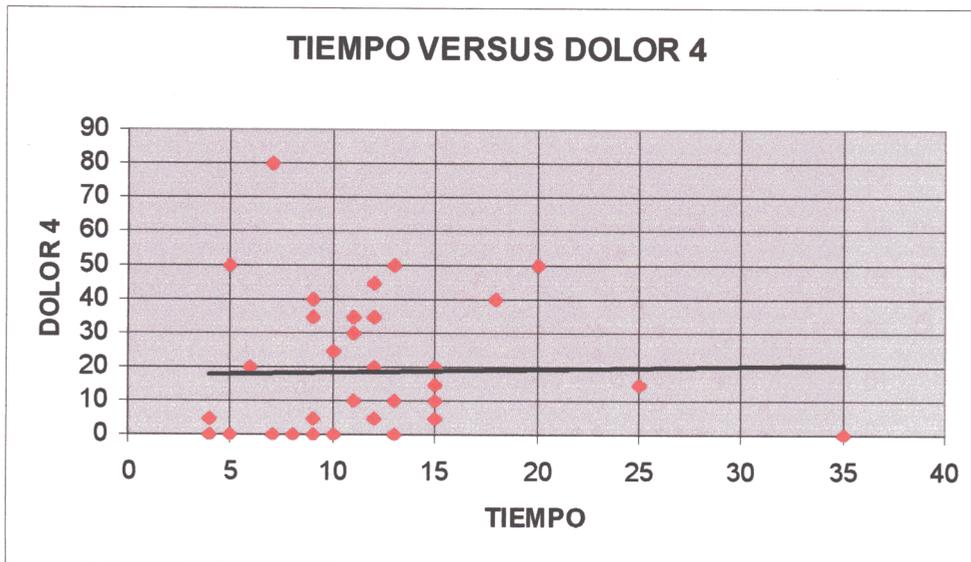
GRUPO DICLOFENACO



N=36; $r=-0.112$; $p=0.514$

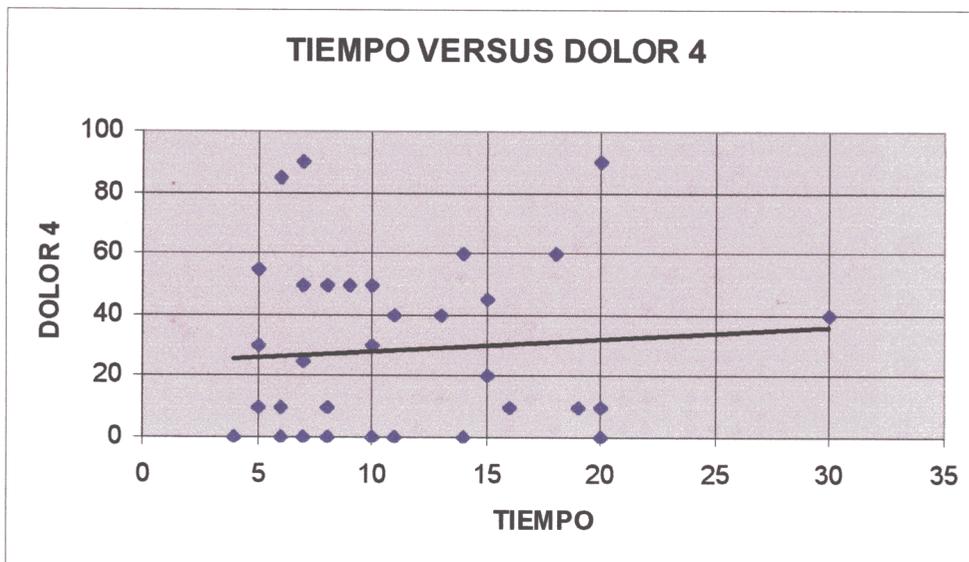
En este caso la relación tampoco fue significativa, incluso se puede observar en las gráficas de dispersión que a mayor tiempo de intervención menor dolor.

VARIACIÓN DEL DOLOR A LAS 48 HORAS CON RESPECTO AL TIEMPO
GRUPO METILPREDNISOLONA

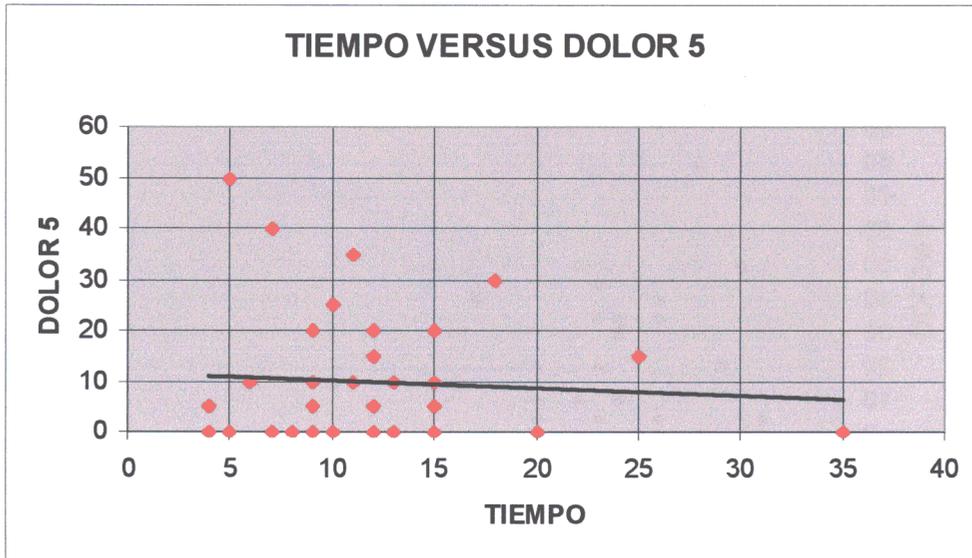


N=37; r=0.025; p=0.885

GRUPO DICLOFENACO

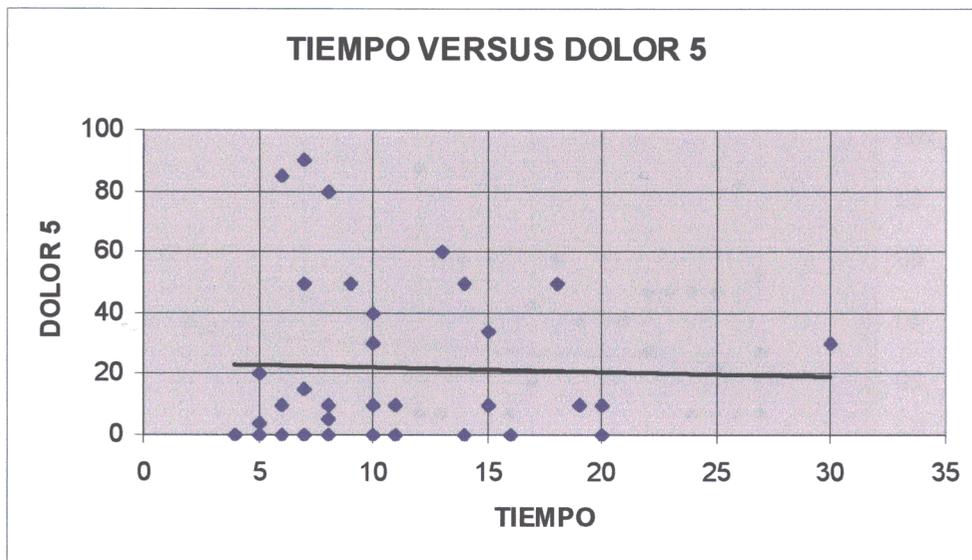


VARIACIÓN DEL DOLOR A LAS 72 HORAS CON RESPECTO AL TIEMPO.
GRUPO METILPREDNISOLONA



N=36; $r=-0.072$; $p=0.670$

GRUPO DICLOFENACO

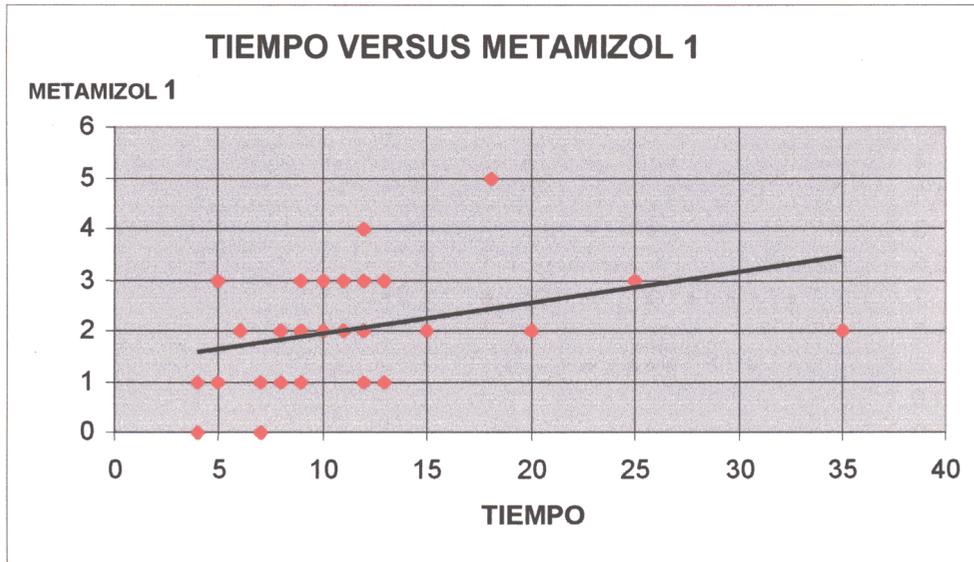


N=36; $r=-0.033$; $p=0.849$

No hubo correlación, tampoco en este caso entre el tiempo que duró la intervención y el dolor postoperatorio.

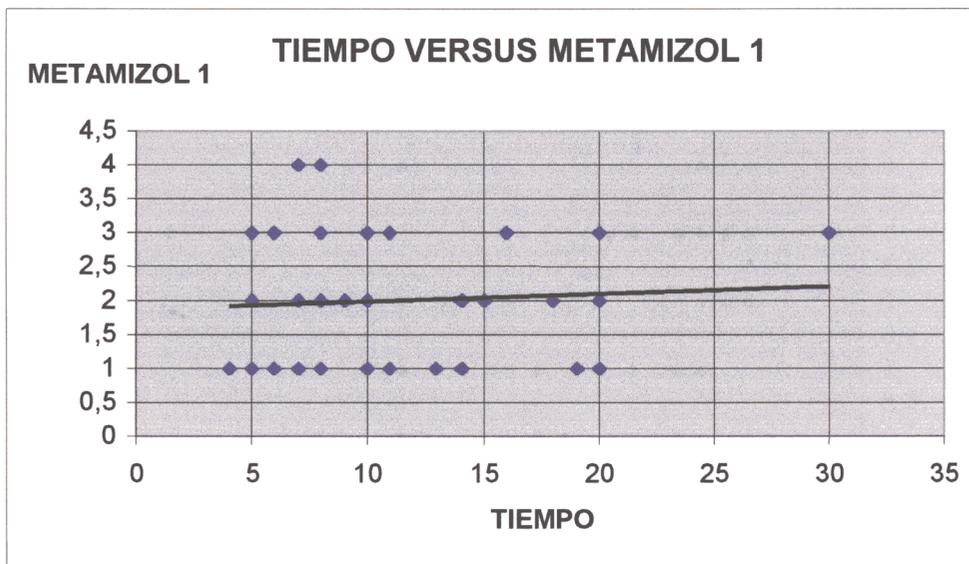
NÚMERO DE ANALGÉSICOS DE RESCATE CONSUMIDOS EN EL PRIMER DÍA POSTOPERATORIO CON RESPECTO AL TIEMPO.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=37; r=0.337; p=0.042. SIGNIFICATIVO

GRUPO DICLOFENACO

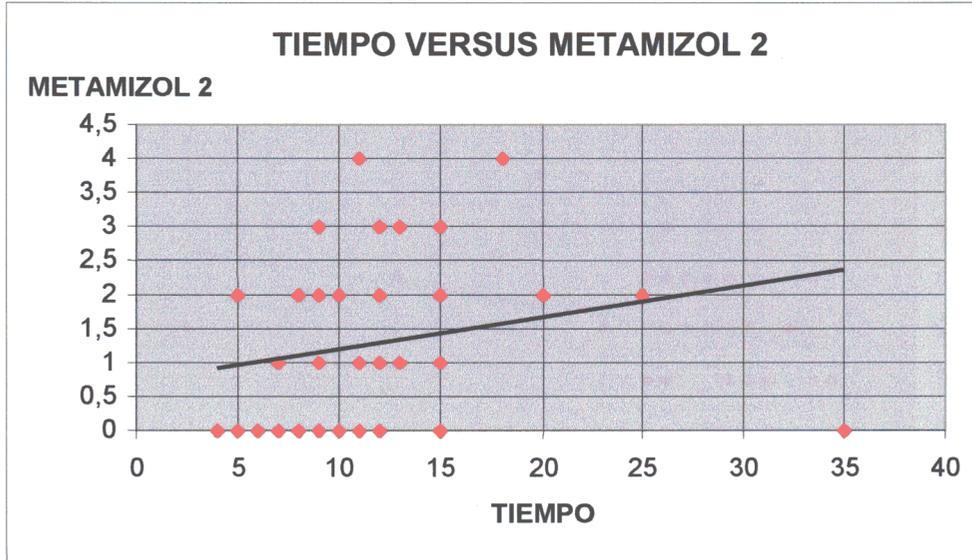


N=36; r=0.069; p=0.689

Se puede afirmar que los pacientes del grupo de metilprednisolona necesitaron más analgésicos de rescate durante el primer día a medida que la intervención fue más larga.

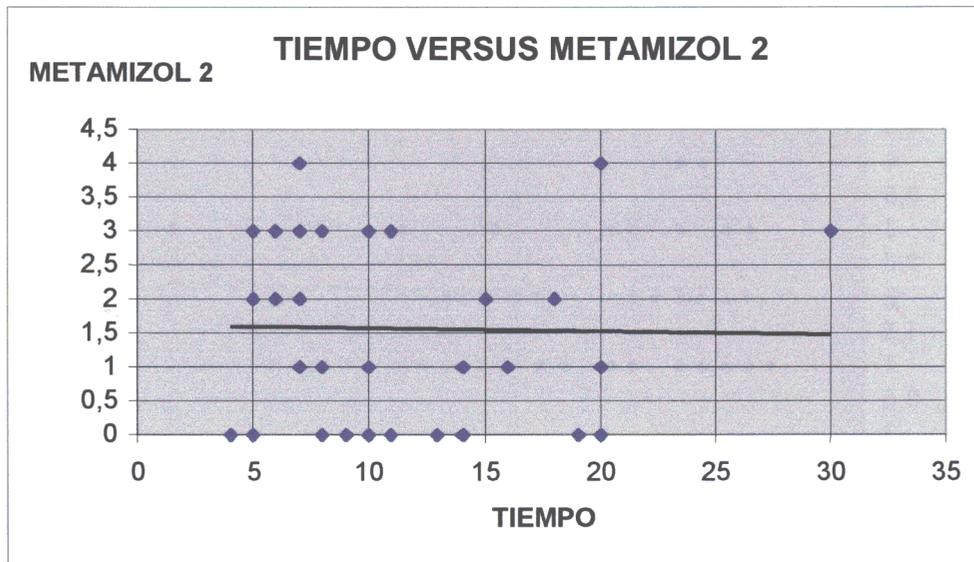
NÚMERO DE ANALGÉSICOS DE RESCATE CONSUMIDOS EN EL SEGUNDO DÍA POSTOPERATORIO CON RESPECTO AL TIEMPO.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=37; r=0.216; p=0.199

GRUPO DICLOFENACO

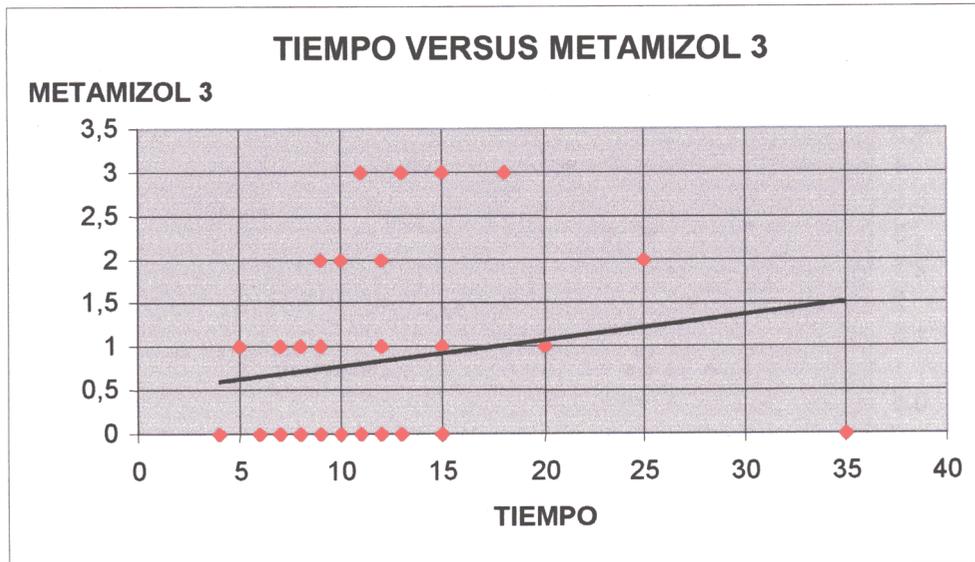


N=36; r=-0.017; p=0.921

La relación no fue significativa en ninguno de los dos grupos.

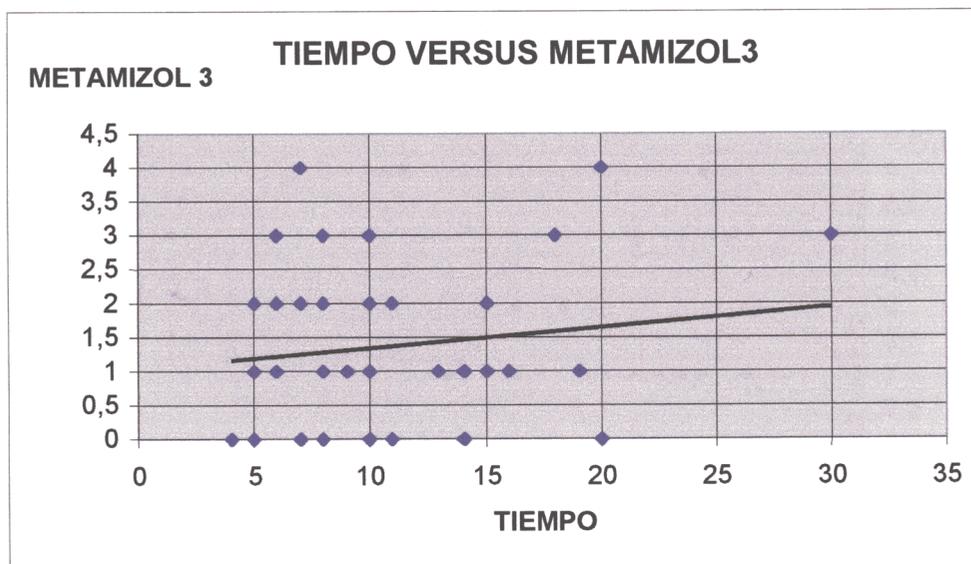
NÚMERO DE ANALGÉSICOS DE RESCATE CONSUMIDOS EN EL TERCER DÍA POSTOPERATORIO CON RESPECTO AL TIEMPO.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=37; r=0.172; p=0.310

GRUPO DICLOFENACO

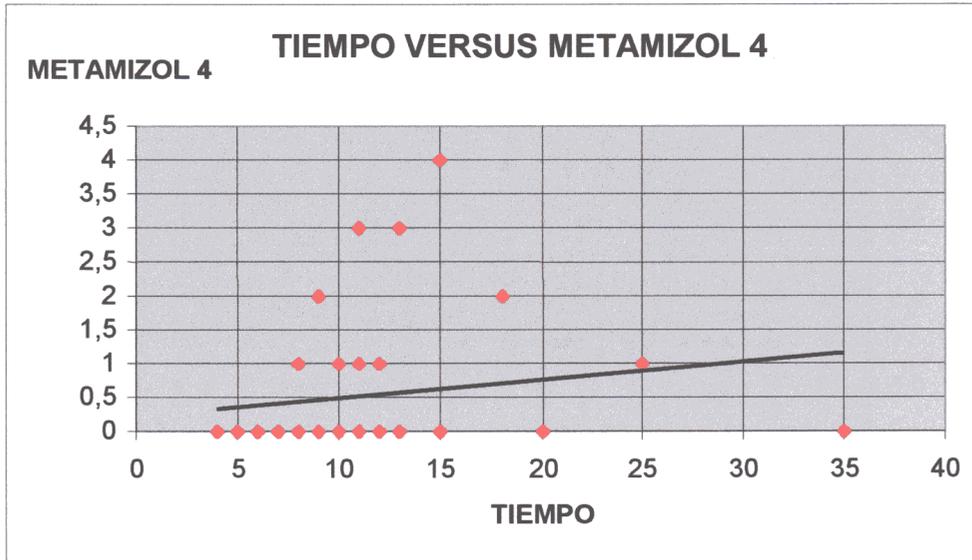


N=36; r=0.142; p=0.408

Aunque la línea de regresión es positiva (a mayor tiempo de intervención más analgésicos) la correlación está lejos de ser significativa en ambos grupos.

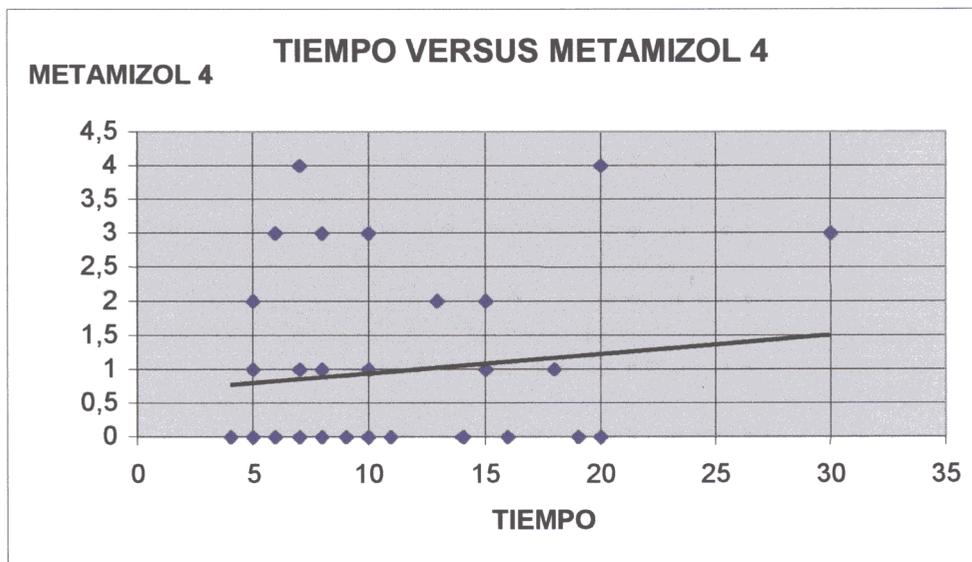
NÚMERO DE ANALGÉSICOS DE RESCATE CONSUMIDOS EN EL CUARTO DÍA POSTOPERATORIO CON RESPECTO AL TIEMPO.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=37; $r=0.156$; $p=0.357$

GRUPO DICLOFENACO

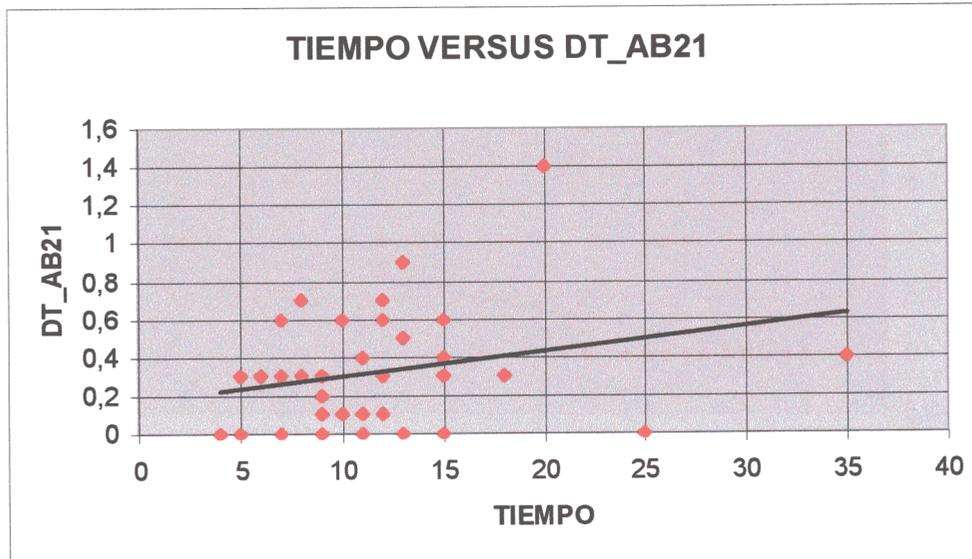


N=36; $r=0.123$; $p=0.475$

Ocurre lo mismo que en el tercer día (no significación)

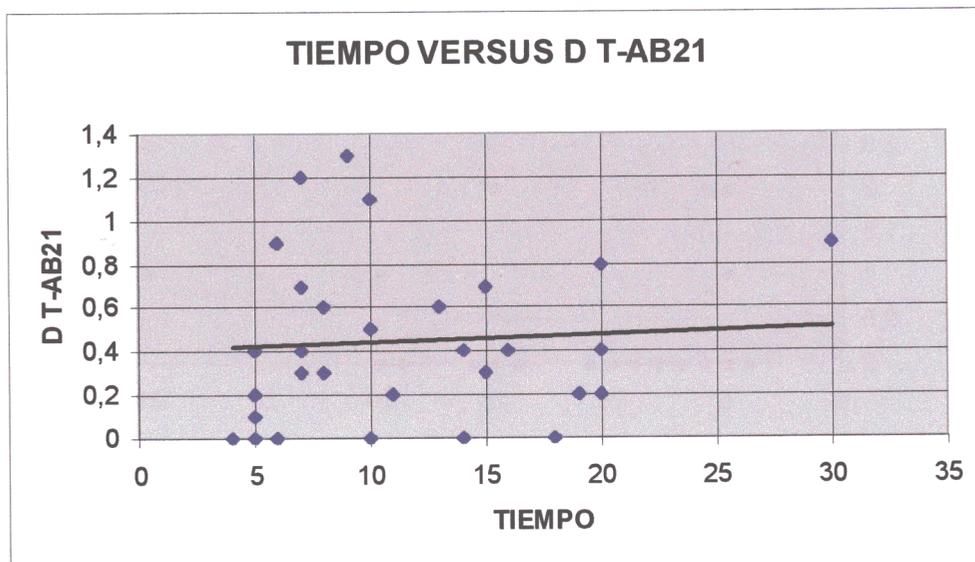
AUMENTO DE LA DISTANCIA TRAGO-ÁNGULO DE LA BOCA CON RESPECTO AL TIEMPO A LAS 24 HORAS.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=37; $r=0.251$; $p=0.134$

GRUPO DICLOFENACO

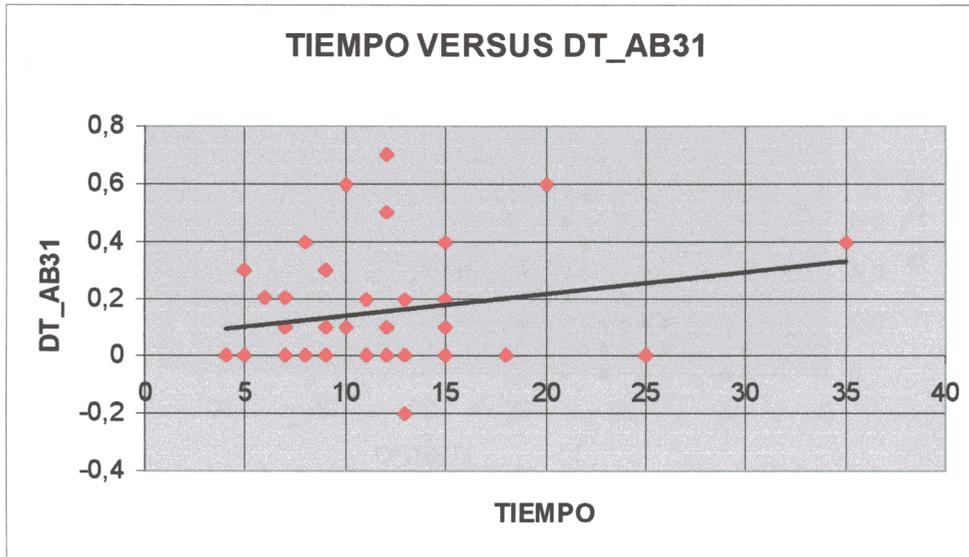


N=36; $r=0.058$; $p=0.739$

La correlación no es significativa en ninguno de los dos grupos. (2 1 hace referencia a la diferencia entre la DT-AB a las 24 horas y preoperatoria)

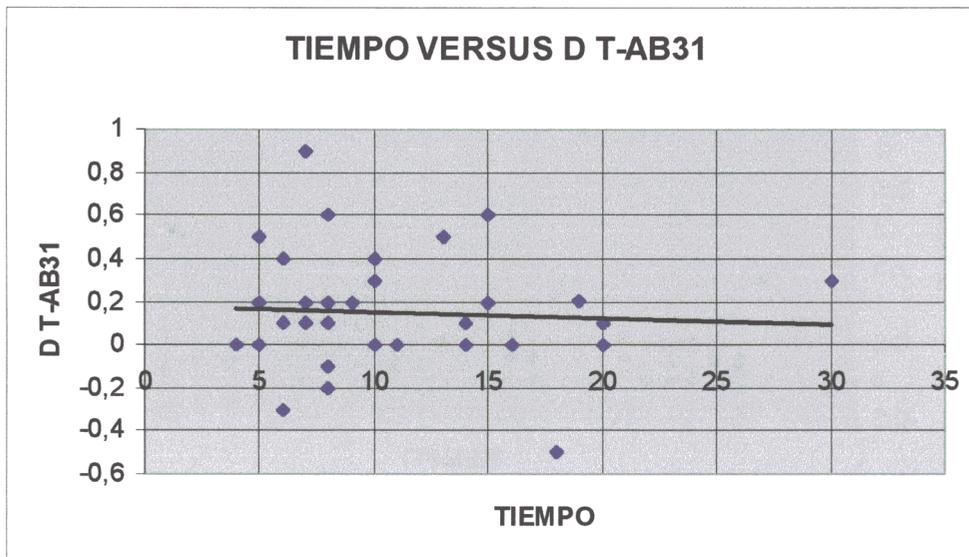
AUMENTO DE LA DISTANCIA TRAGO-ÁNGULO DE LA BOCA CON RESPECTO AL TIEMPO A LOS 7 DÍAS.

GRUPO METILPREDNISOLONA.



N=37; r=0.217; p=0.197

GRUPO DICLOFENACO

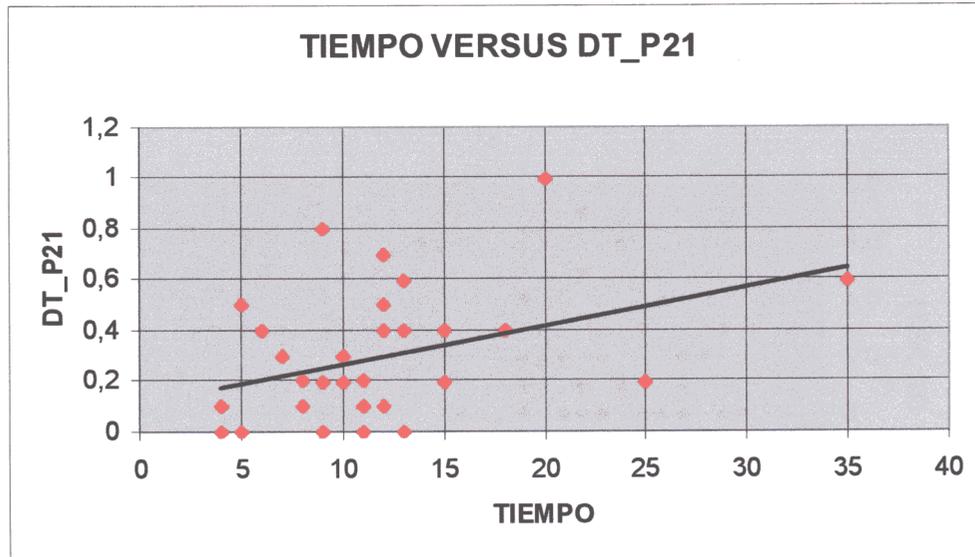


N=36; r=-0.064; p=0.710

Diferencias no significativas estadísticamente en ninguno de los dos grupos.

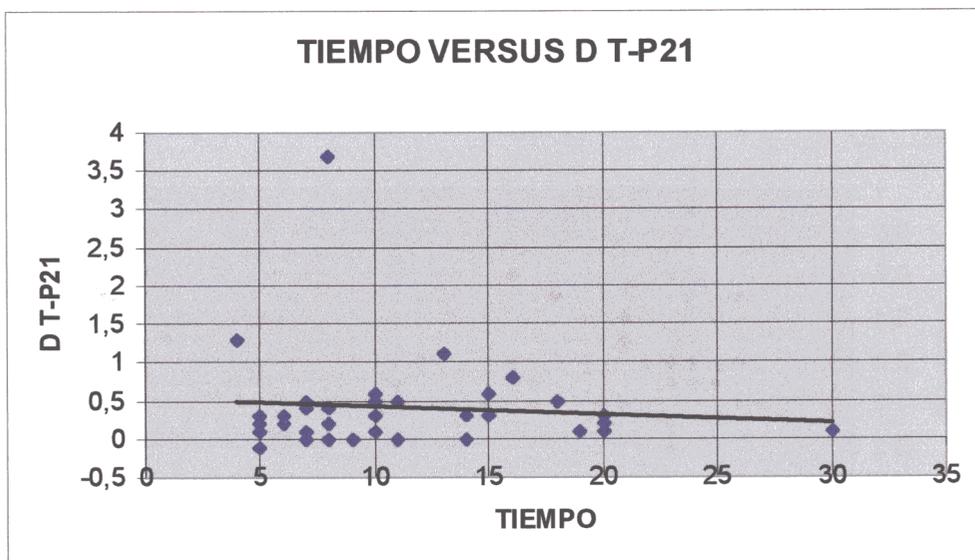
AUMENTO DE LA DISTANCIA TRAGO-POGONION CON RESPECTO AL TIEMPO A LAS 24 HORAS.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=37; $r=0.373$; $p=0.023$. SIGNIFICATIVO.

GRUPO DICLOFENACO

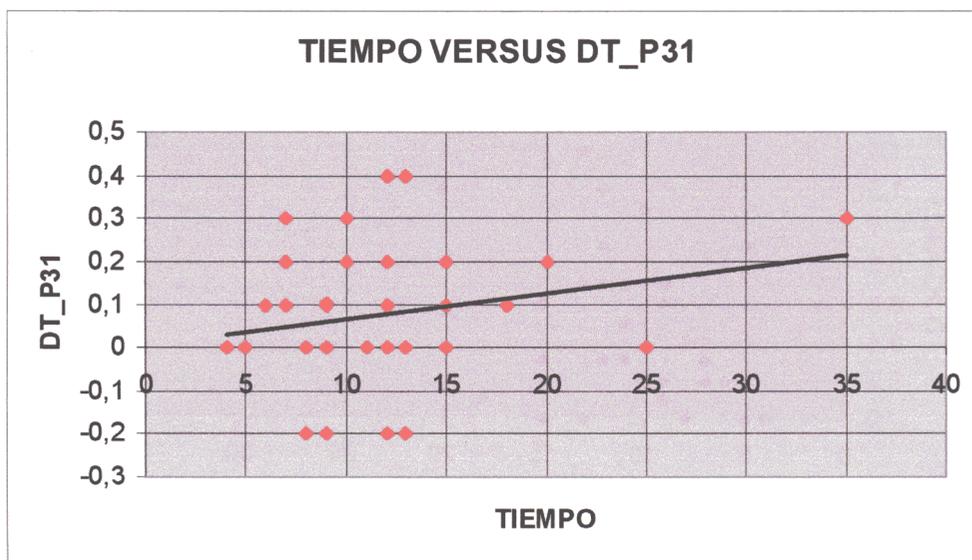


N=36; $r=-0.095$; $p=0.580$

En el grupo de metilprednisolona la correlación fue estadísticamente significativa, es decir, a mayor tiempo de intervención el aumento de la distancia trago-pogonion a las 24 horas fue también mayor.

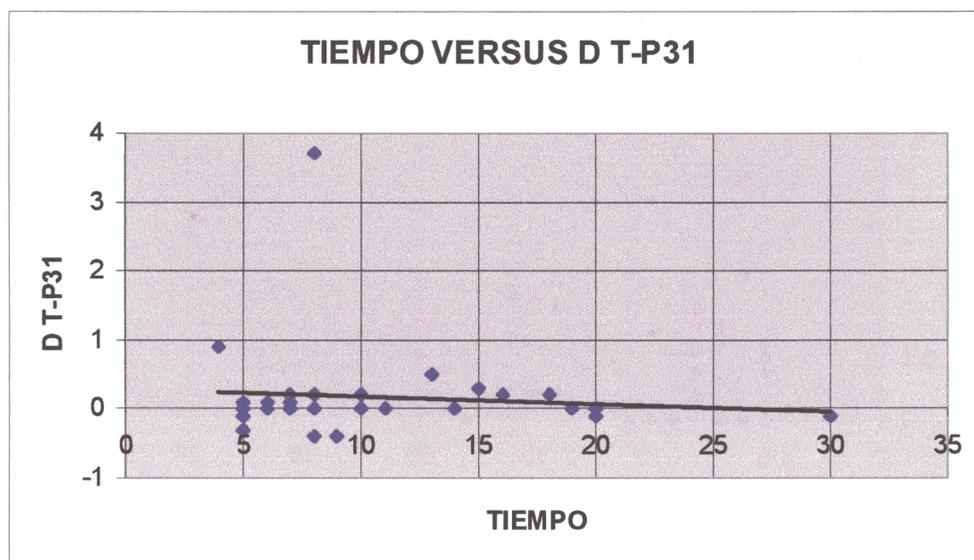
AUMENTO DE LA DISTANCIA TRAGO-POGONION CON RESPECTO AL TIEMPO A LOS 7 DÍAS.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=37; r=0.231; p=0.169

GRUPO DICLOFENACO

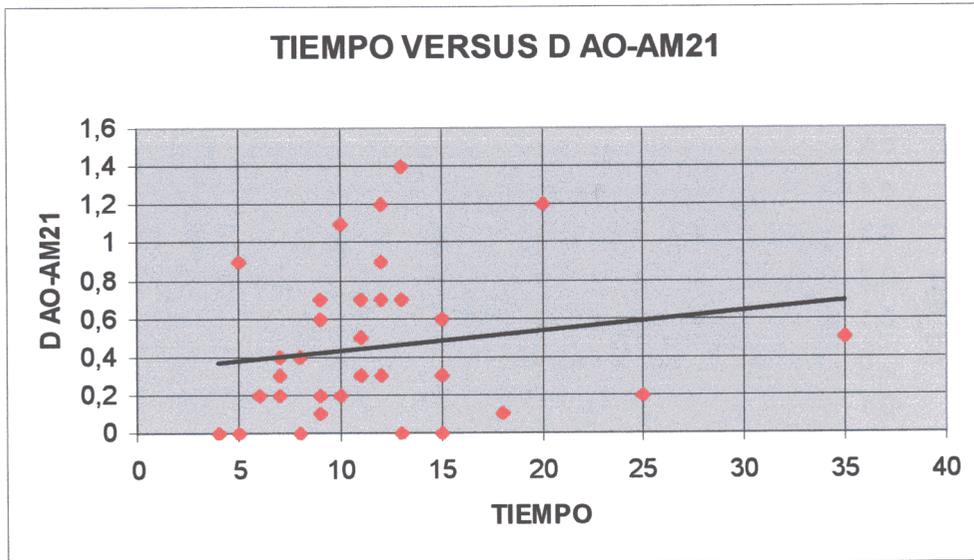


N=36; r=-0.101; p=0.557

A los 7 días la relación no fue significativa.

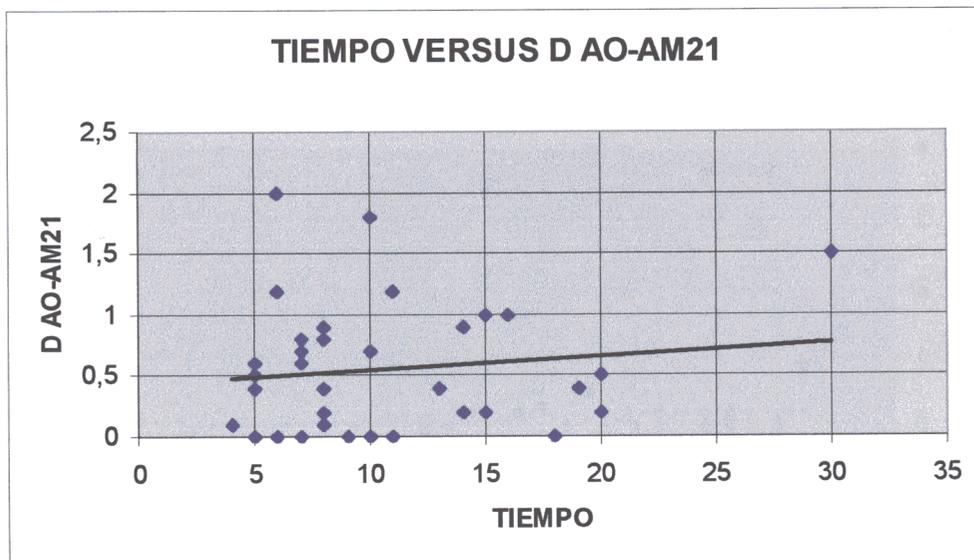
AUMENTO DE LA DISTANCIA ÁNGULO DEL OJO-ÁNGULO DE LA MANDÍBULA CON RESPECTO AL TIEMPO A LAS 24 HORAS.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=37; $r=0.163$; $p=0.334$

GRUPO DICLOFENACO

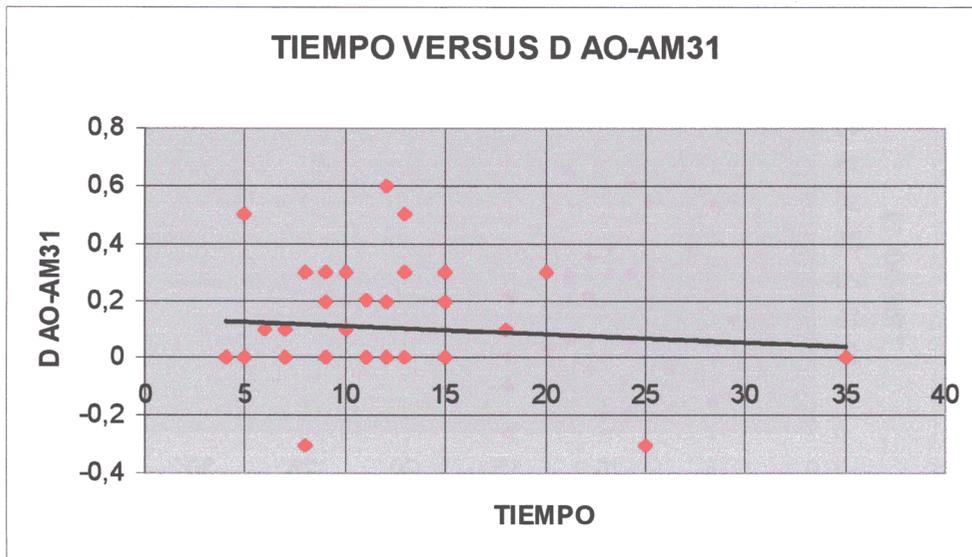


N=36; $r=0.123$; $p=0.474$

En ninguno de los dos grupos se observó una correlación significativa entre las dos variables.

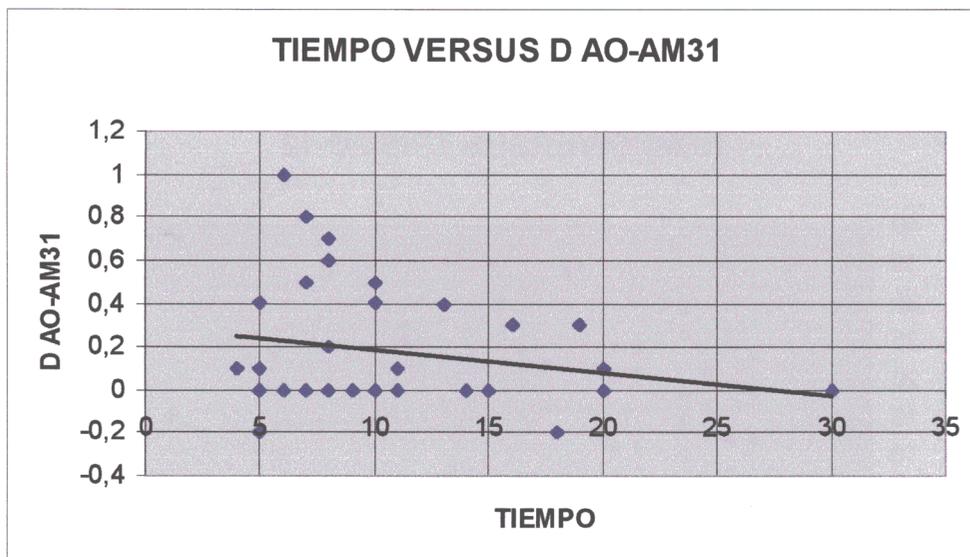
AUMENTO DE LA DISTANCIA ÁNGULO DEL OJO-ÁNGULO DE LA MANDÍBULA CON RESPECTO AL TIEMPO A LOS 7 DÍAS

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=37; $r=-0.088$; $p=0.603$

GRUPO DICLOFENACO

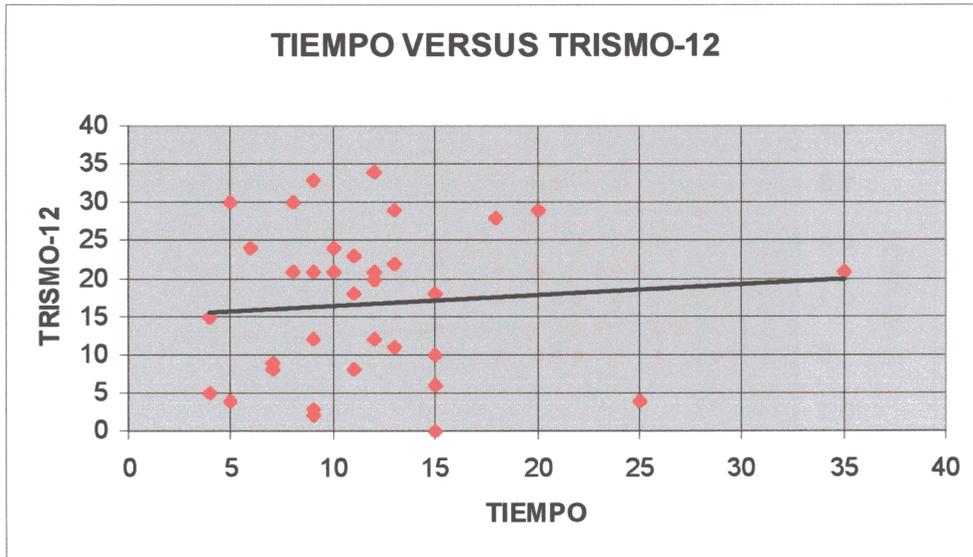


N=36; $r=-0.225$; $p=0.187$

A mayor tiempo de intervención menor inflamación a los 7 días, aunque esta relación no fue significativa.

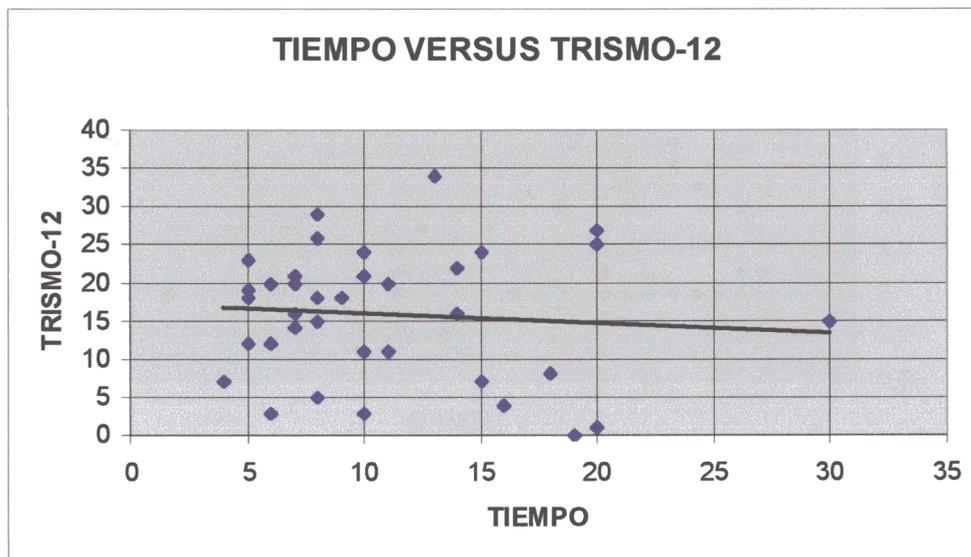
DISMINUCIÓN DE LA APERTURA BUCAL EN RELACIÓN AL TIEMPO DE INTERVENCIÓN A LAS 24 HORAS.

GRUPO METILPREDNISOLONA



No se observaron cambios significativos ($r=0.086$, $p=0.613$) entre el tiempo y el trismo a las 24 horas (que en la gráfica denominamos trismo 12 por ser la diferencia entre la apertura bucal preoperatoria y a las 24 horas)

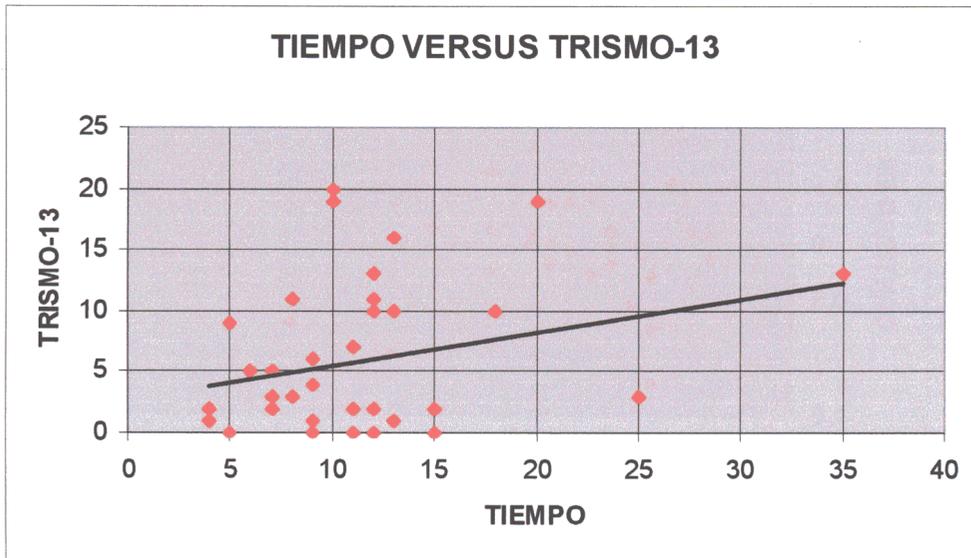
GRUPO DICLOFENACO



$N=36$; $R=-0.089$; $P=0.604$. Tampoco en este grupo la relación fue significativa.

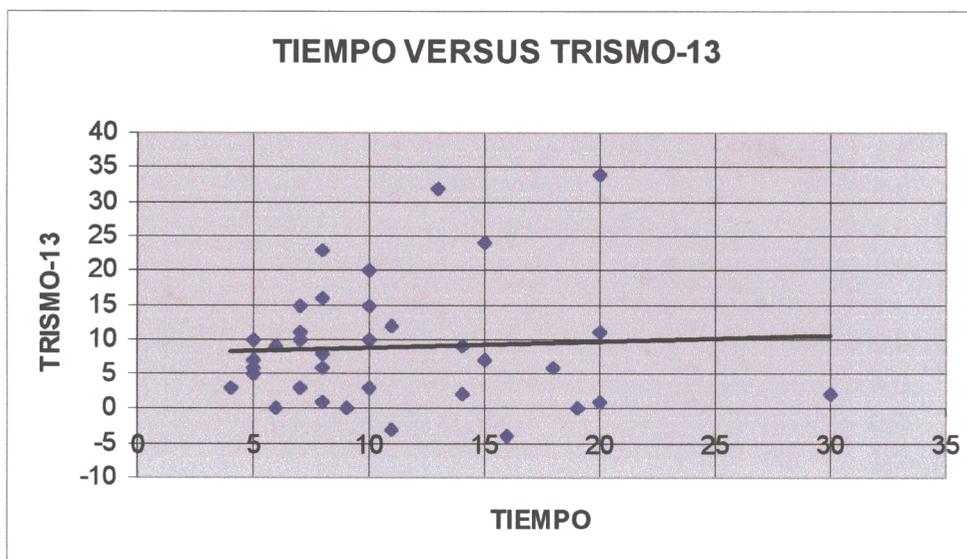
DISMINUCIÓN DE LA APERTURA BUCAL CON RESPECTO AL TIEMPO A LOS 7 DÍAS

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=37; $r=0.272$; $p=0.103$

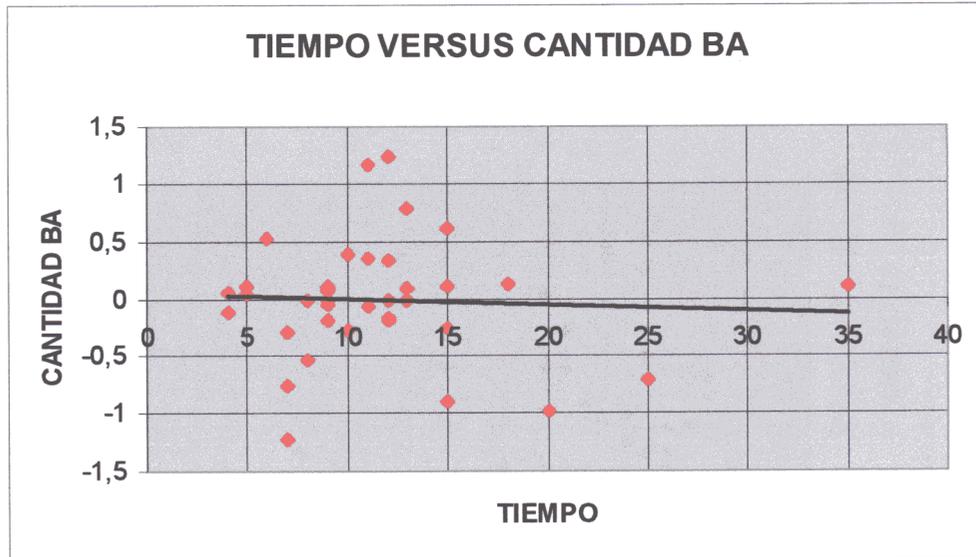
GRUPO DICLOFENACO



N=36; $r=0.056$; $p=0.744$

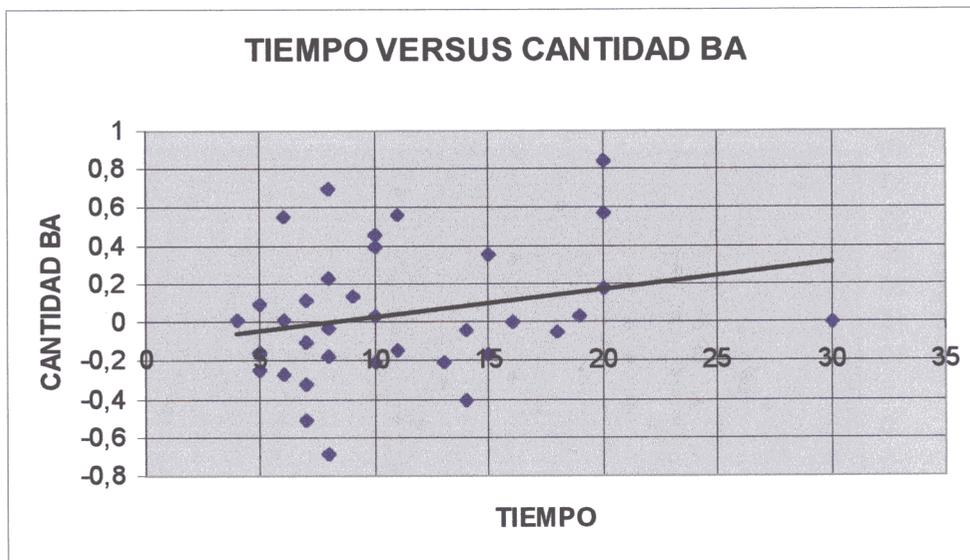
El tiempo de intervención parece no influir en el trismo a los 7 días de la intervención en ninguno de los dos grupos estudiados.

VARIACIÓN DE LA CANTIDAD DE IL-6 EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO CON RESPECTO AL TIEMPO
GRUPO METILPREDNISOLONA



N=35; $r=-0.060$; $p=0.730$

GRUPO DICLOFENACO

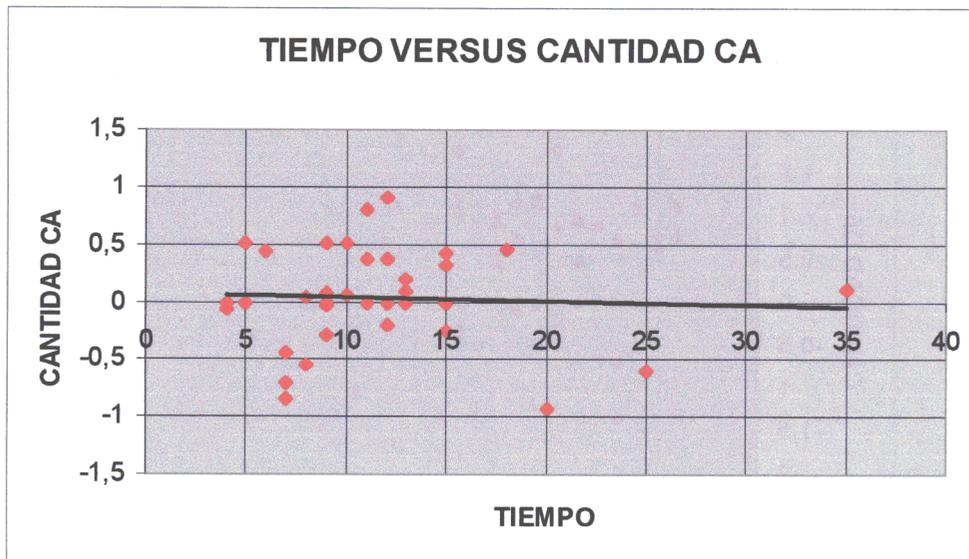


N=35; $r=0.247$; $p=0.153$

La cantidad de IL-6 inmediatamente finalizada la extracción no experimentó un aumento significativo en relación al tiempo que duró la intervención.

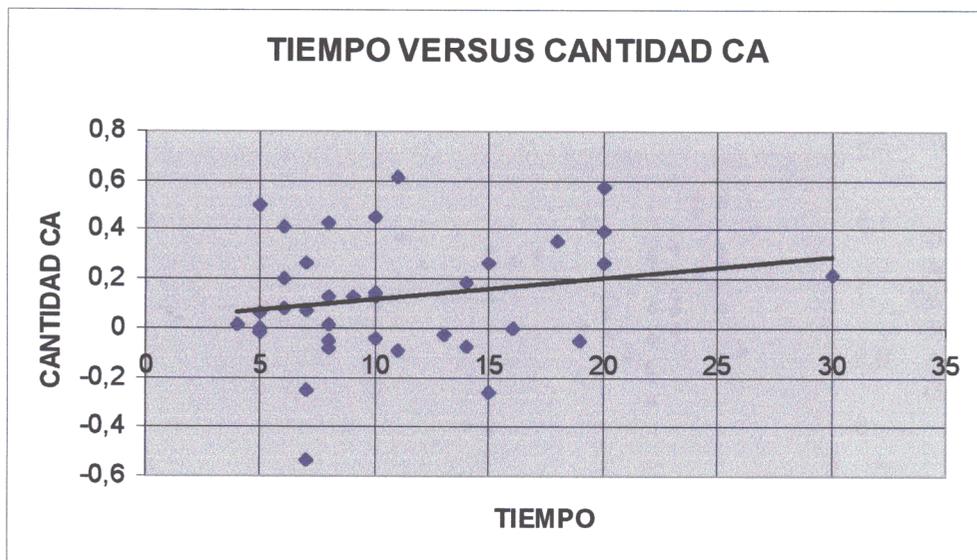
VARIACIÓN DE LA CANTIDAD DE IL-6 UNA HORA DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN CON RESPECTO AL TIEMPO.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=30; $r=-0.053$; $p=0.781$

GRUPO DICLOFENACO

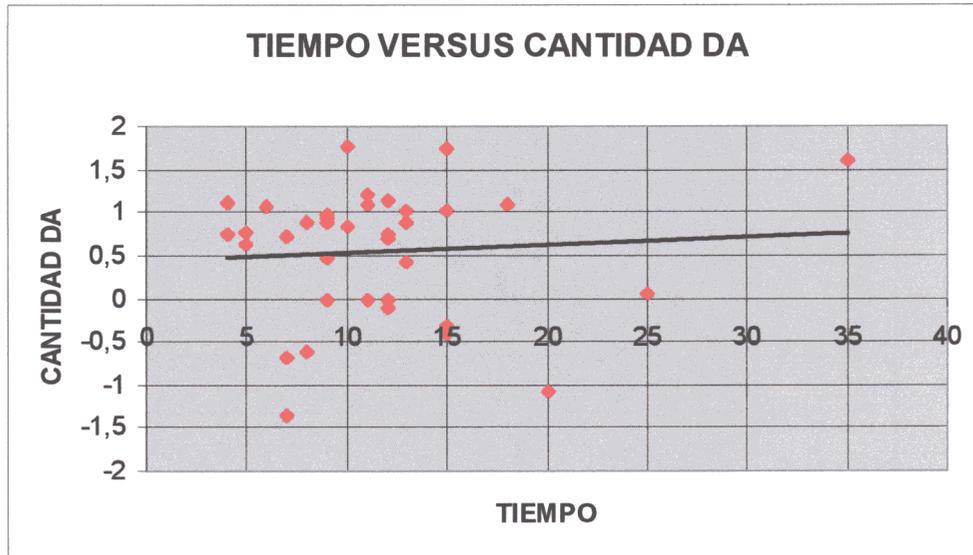


N=35; $r=0.226$; $p=0.192$

Tampoco en ninguno de los dos grupos la relación fue significativa.

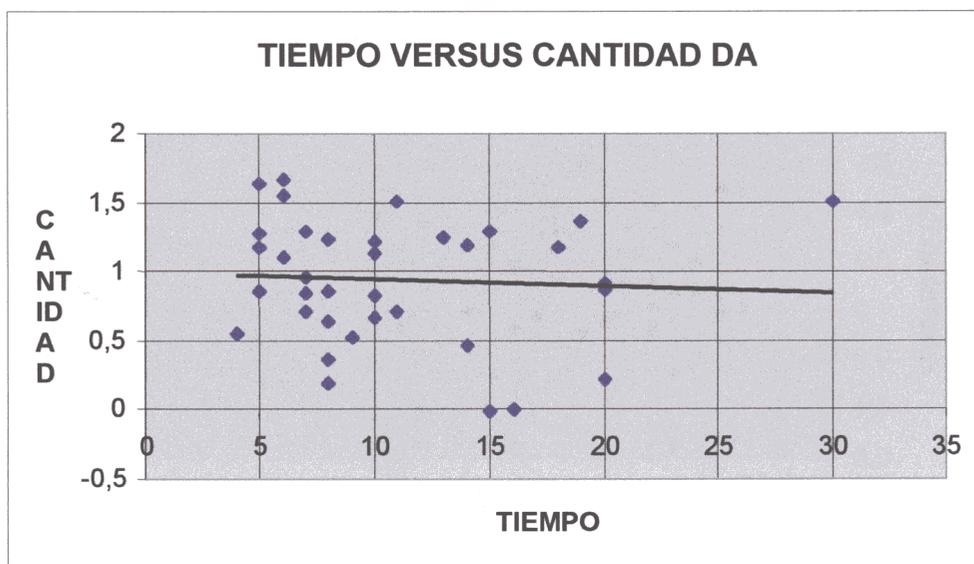
VARIACIÓN DE LA CANTIDAD DE IL-6 A LAS 24 HORAS CON RESPECTO AL TIEMPO.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=35; $r=0.064$; $p=0.715$

GRUPO DICLOFENACO

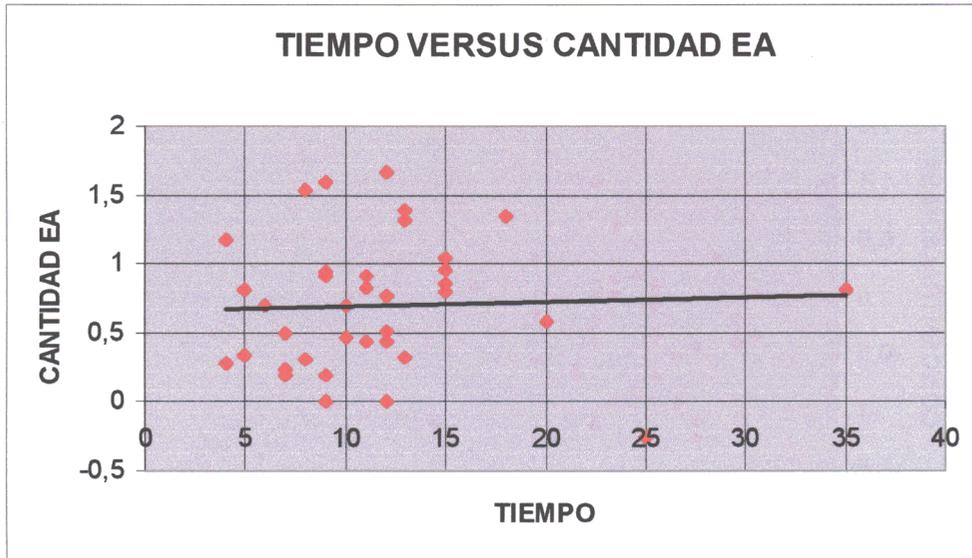


N=35; $r=-0.012$; $p=0.944$

El tiempo de intervención no parece influir en la cantidad de IL-6 a las 24 horas del postoperatorio.

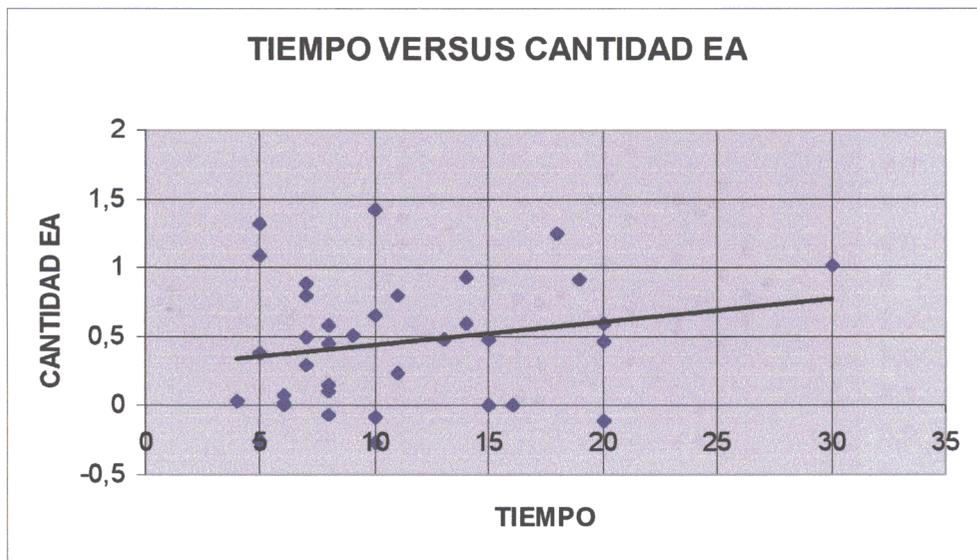
VARIACIÓN DE LA CANTIDAD DE IL-6 A LOS 7 DÍAS CON RESPECTO AL TIEMPO.

GRUPO METILPREDNISOLONA



$N=34$; $r=0.007$; $p=0.970$

GRUPO DICLOFENACO

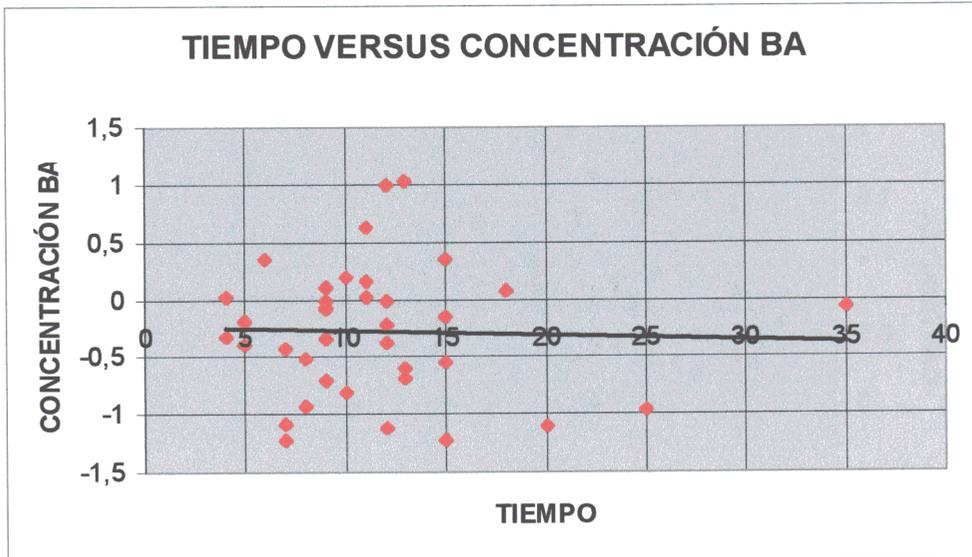


$N=35$; $r=0.242$; $p=0.162$

Tampoco a los 7 días hay relación entre las dos variables.

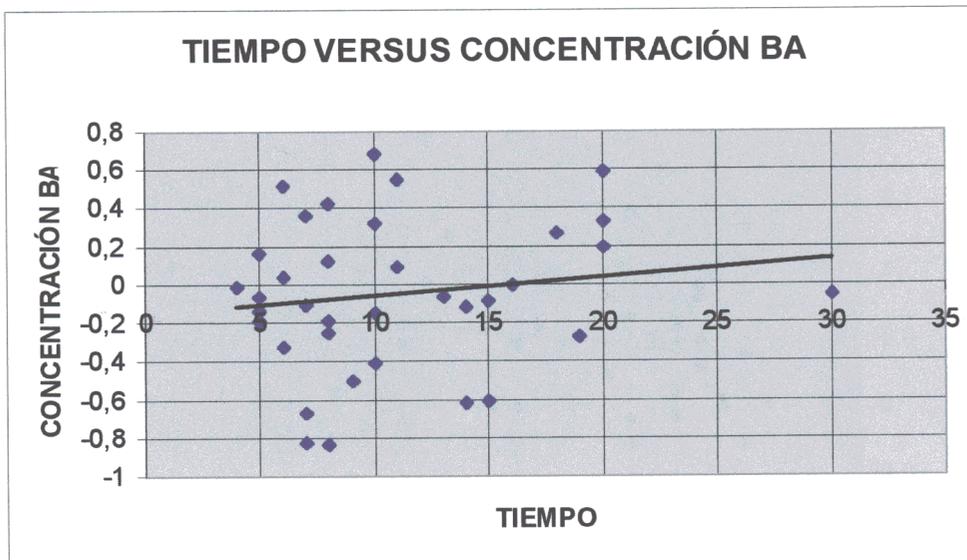
VARIACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE IL-6 EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO CON RESPECTO AL TIEMPO.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=35; $r=-0.037$; $p=0.832$

GRUPO DICLOFENACO

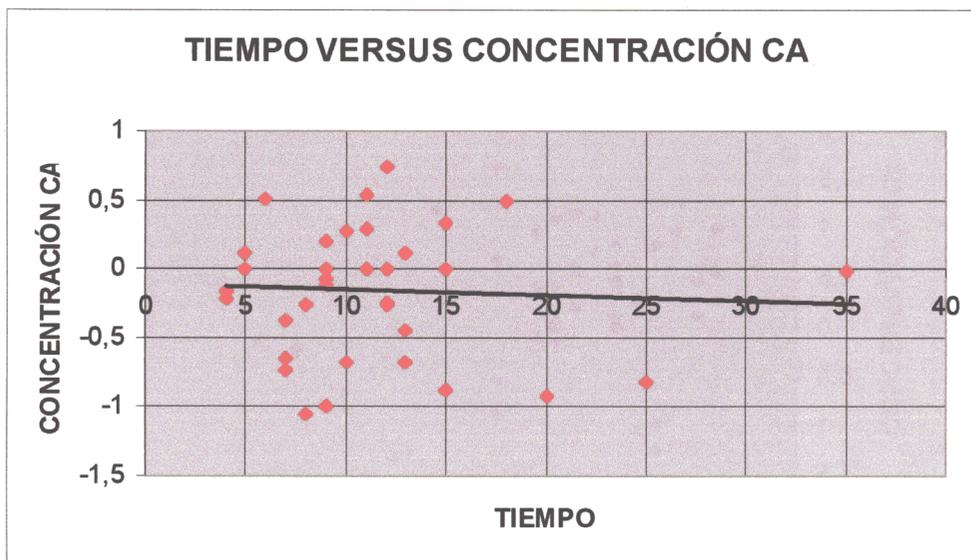


N=35; $r=0.143$; $p=0.412$

Relación no significativa en ambos grupos.

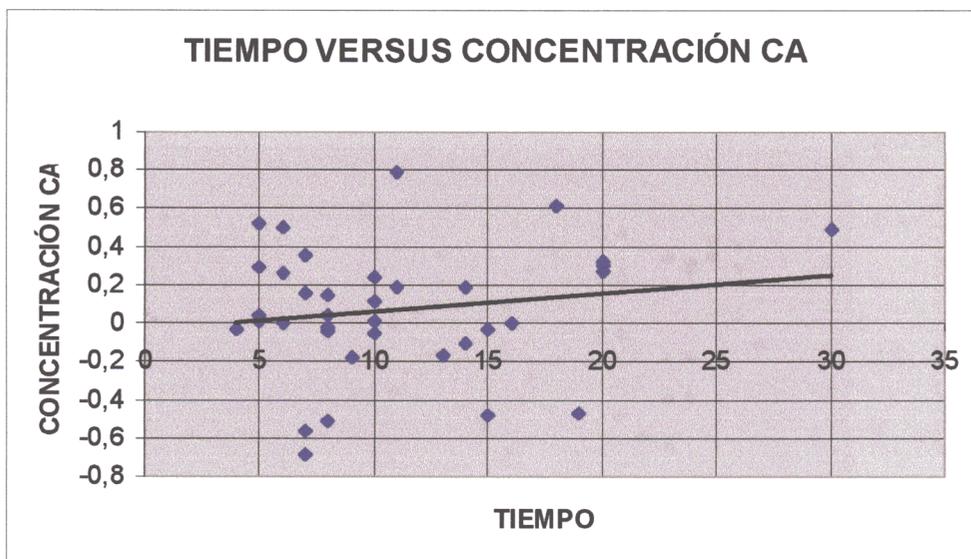
VARIACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE IL-6 UNA HORA DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN CON RESPECTO AL TIEMPO.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=30; $r=-0.039$; $p=0.837$

GRUPO DICLOFENACO

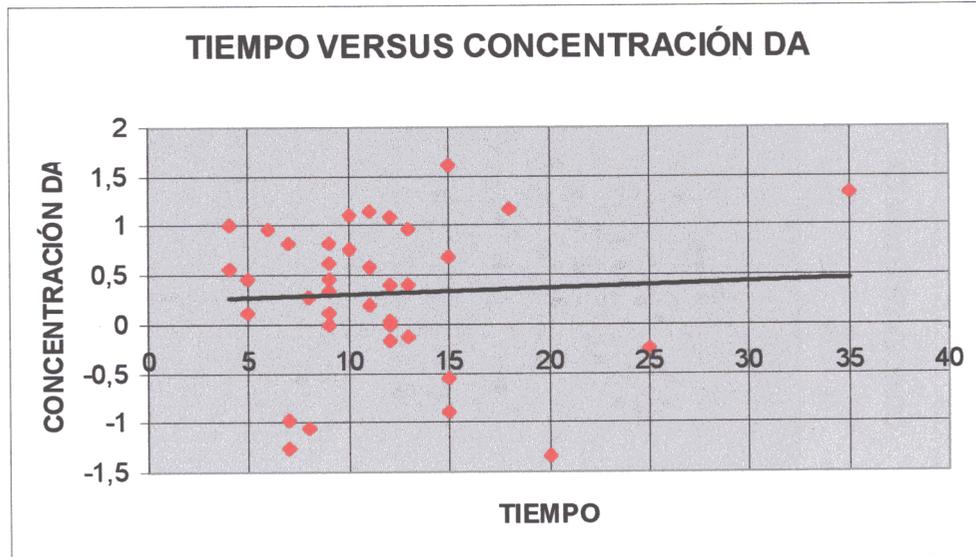


N=35; $r=0.137$; $p=0.321$

Como puede observarse no hay significación estadística.

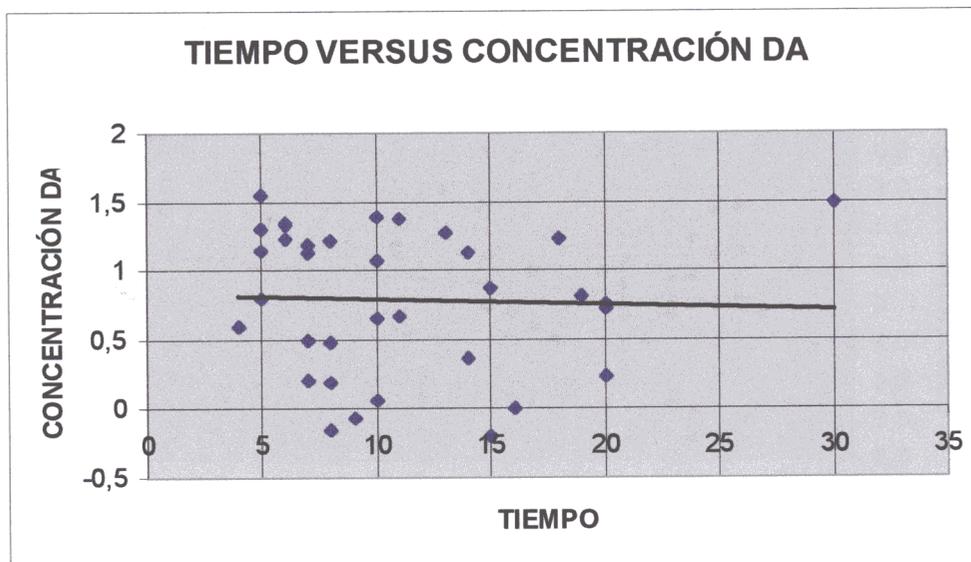
VARIACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE IL-6 A LAS 24 HORAS CON RESPECTO AL TIEMPO.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=35; $r=0.050$; $p=0.777$

GRUPO DICLOFENACO

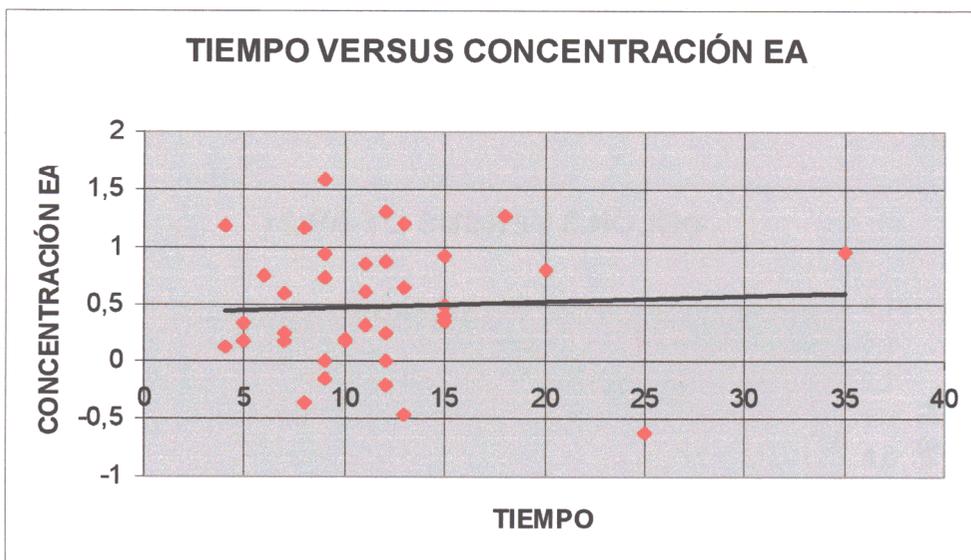


N=35; $r=-0.010$; $p=0.956$

Tampoco en las muestras tomadas a las 24 horas la correlación es significativa.

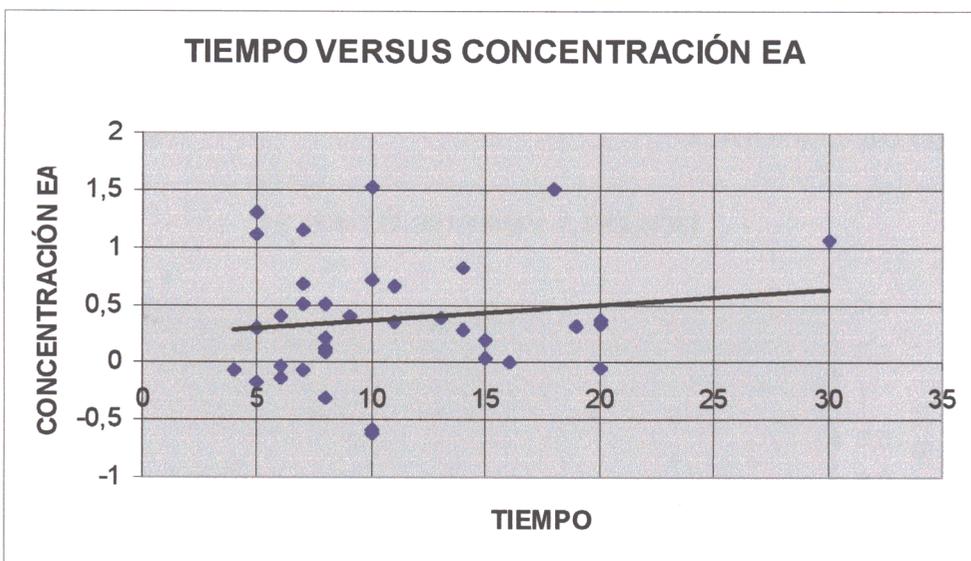
VARIACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE IL-6 A LOS 7 DÍAS CON RESPECTO AL TIEMPO.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=34; $r=0.036$; $p=0.839$

GRUPO DICLOFENACO



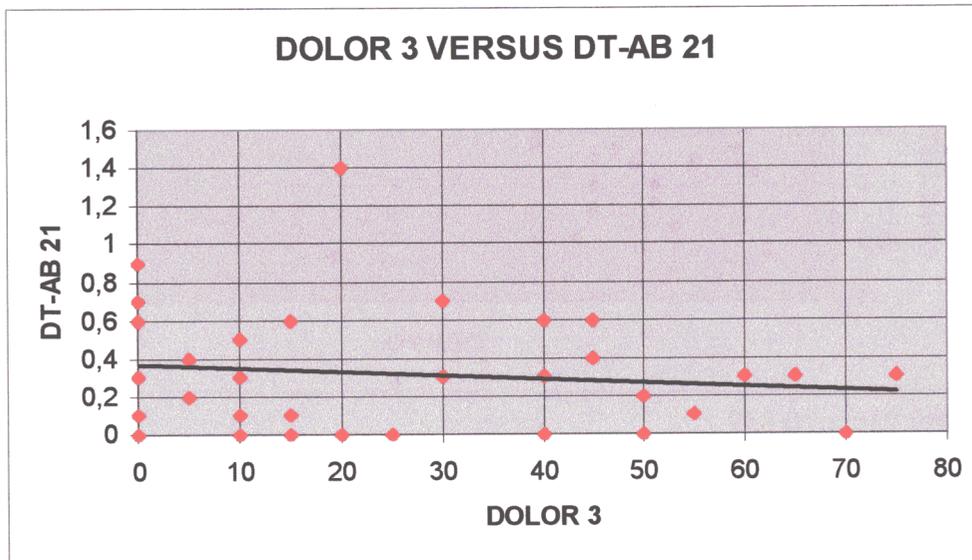
N=35; $r=0.165$; $p=0.342$

En la gráfica de dispersión podemos observar que no hay una tendencia que marque significación estadística.

Por último y siguiendo los objetivos que nos planteamos al comienzo de nuestro trabajo , estudiamos la relación existente entre las distintas variables clínicas y de laboratorio, a las 24 horas y a los 7 días.

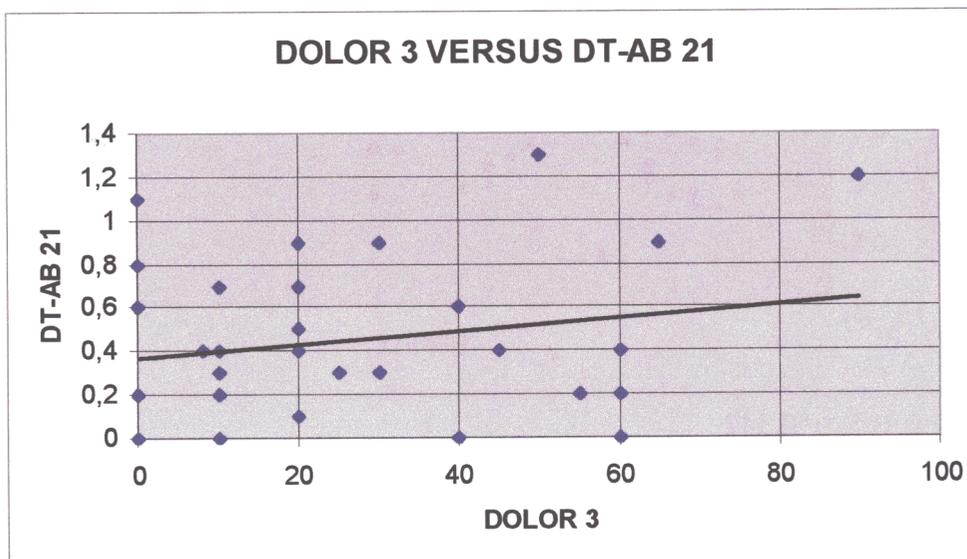
RELACIÓN ENTRE EL DOLOR Y LA DISTANCIA TRAGO-ÁNGULO DE LA BOCA.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=37; $r=-0.137$; $p=0.418$

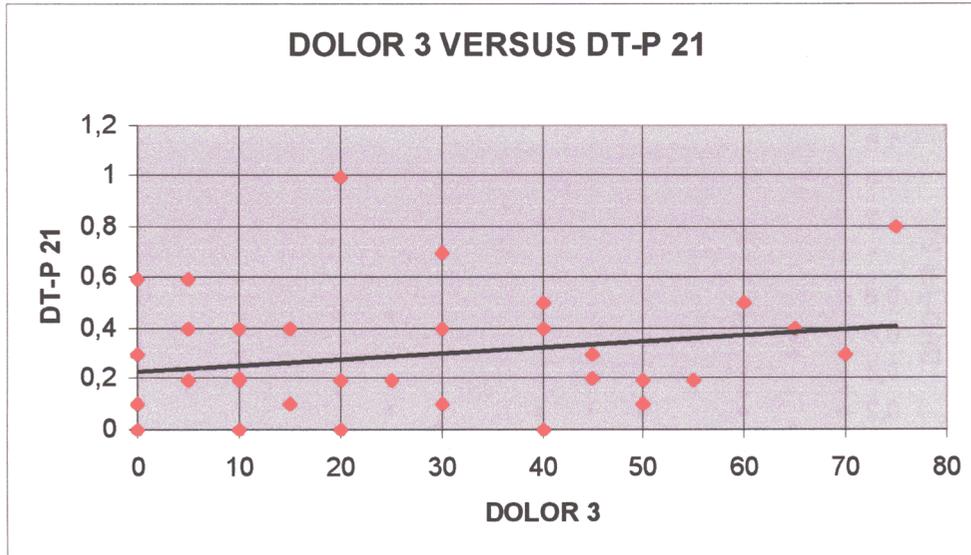
GRUPO DICLOFENACO



N=36; $r=0.193$; $p=0.259$. No significación en ninguno de los dos grupos.

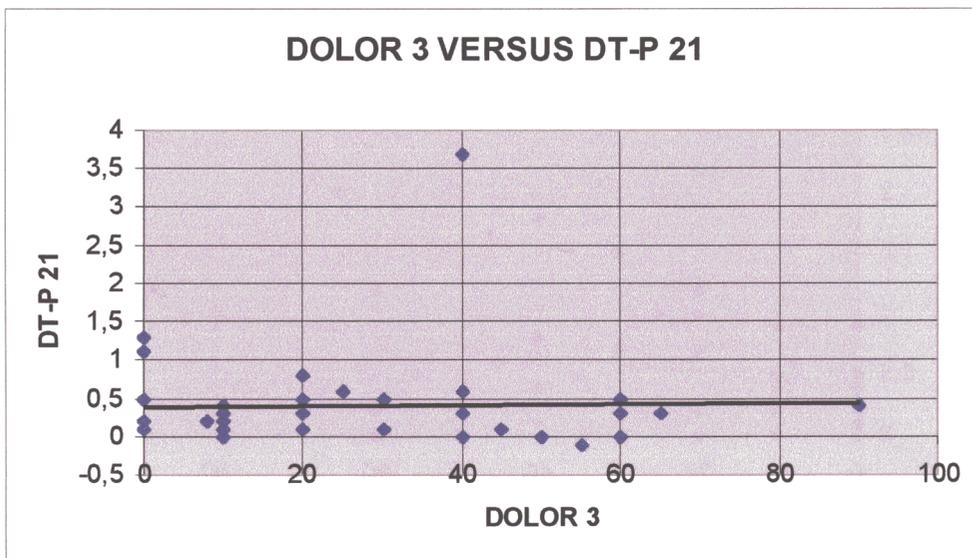
RELACIÓN ENTRE EL DOLOR Y LA DISTANCIA TRAGO-POGONION A LAS
24 HORAS

GRUPO METILPREDNISOLONA



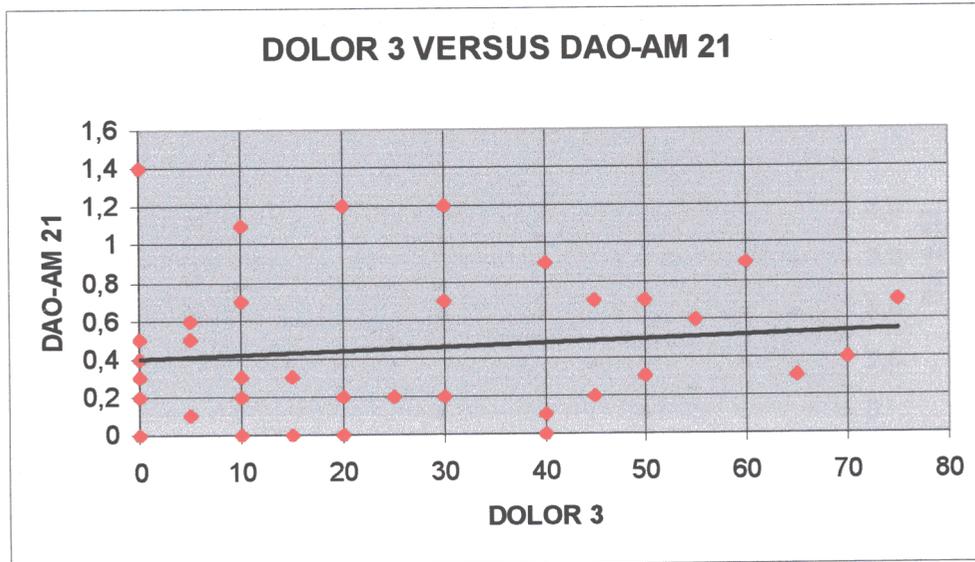
N=37; r=0.223; p=0.184

GRUPO DICLOFENACO



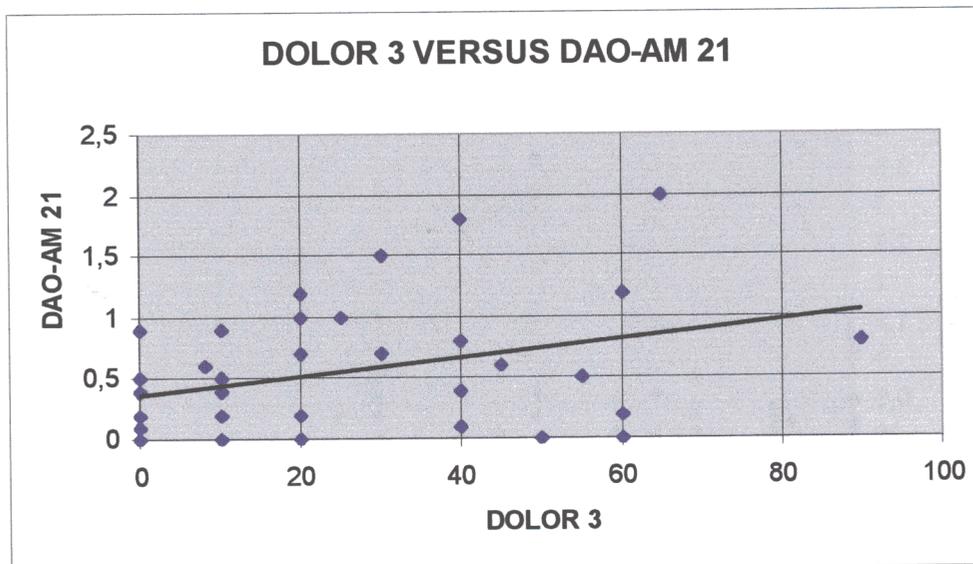
N=36; r=0.016; p=0.927

RELACIÓN ENTRE EL DOLOR Y LA DISTANCIA ÁNGULO DEL OJO-
 ÁNGULO DE LA MANDÍBULA
 GRUPO METILPREDNISOLONA



N=37; $r=0.116$; $p=0.496$

GRUPO DICLOFENACO

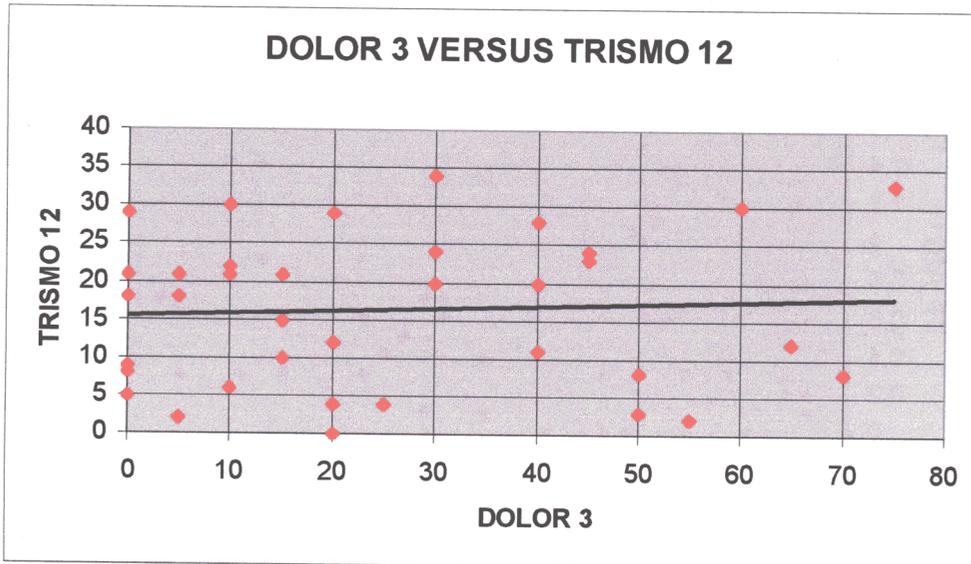


N=36; $r=0.340$; $p=0.043$. SIGNIFICATIVO

En ambos grupos hay una correlación positiva entre el dolor y la distancia ángulo del ojo-ángulo de la mandíbula, que llega a ser significativa en el grupo de diclofenaco.

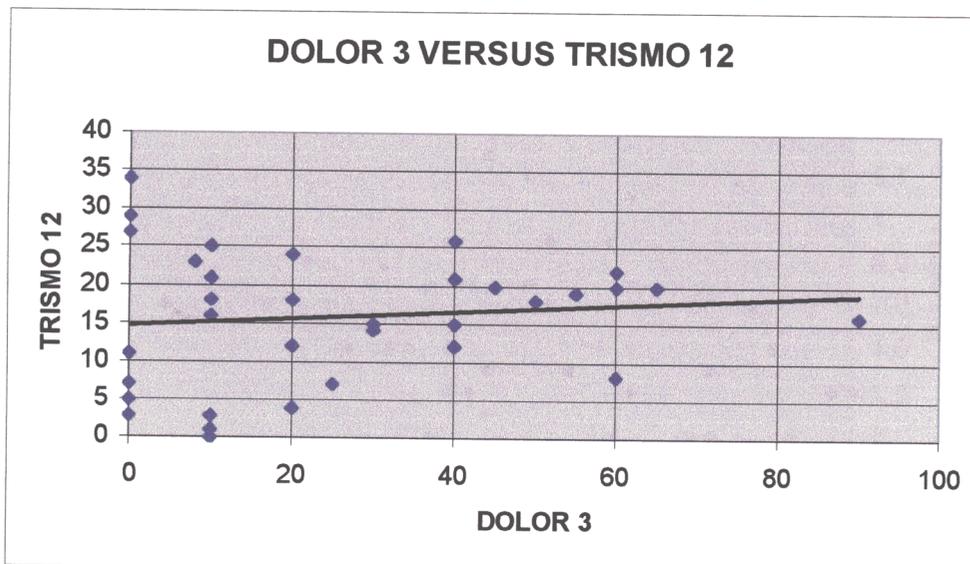
RELACIÓN ENTRE EL DOLOR Y EL TRISMO A LAS 24 HORAS

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=37; $r=-0.075$; $p=0.659$

GRUPO DICLOFENACO

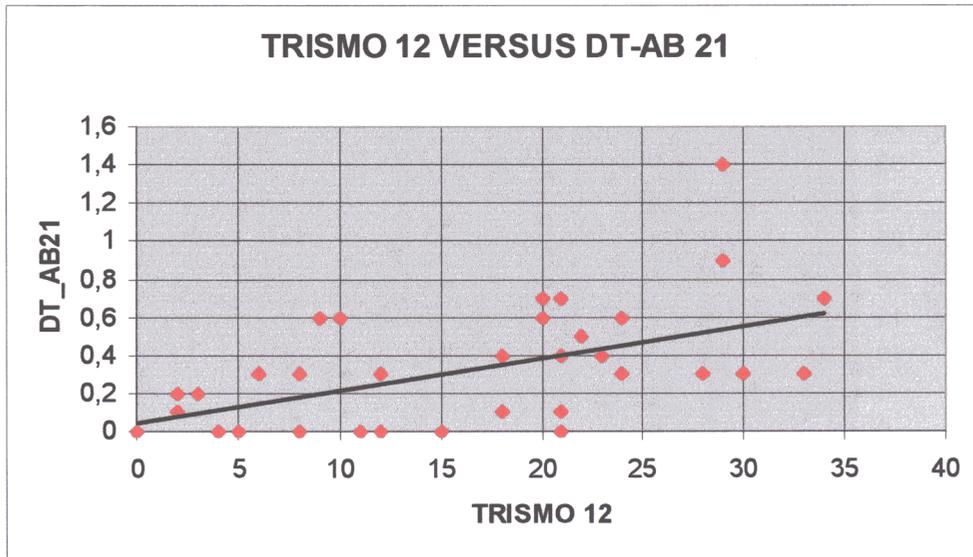


N=36; $r=-0.129$; $p=0.453$

No hallamos correlación entre el trismo y el dolor a las 24 horas.

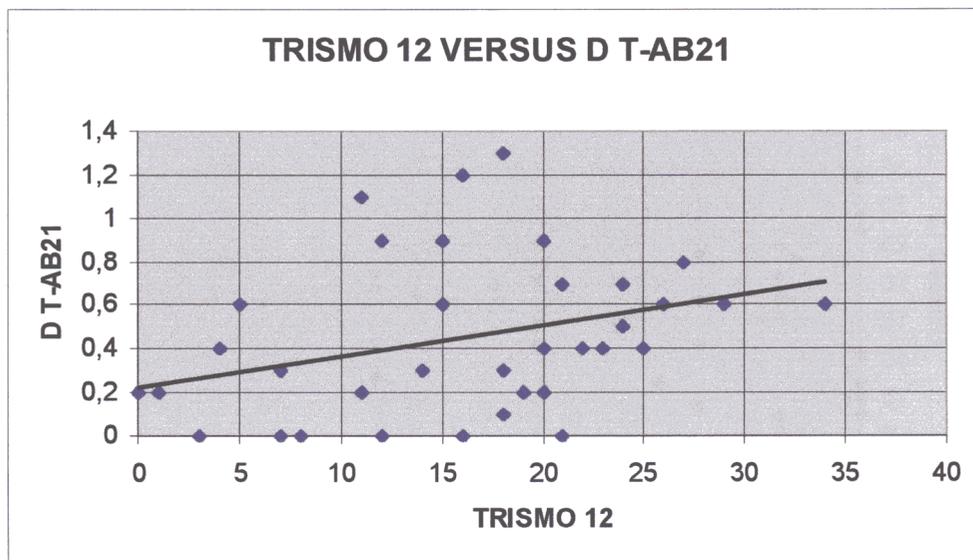
RELACIÓN ENTRE EL TRISMO Y LA DISTANCIA TRAGO-ÁNGULO DE LA BOCA A LAS 24 HORAS.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=37; $r=0.594$; $p<0.001$. SIGNIFICATIVO

GRUPO DICLOFENACO

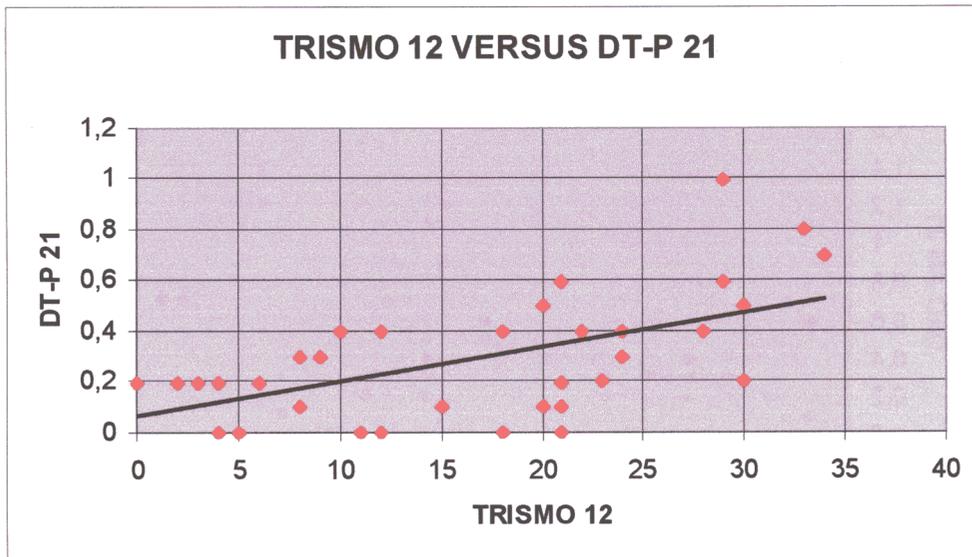


N=36; $r=0.333$; $p=0.04$. SIGNIFICATIVO.

En ambos grupos hay una fuerte correlación entre el trismo y la distancia trago-ángulo de la boca un día después de la intervención.

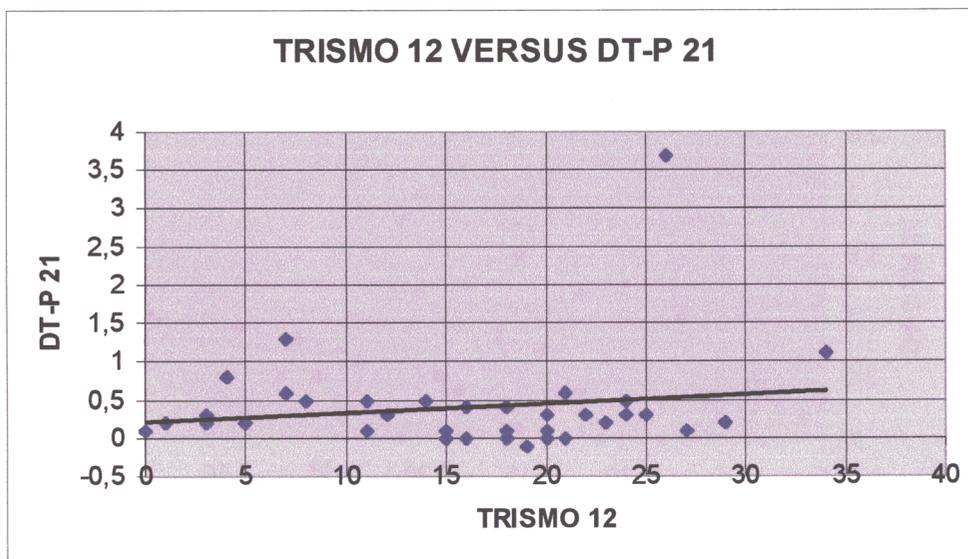
RELACIÓN ENTRE EL TRISMO Y LA DISTANCIA TRAGO-POGONION A LAS 24 HORAS

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=37; R=0.561; P<0.001. SIGNIFICATIVO

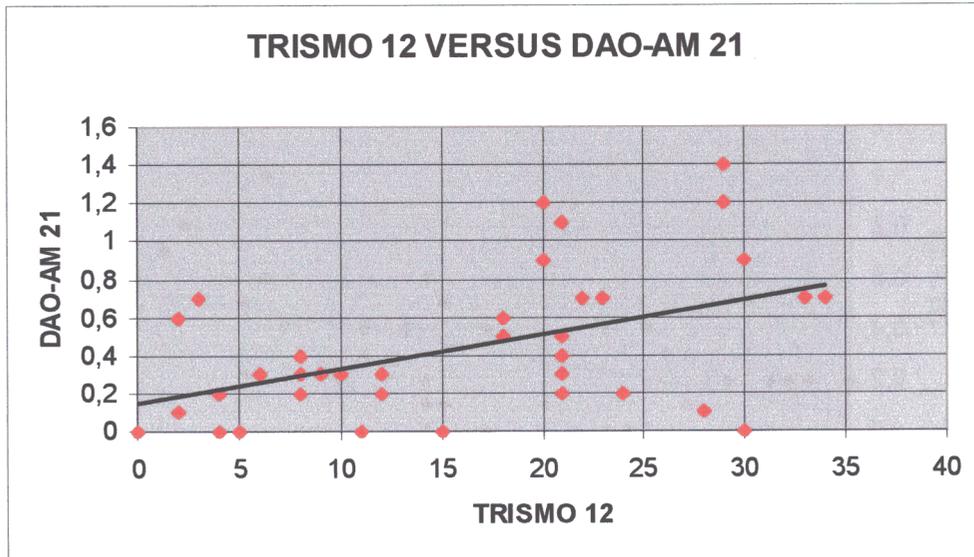
GRUPO DICLOFENACO



N=36; R=0.160; P=0.351

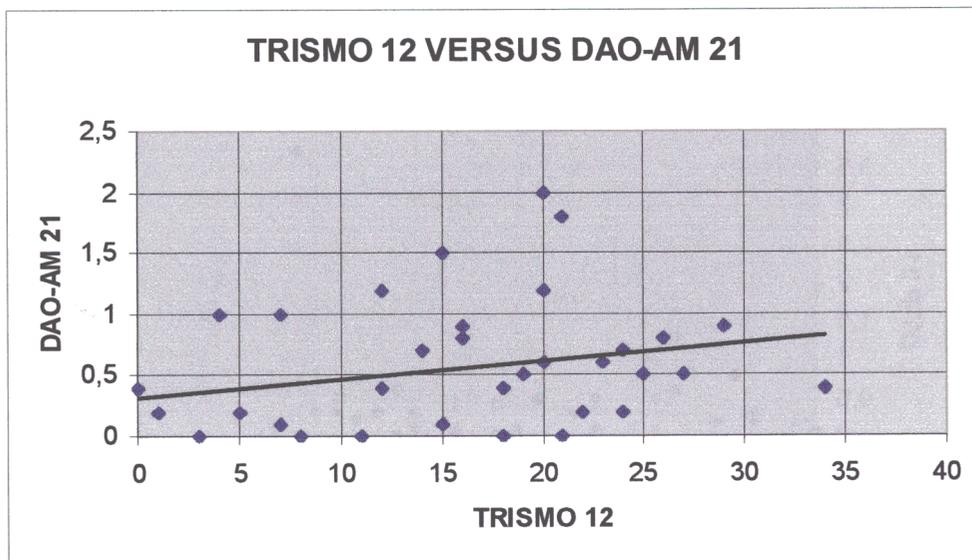
También en este caso hay una relación positiva, aunque sólo es significativa en el grupo de metilprednisolona.

RELACIÓN ENTRE EL TRISMO Y LA DISTANCIA ÁNGULO DEL OJO-
 ÁNGULO DE LA MANDÍBULA A LAS 24 HORAS
 GRUPO METILPREDNISOLONA



N=37; $r=0.473$; $p=0.003$. SIGNIFICATIVO

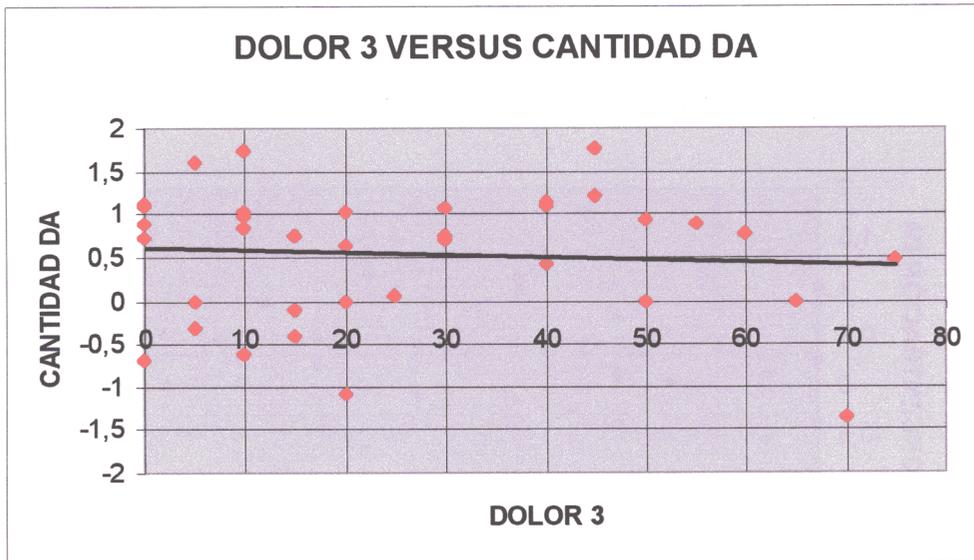
GRUPO DICLOFENACO



N=36; $r=0.237$; $p=0.164$

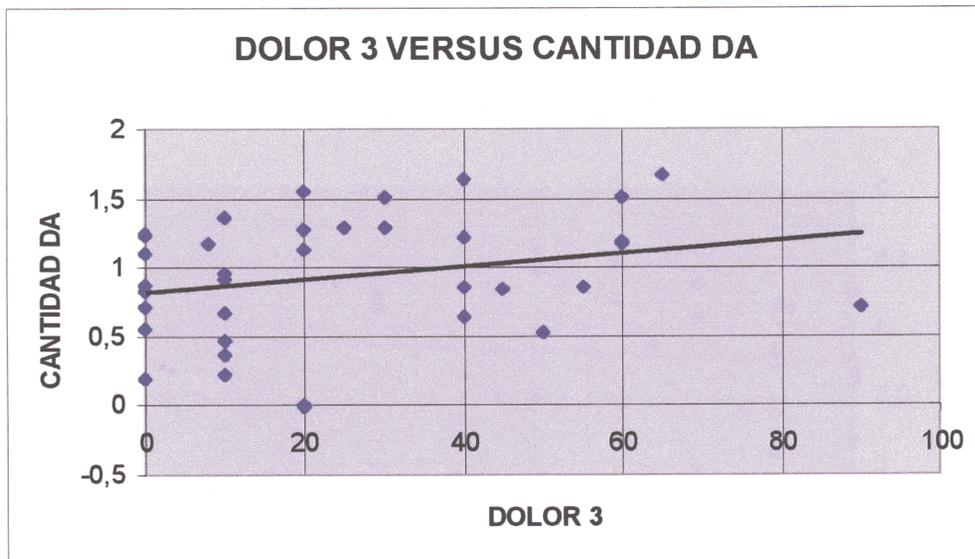
La situación es la misma que en el caso anterior.

RELACIÓN ENTRE EL DOLOR Y LA CANTIDAD DE IL-6 A LAS 24 HORAS
GRUPO METILPREDNISOLONA



N=35; $r=-0.049$; $p=0.781$

GRUPO DICLOFENACO

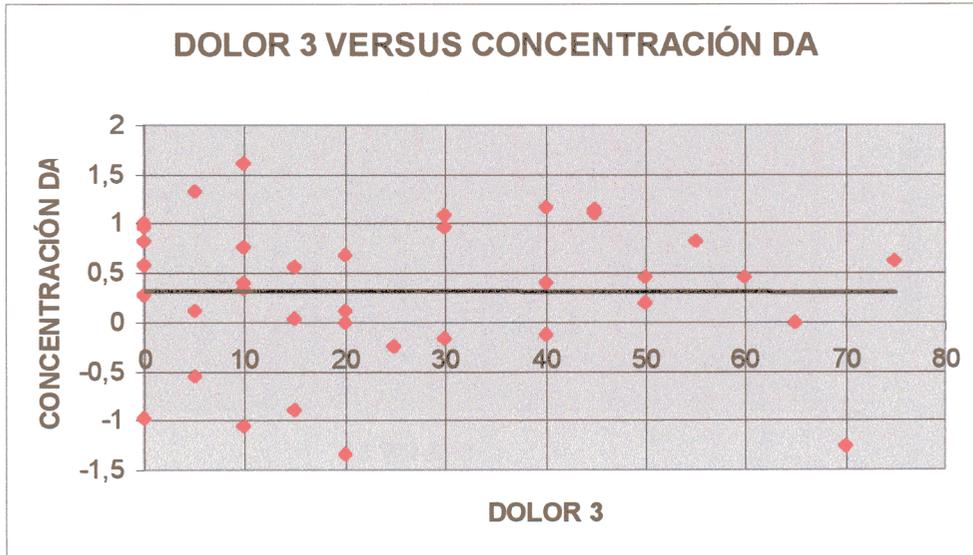


N=35; $r=0.255$; $p=0.139$

No se observó correlación

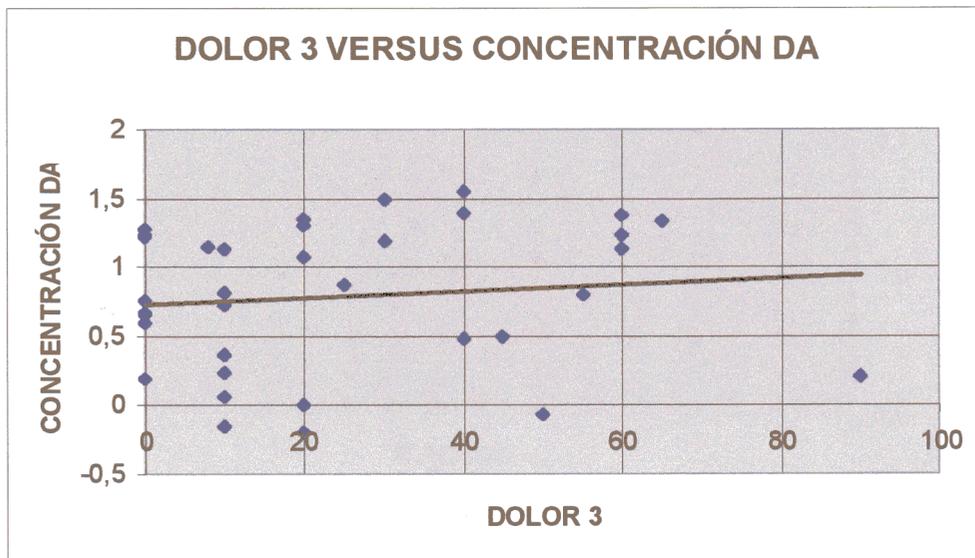
RELACIÓN ENTRE EL DOLOR Y LA CONCENTRACIÓN DE IL-6 A LAS 24 HORAS

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=35; $r=0.008$; $p=0.962$

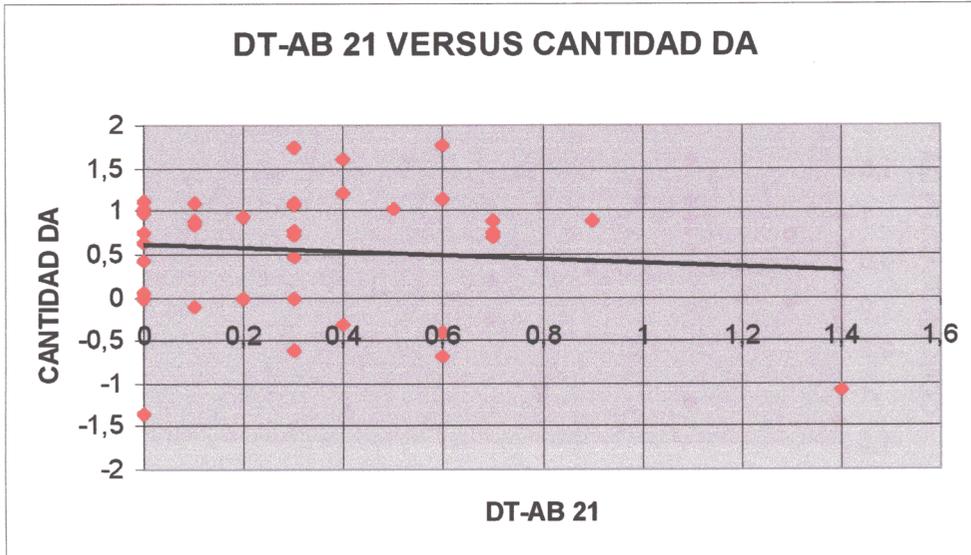
GRUPO DICLOFENACO



N=35; $r=0.104$; $p=0.553$

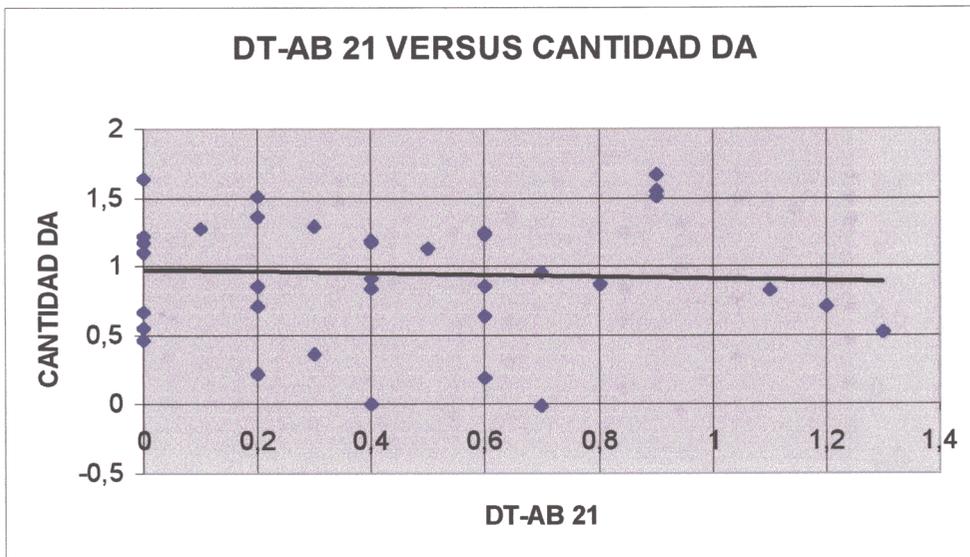
Al igual que en el caso de la cantidad no hubo relación significativa.

RELACIÓN ENTRE LA DISTANCIA TRAGO-ÁNGULO DE LA BOCA Y LA
CANTIDAD DE IL-6 A LAS 24 HORAS
GRUPO METILPREDNISOLONA



N=35; $r=-0.113$; $p=0.516$

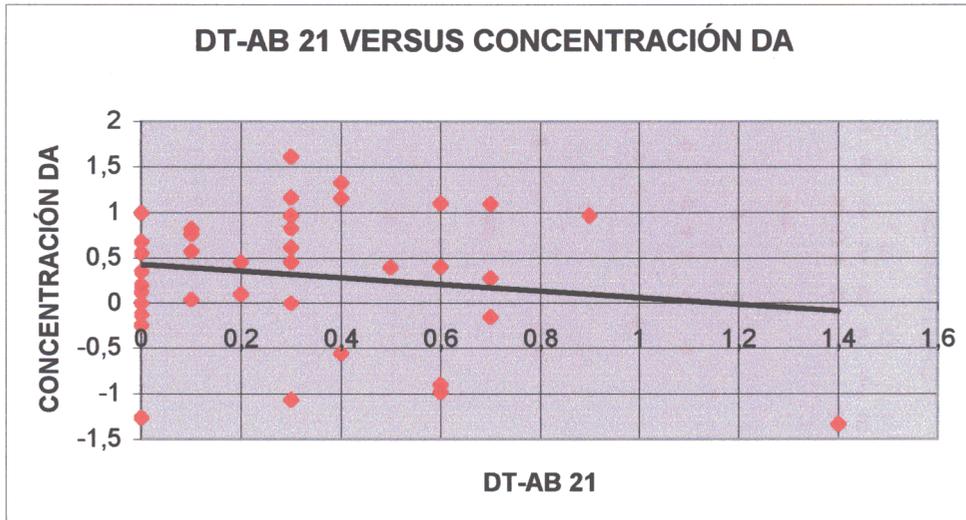
GRUPO DICLOFENACO



N=35; $r=-0.062$; $p=0.725$

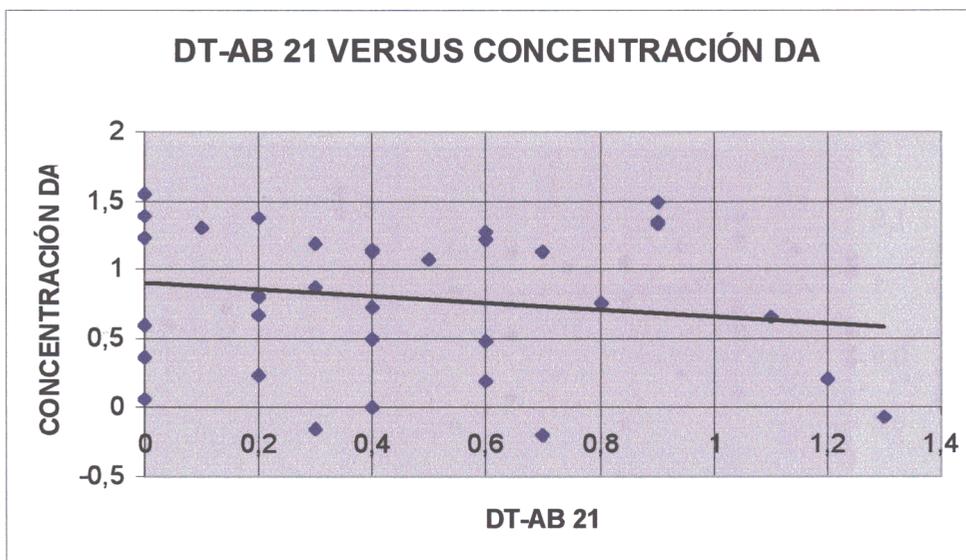
Correlación no significativa.

RELACIÓN ENTRE LA DISTANCIA TRAGO-ÁNGULO DE LA BOCA Y LA
CONCENTRACIÓN DE IL-6 A LAS 24 HORAS
GRUPO METILPREDNISOLONA



N=35; $r=-0.172$; $p=0.323$

GRUPO DICLOFENACO

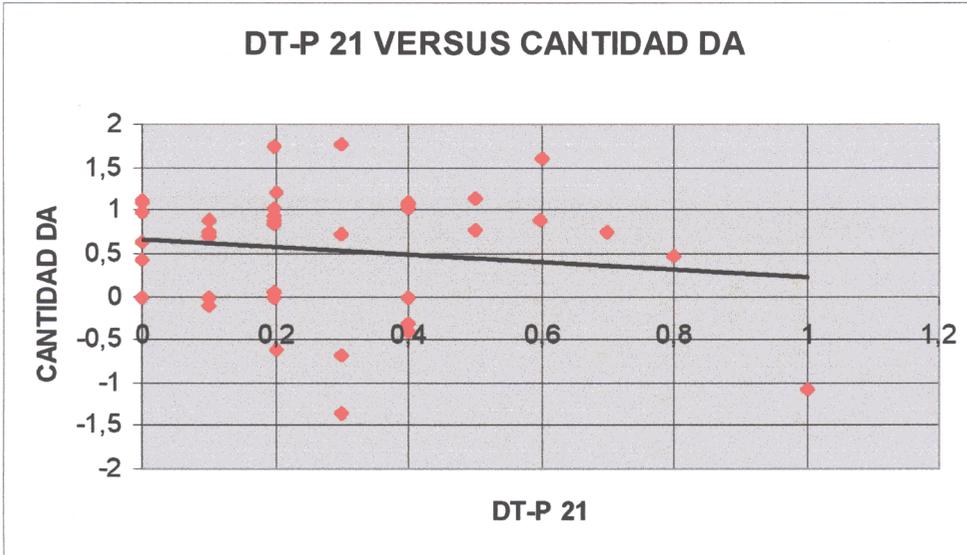


N=35; $r=-0.180$; $p=0.3$

A mayor inflamación menor concentración de IL-6, aunque esta correlación no fue significativa.

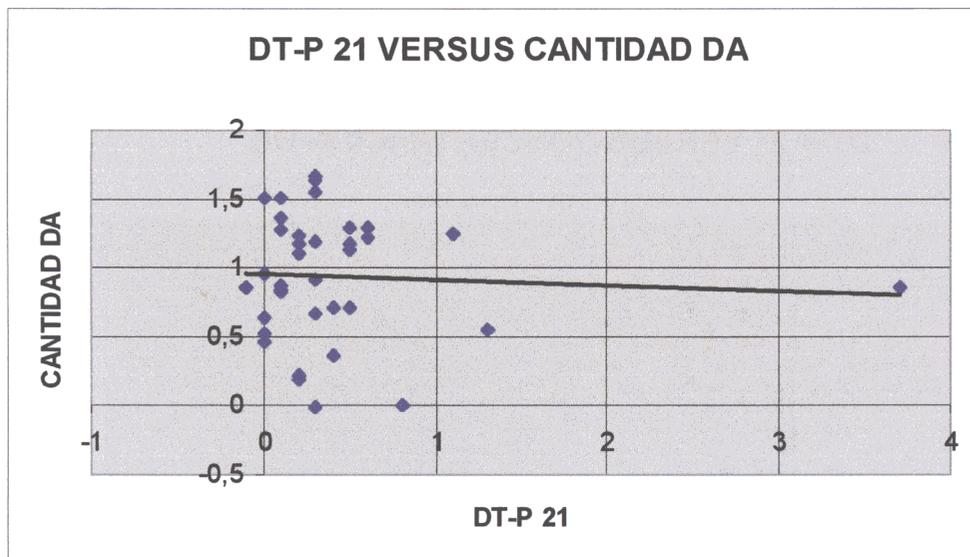
RELACIÓN ENTRE LA DISTANCIA TRAGO-POGONION Y LA CANTIDAD DE IL-6 A LAS 24 HORAS

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=35; $r=-0.161$; $p=0.356$

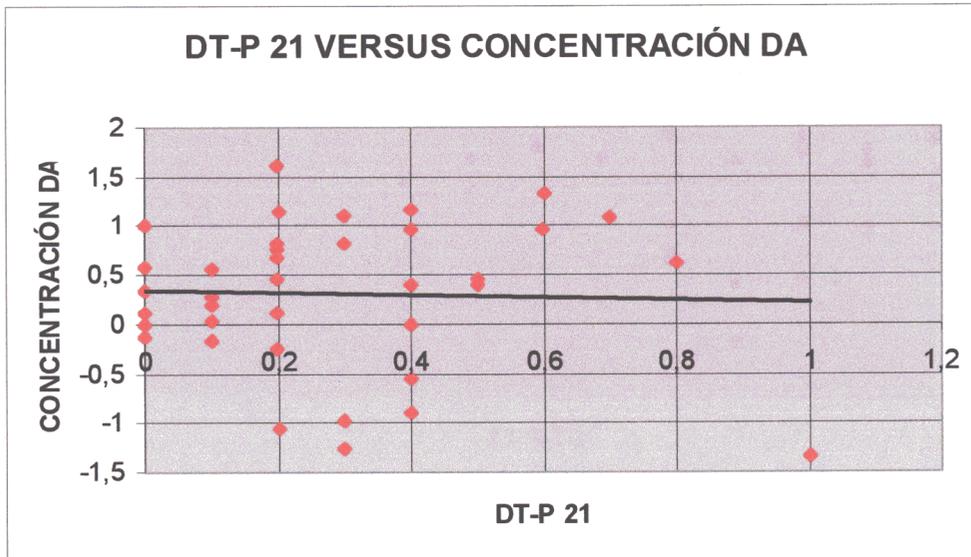
GRUPO DICLOFENACO



N=35; $r=-0.022$; $p=0.898$

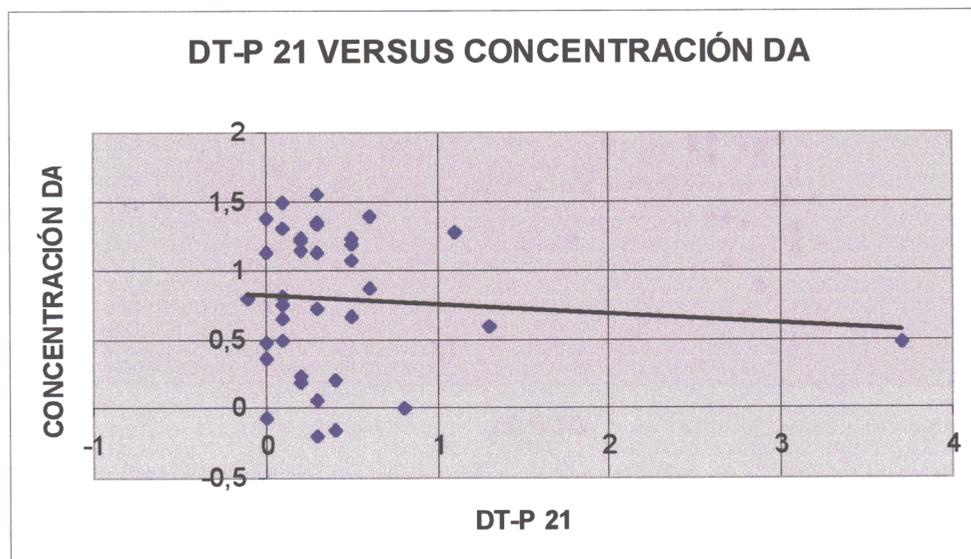
No significación.

RELACIÓN ENTRE LA DISTANCIA TRAGO-POGONION Y LA
CONCENTRACIÓN DE IL-6 A LAS 24 HORAS
GRUPO METILPREDNISOLONA



N=35; $r=-0.051$; $p=0.773$

GRUPO DICLOFENACO

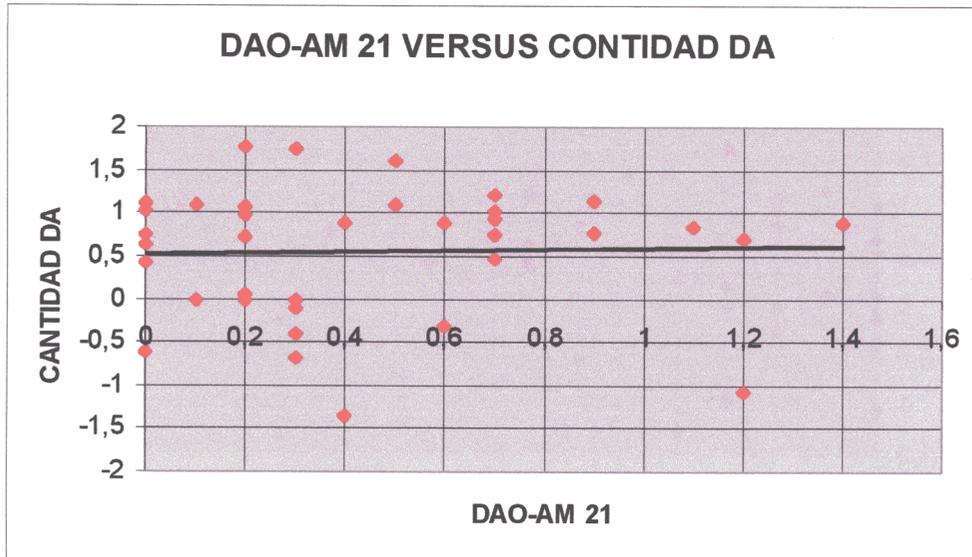


N=35; $r=-0.060$; $p=0.734$

No significación.

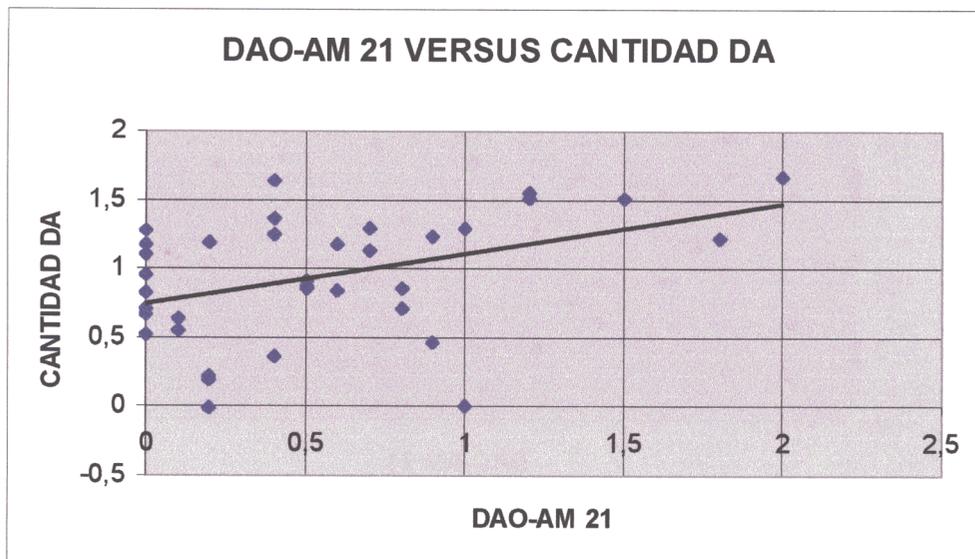
RELACIÓN ENTRE LA DISTANCIA ÁNGULO DEL OJO ÁNGULO DE LA MANDÍBULA Y LA CANTIDAD DE IL-6 A LAS 24 HORAS.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=35; $r=0.013$, $p=0.942$

GRUPO DICLOFENACO

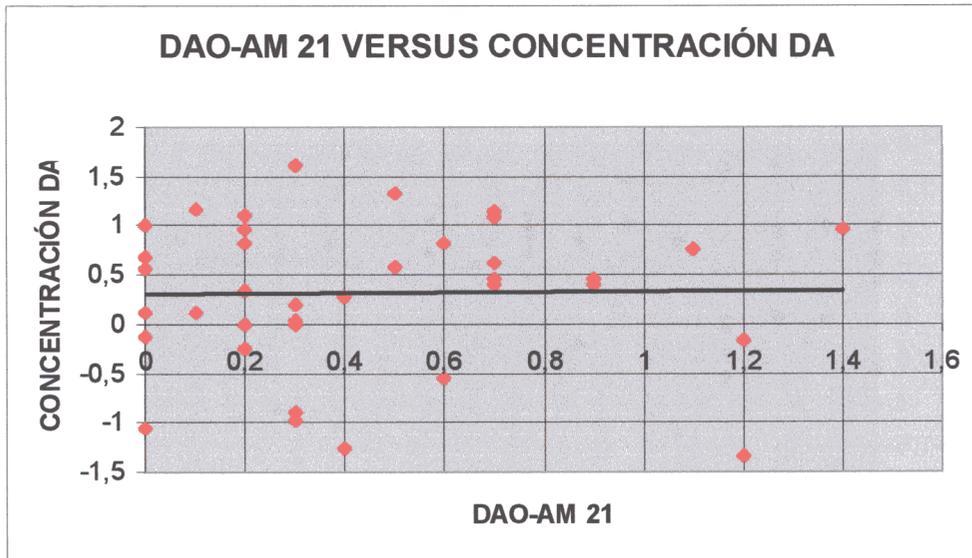


N=35; $r=0.512$; $p=0.002$. SIGNIFICATIVO

En la gráfica de diclofenaco se observa que a mayor inflamación mayor cantidad de IL-6 a las 24 horas y esta relación es significativa.

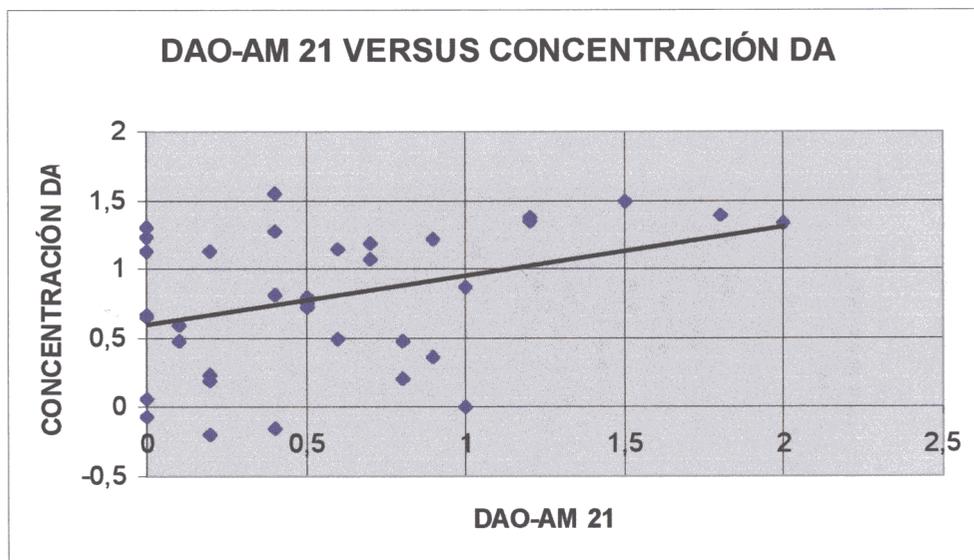
RELACIÓN ENTRE LA DISTANCIA ÁNGULO DEL OJO ÁNGULO DE LA MANDÍBULA Y LA CONCENTRACIÓN DE IL-6 A LAS 24 HORAS.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=35, $r=0.002$; $p=0.989$

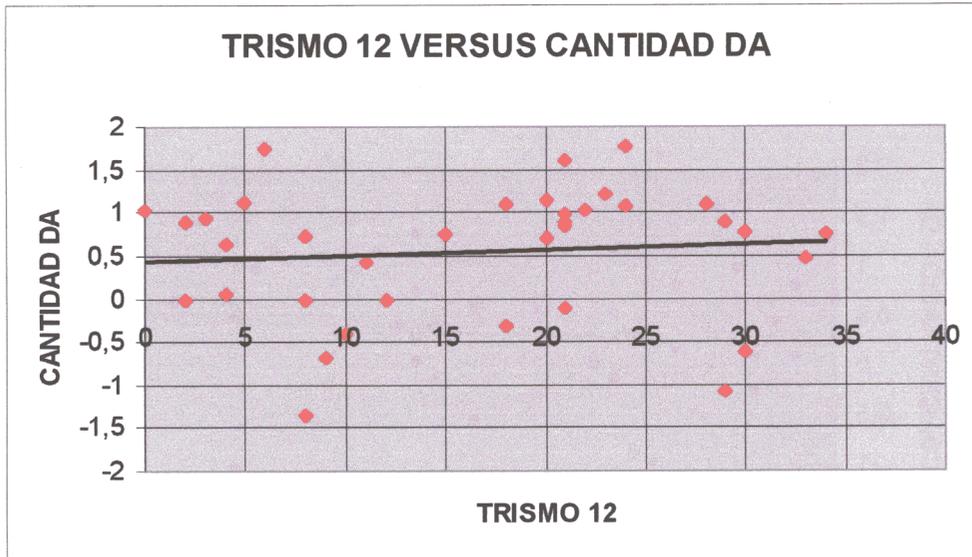
GRUPO DICLOFENACO



N=35; $r=0.414$; $p=0.013$. SIGNIFICATIVO

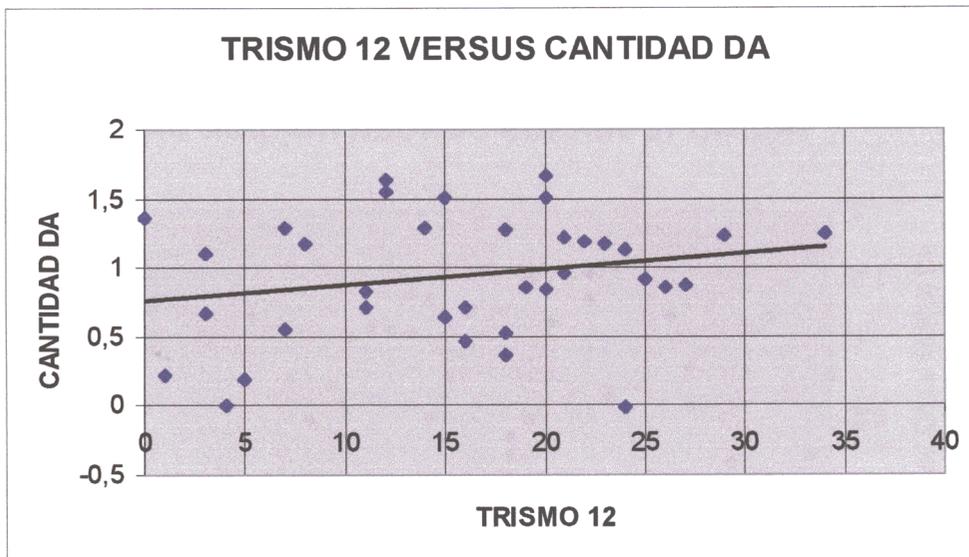
La concentración de IL-6 sigue el mismo comportamiento que la cantidad absoluta.

RELACIÓN ENTRE EL TRISMO Y LA CANTIDAD DE IL-6 A LAS 24 HORAS
GRUPO METILPREDNISOLONA



N=35; $r=0.077$; $p=0.658$

GRUPO DICLOFENACO

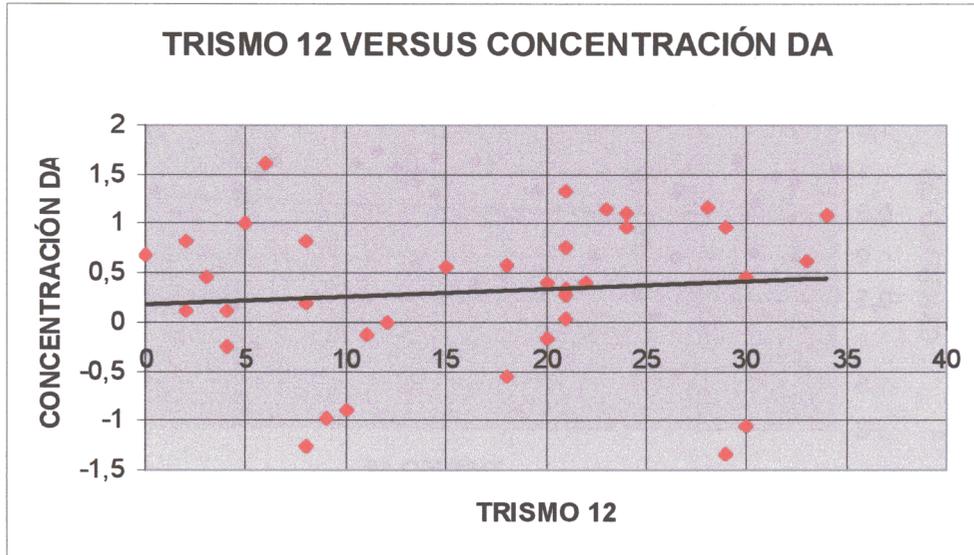


N=35; $r=0.138$; $p=0.429$

La cantidad de IL-6 no aumentó en la misma proporción que el trismo.

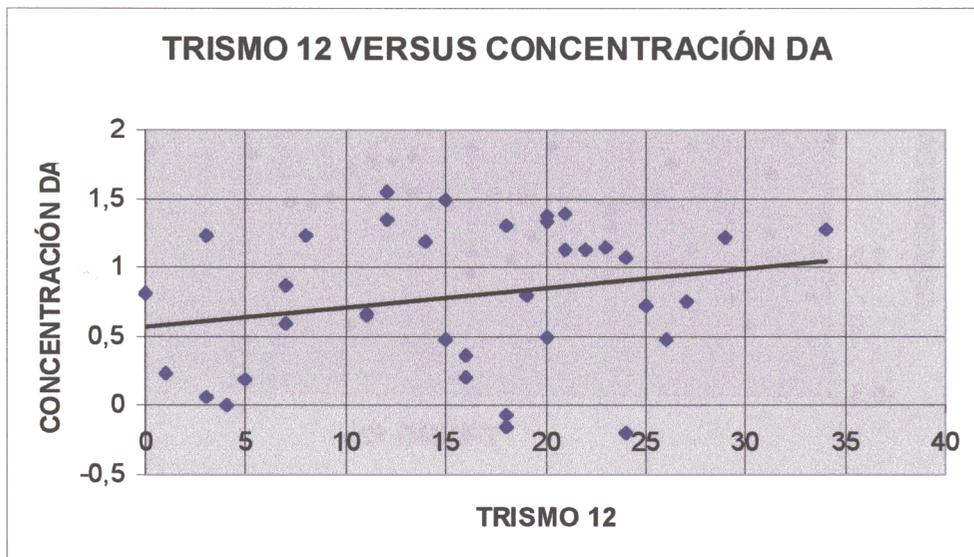
RELACIÓN ENTRE EL TRISMO Y LA CONCENTRACIÓN DE IL-6 A LAS 24 HORAS

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=35; $r=0.092$; $p=0.599$

GRUPO DICLOFENACO

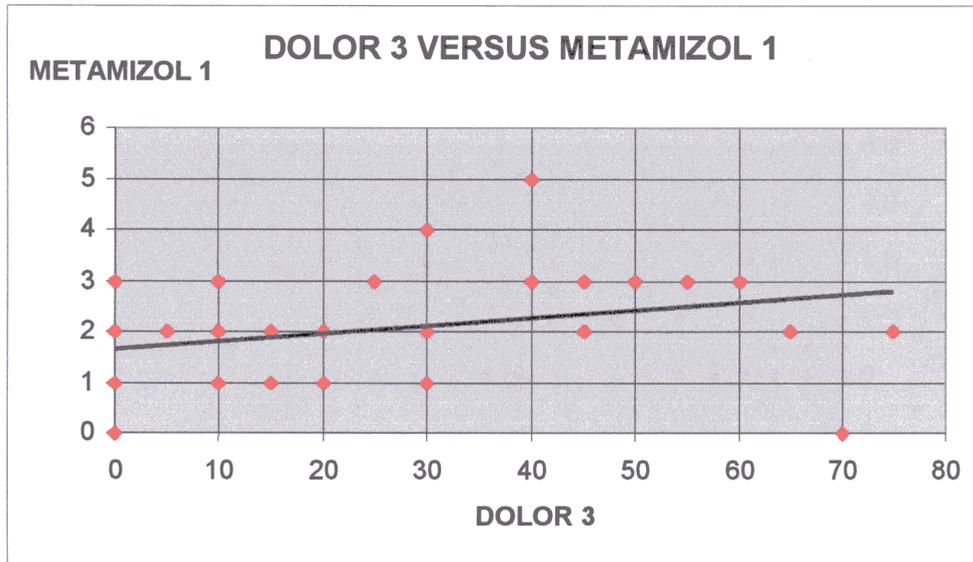


N=35; $r=0.175$; $p=0.315$

Relación no significativa en ambos grupos.

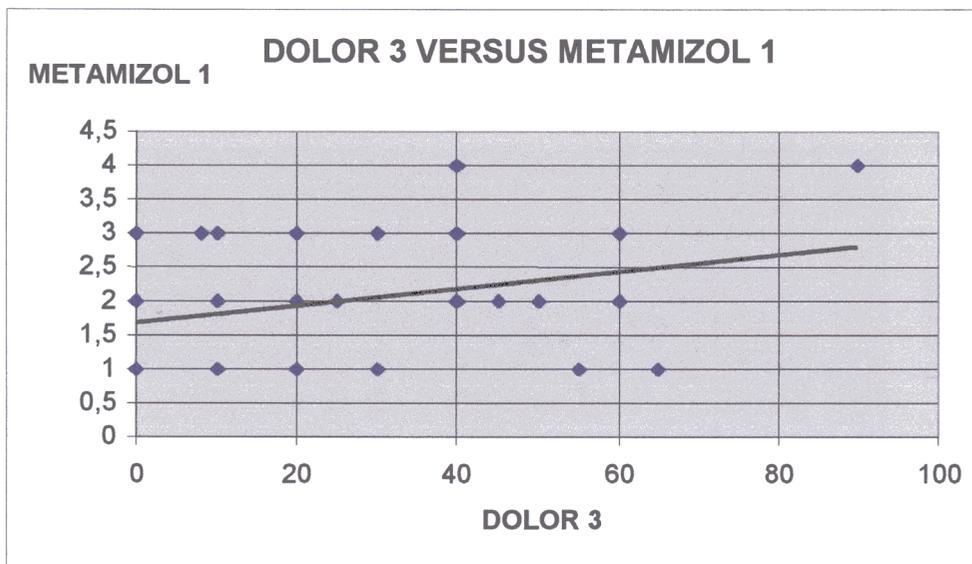
RELACIÓN ENTRE EL DOLOR Y EL NÚMERO DE ANALGÉSICOS DE RESCATE CONSUMIDOS A LAS 24 HORAS.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=37; $r=0.318$; $p=0.05$. CASI SIGNIFICATIVO

GRUPO DICLOFENACO

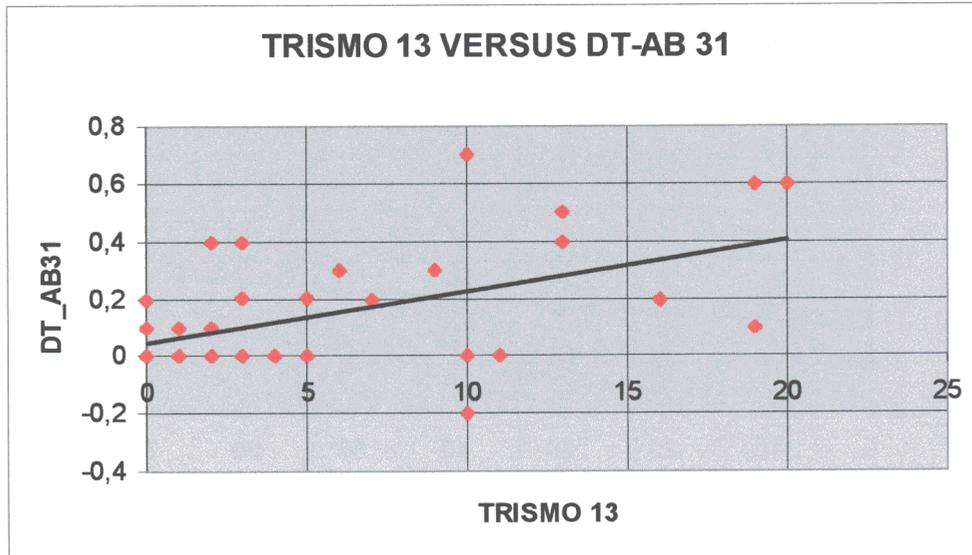


N=36; $r=0.312$; $p=0.06$. CASI SIGNIFICATIVO

El número de analgésicos consumidos fue proporcional al dolor reflejado en la escala visual analógica.

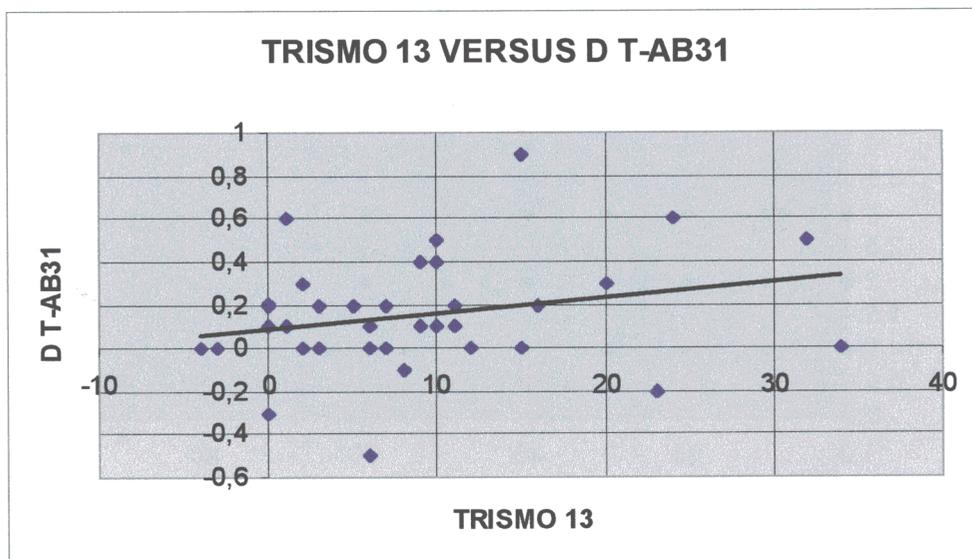
RELACIÓN ENTRE EL TRISMO Y LA DISTANCIA TRAGO-ÁNGULO DE LA BOCA A LOS 7 DÍAS.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=37; $r=0.512$; $p=0.001$. SIGNIFICATIVO

GRUPO DICLOFENACO

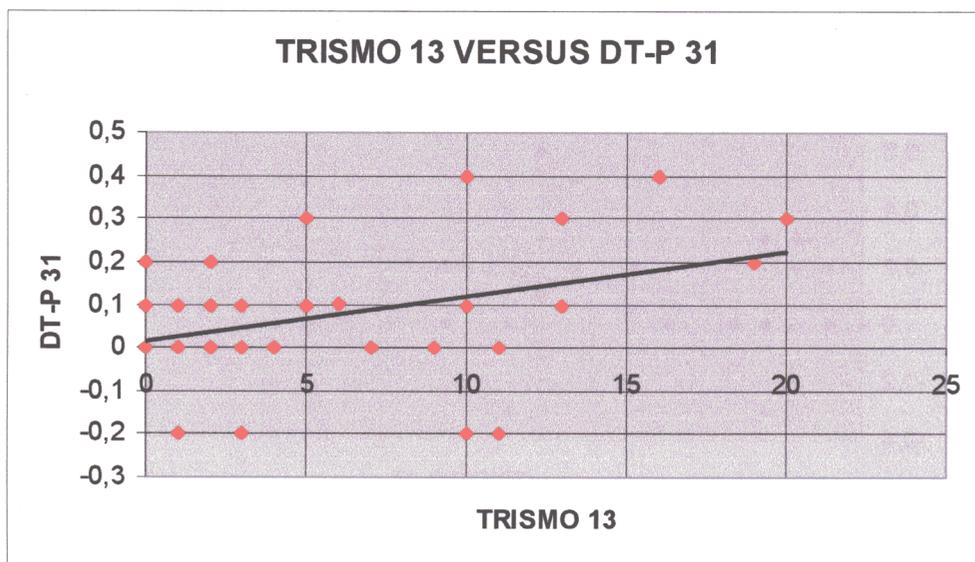


N=36; $r=0.243$; $p=0.154$

La correlación entre el trismo y esta medida facial fue significativa en el grupo de metilprednisolona.

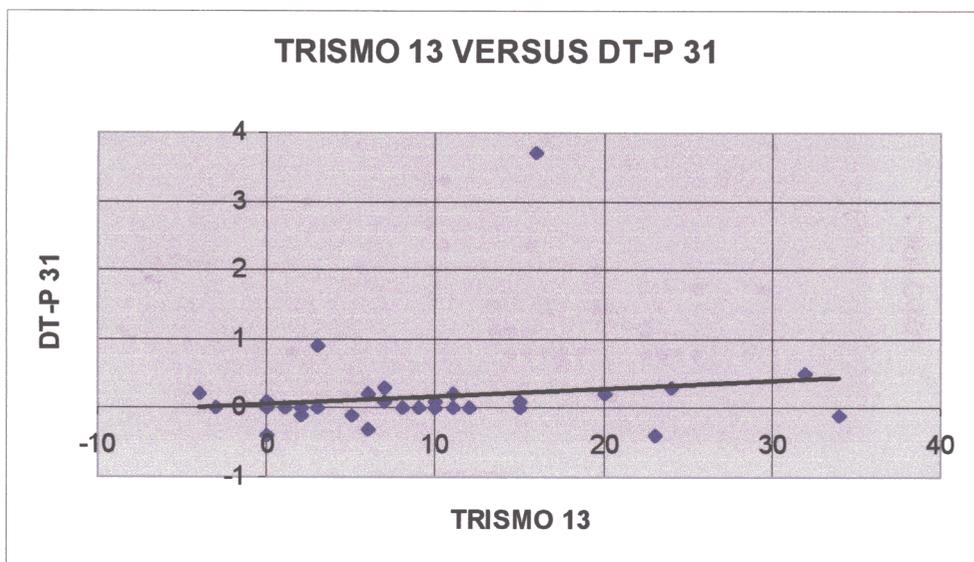
RELACIÓN ENTRE EL TRISMO Y LA DISTANCIA TRAGO-POGONION A LOS 7 DÍAS.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=37; $r=0.411$; $p=0.01$. SIGNIFICATIVO

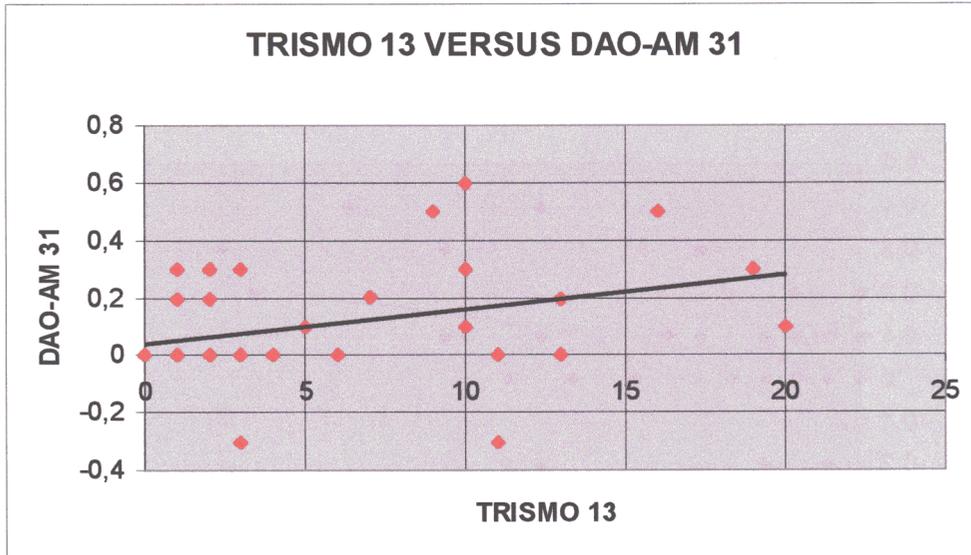
GRUPO DICLOFENACO



N=36; $r=0.163$; $p=0.343$

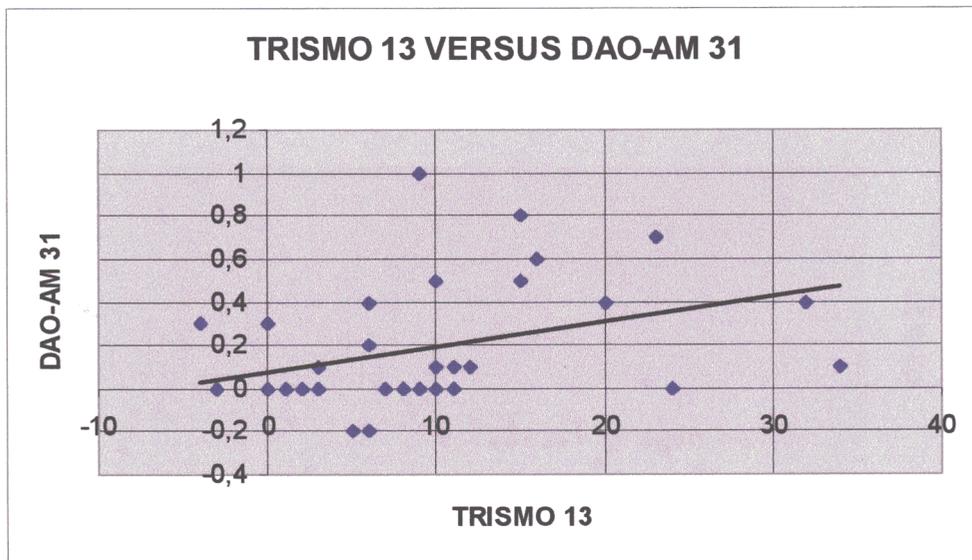
De nuevo en este caso la correlación fue significativa sólo en el grupo de metilprednisolona.

RELACIÓN ENTRE EL TRISMO Y LA DISTANCIA ÁNGULO DEL OJO-
 ÁNGULO DE LA MANDÍBULA A LOS 7 DÍAS
 GRUPO METILPREDNISOLONA



N=37; $r=0.380$; $p=0.020$. SIGNIFICATIVO

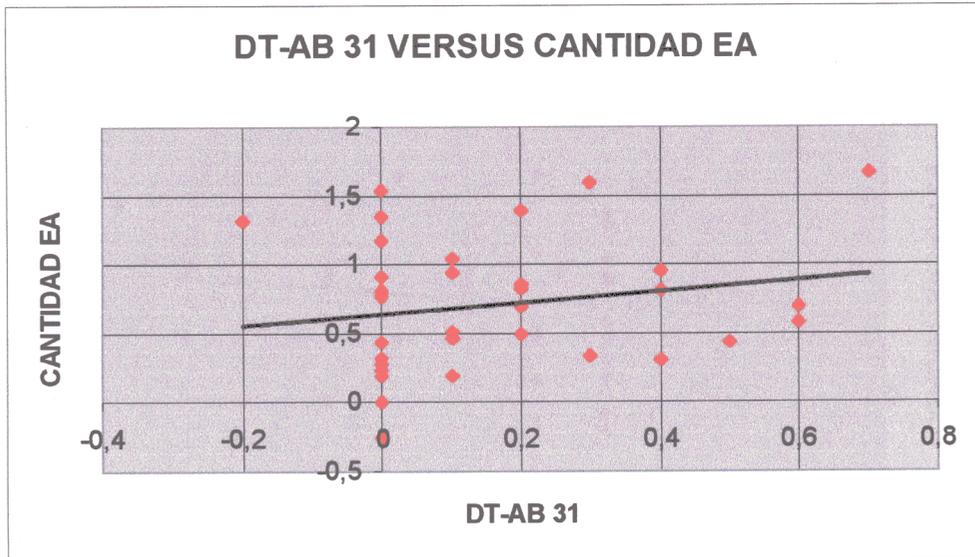
GRUPO DICLOFENACO



N=36; $r=0.374$; $p=0.025$. SIGNIFICATIVO

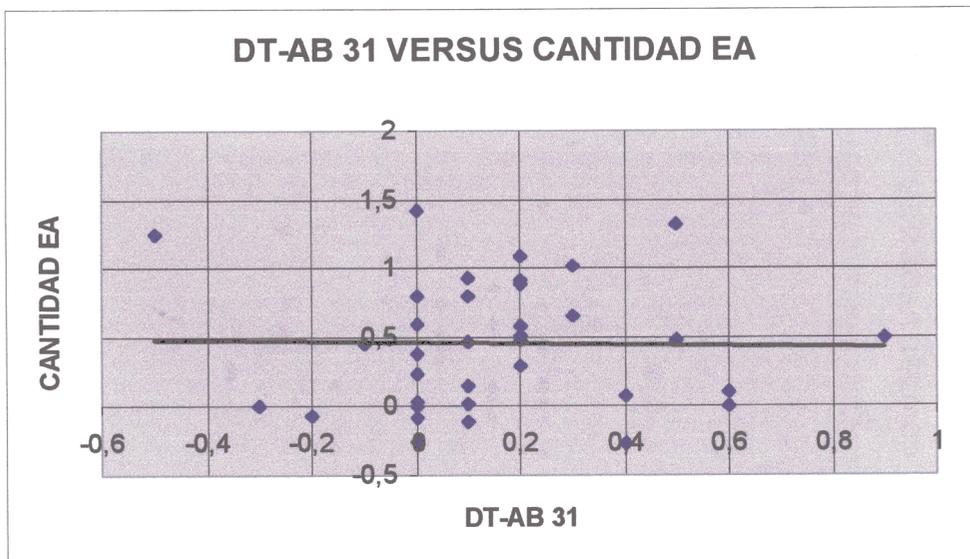
En ambos grupos, a mayor inflamación significativamente mayor fue el trismo.

RELACIÓN ENTRE LA DISTANCIA TRAGO-ÁNGULO DE LA BOCA Y LA
CANTIDAD DE IL-6 A LOS 7 DÍAS
GRUPO METILPREDNISOLONA



N=34; $r=0.102$; $p=0.564$

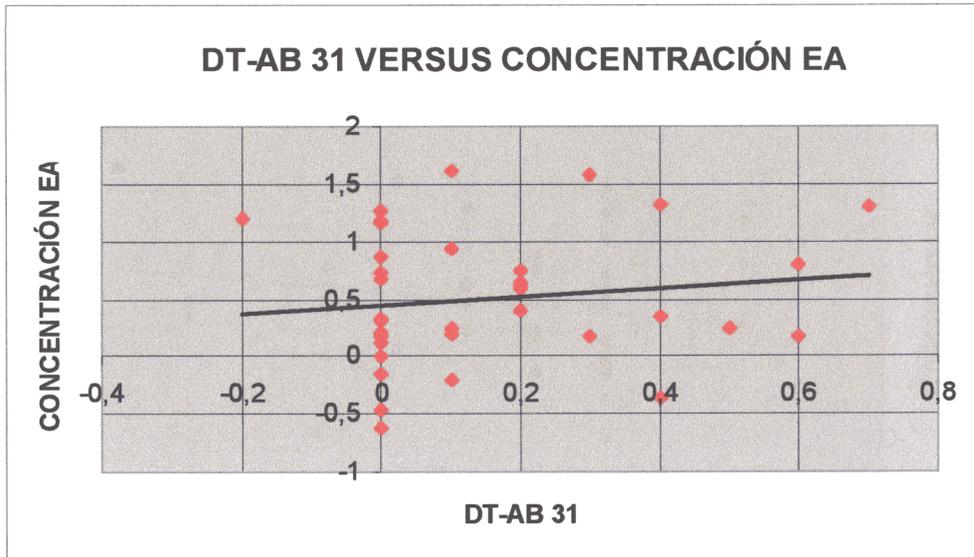
GRUPO DICLOFENACO



N=35; $r=-0.040$; $p=0.822$

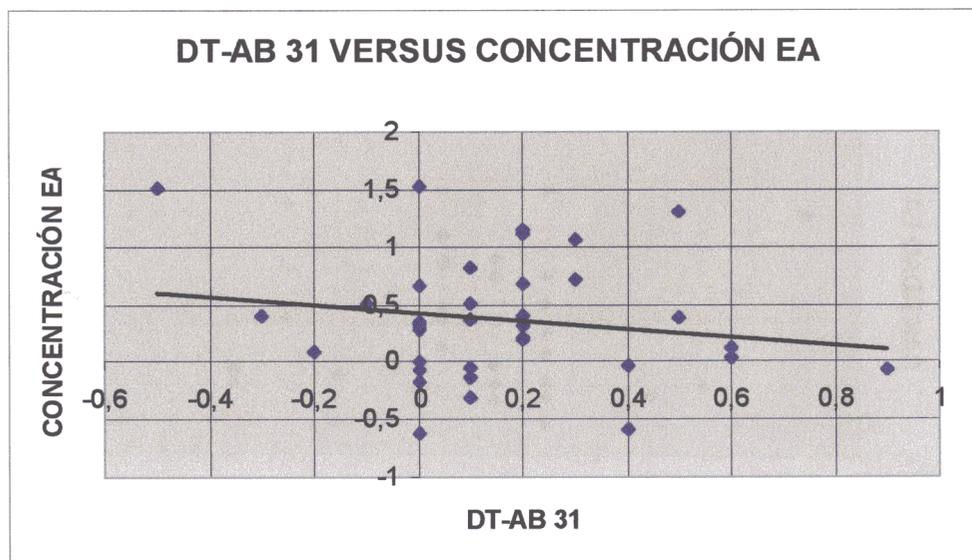
No significativo.

RELACIÓN ENTRE LA DISTANCIA TRAGO-ÁNGULO DE LA BOCA Y LA
CONCENTRACIÓN DE IL-6 A LOS 7 DÍAS
GRUPO METILPREDNISOLONA



N=34; $r=0.057$; $p=0.748$

GRUPO DICLOFENACO

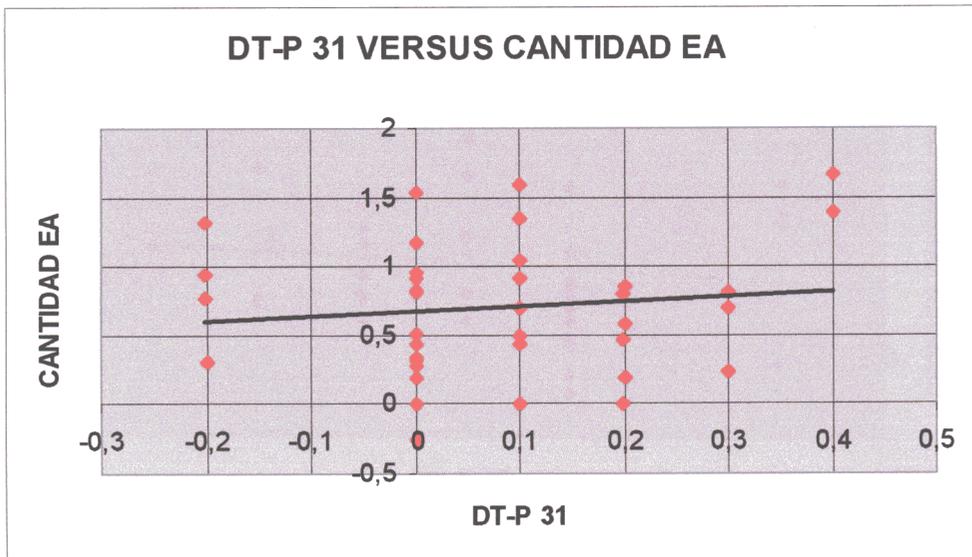


N=35; $r=-0.186$; $p=0.285$

No significativo.

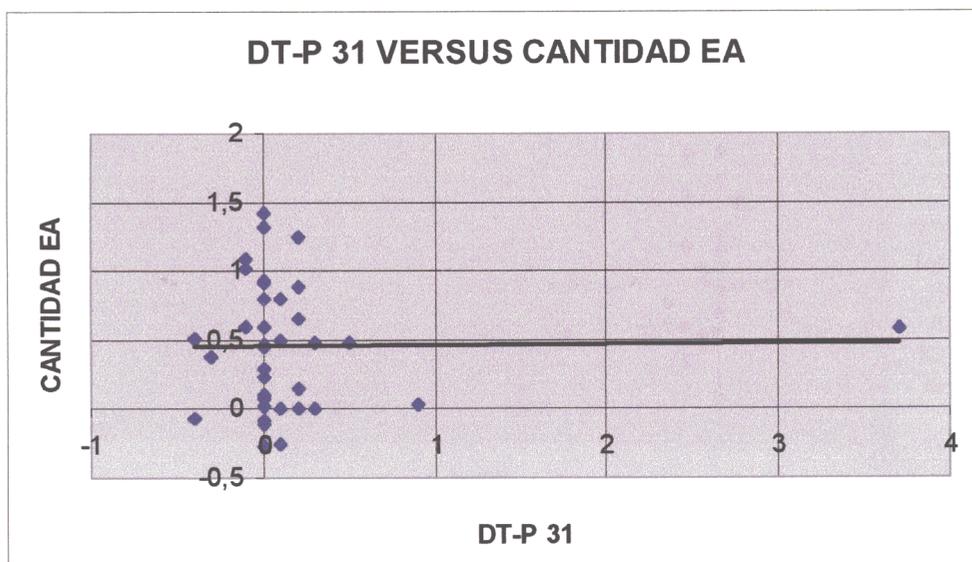
RELACIÓN ENTRE LA DISTANCIA TRAGO-POGONION Y LA CANTIDAD DE IL-6 A LO 7 DÍAS.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=34; $r=0.145$; $p=0.414$

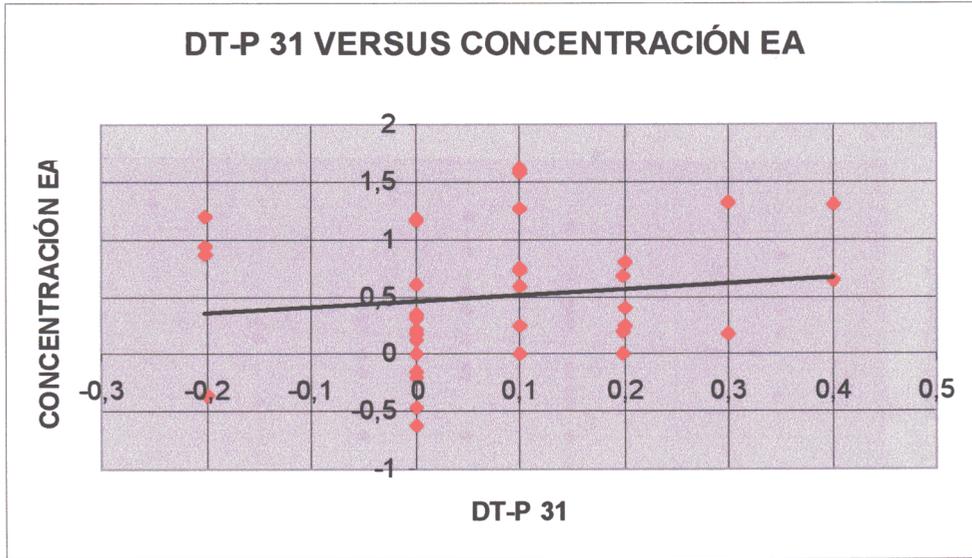
GRUPO DICLOFENACO



N=35; $r=0.016$; $p=0.926$

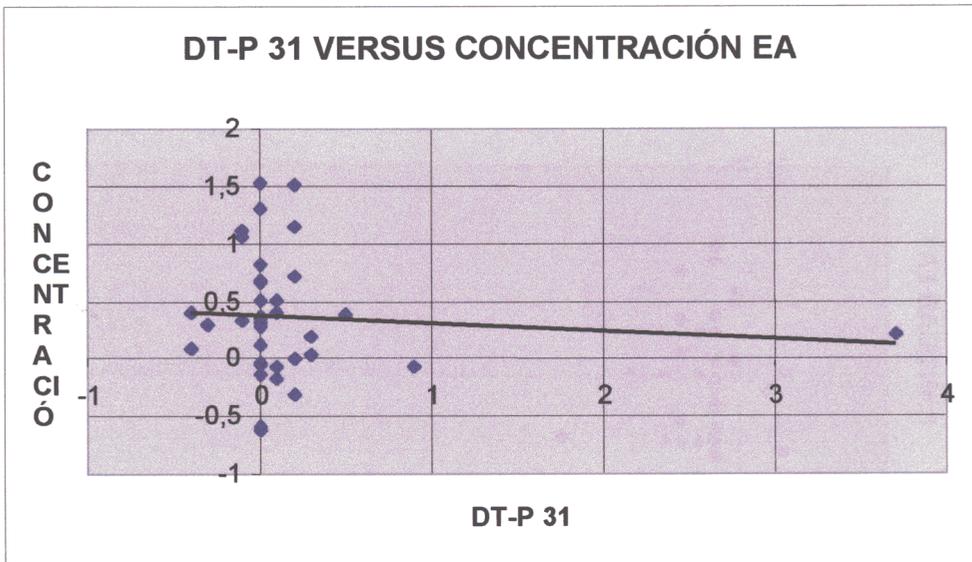
No significativo.

RELACIÓN ENTRE LA DISTANCIA TRAGO-POGONION Y LA CONCENTRACIÓN DE IL-6 A LOS 7 DÍAS
GRUPO METILPREDNISOLONA



N=34; r=0.115; p=0.516

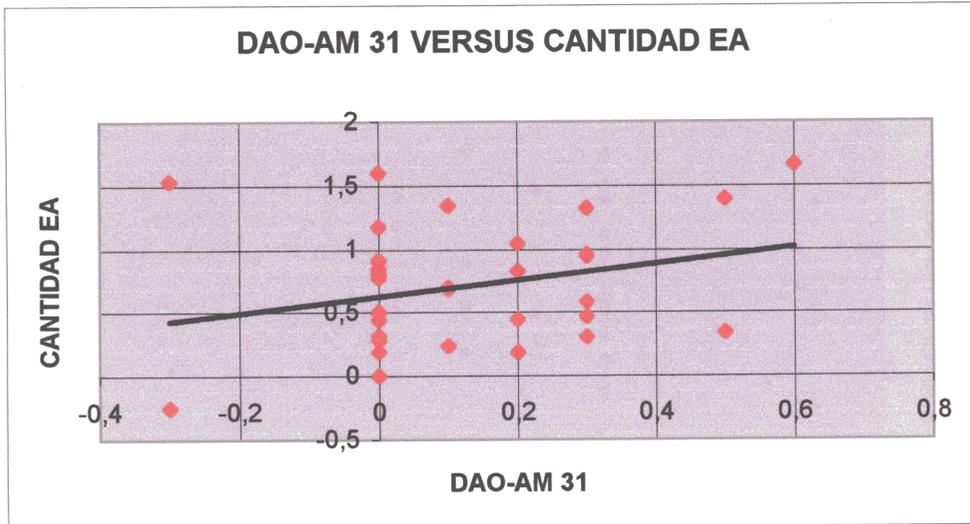
GRUPO DICLOFENACO



N=35; r=-0.083; p=0.634

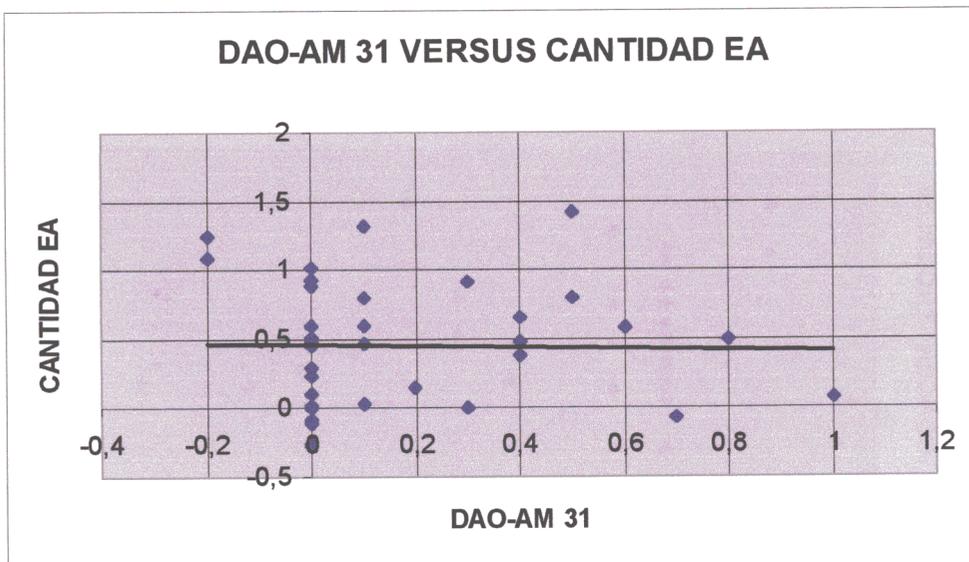
No hubo una relación significativa.

RELACIÓN ENTRE LA DISTANCIA ÁNGULO DEL OJO-ÁNGULO DE LA MANDÍBULA Y LA CANTIDAD DE IL-6 A LOS 7 DÍAS
GRUPO METILPREDNISOLONA



N=34; $r=0.215$; $p=0.222$

GRUPO DICLOFENACO

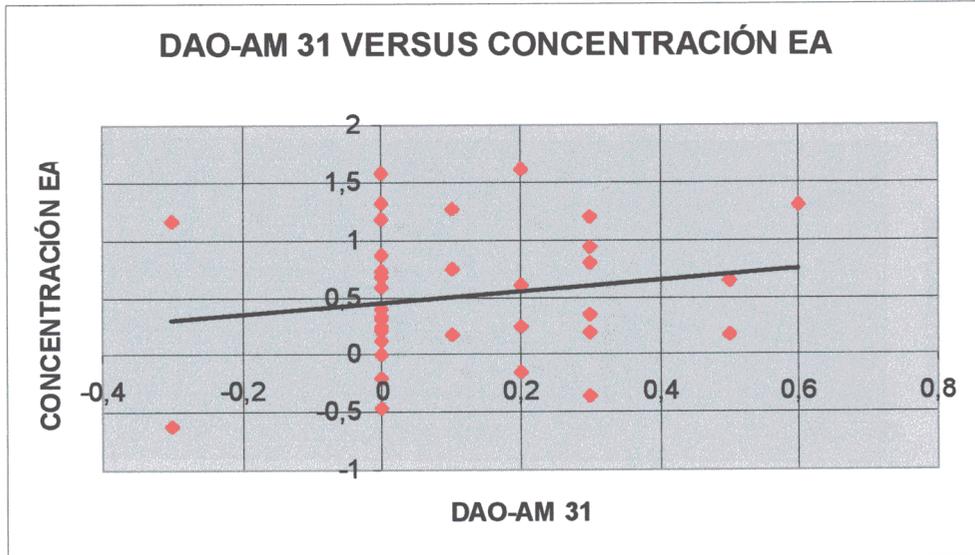


N=35; $r=-0.020$; $p=0.911$

La correlación no fue significativa

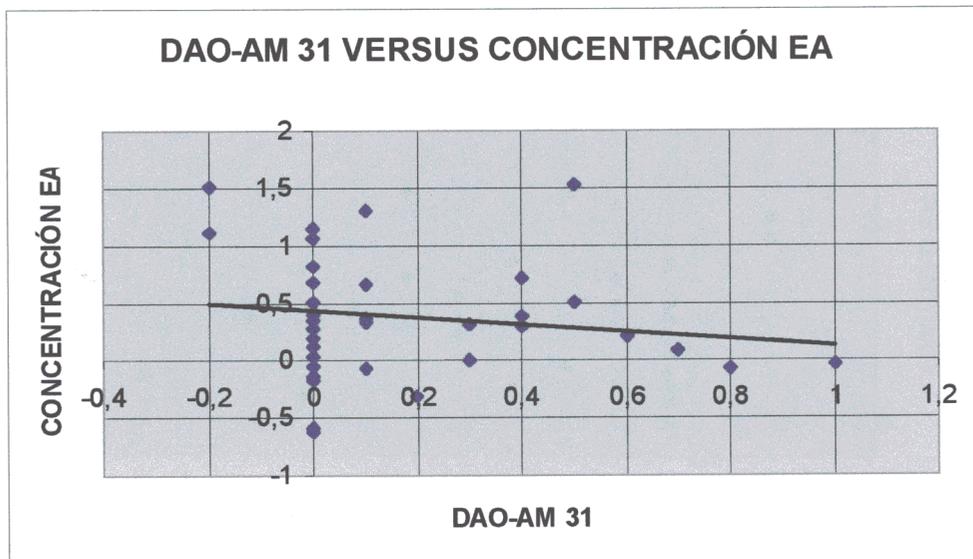
RELACIÓN ENTRE LA DISTANCIA ÁNGULO DEL OJO-ÁNGULO DE LA MANDÍBULA Y LA CONCENTRACIÓN DE IL-6 A LOS 7 DÍAS.

GRUPO METILPREDNISOLONA



N=34; $r=0.125$; $p=0.481$

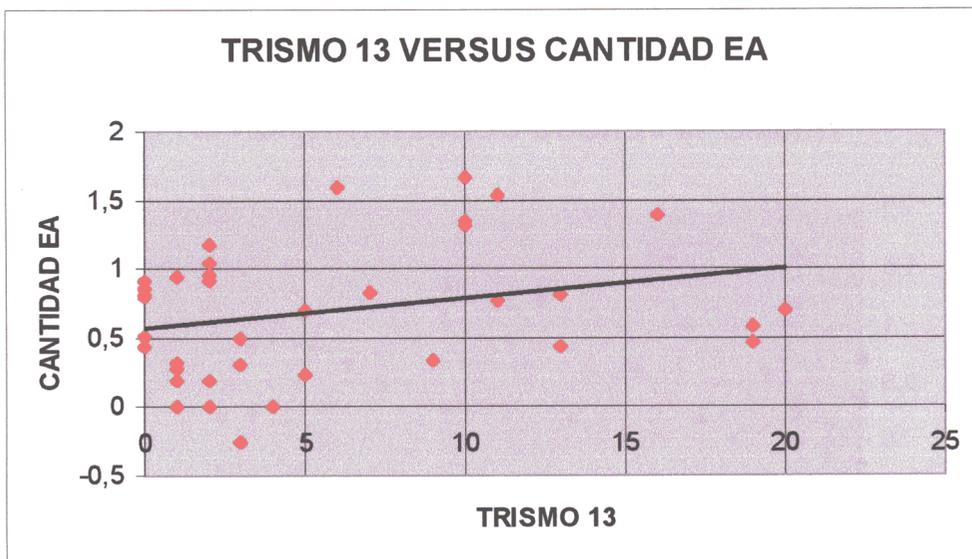
GRUPO DICLOFENACO



N=35; $r=-0.153$; $p=0.380$

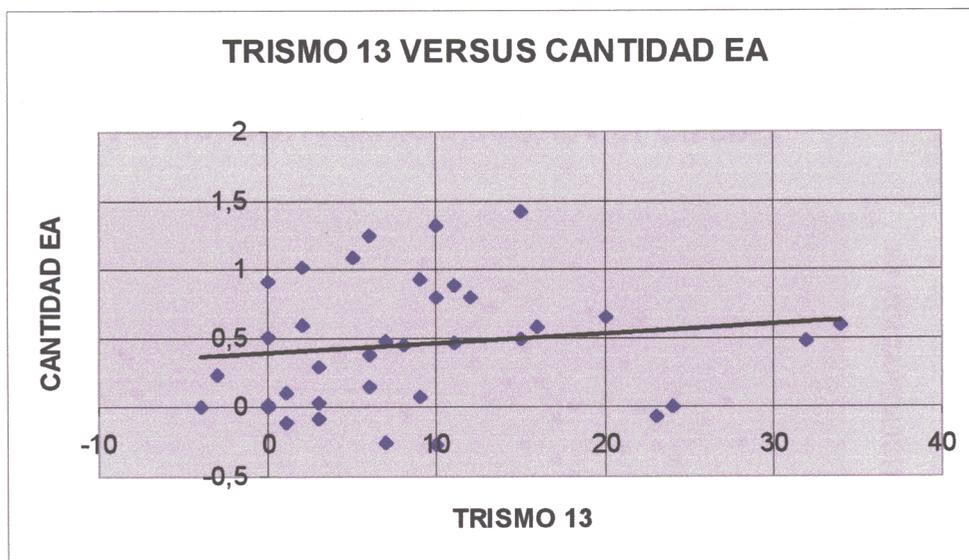
No significación.

RELACIÓN ENTRE EL TRISMO Y LA CANTIDAD DE IL-6 A LOS 7 DÍAS
GRUPO METILPREDNISOLONA



N=34; $r=0.220$; $p=0.212$

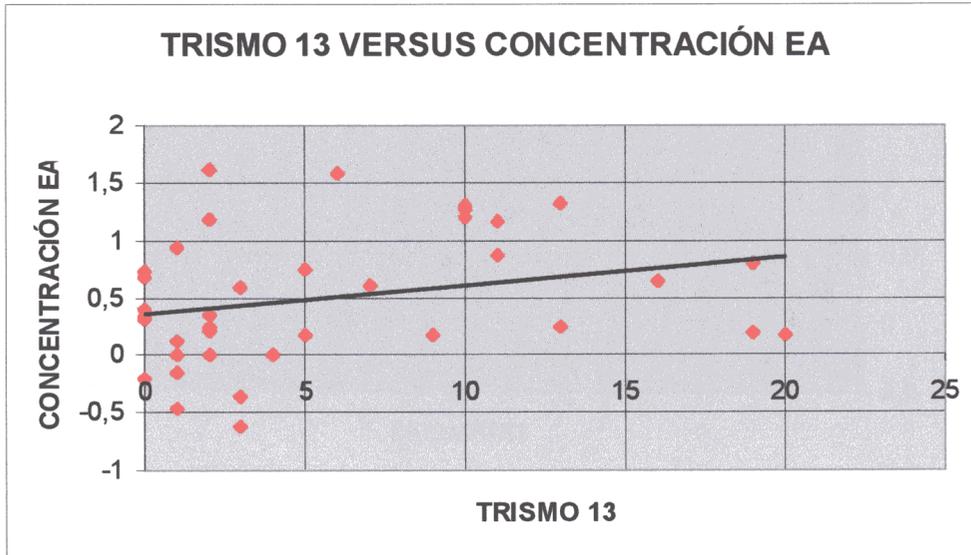
GRUPO DICLOFENACO



N=35; $r=0.1$; $p=0.566$

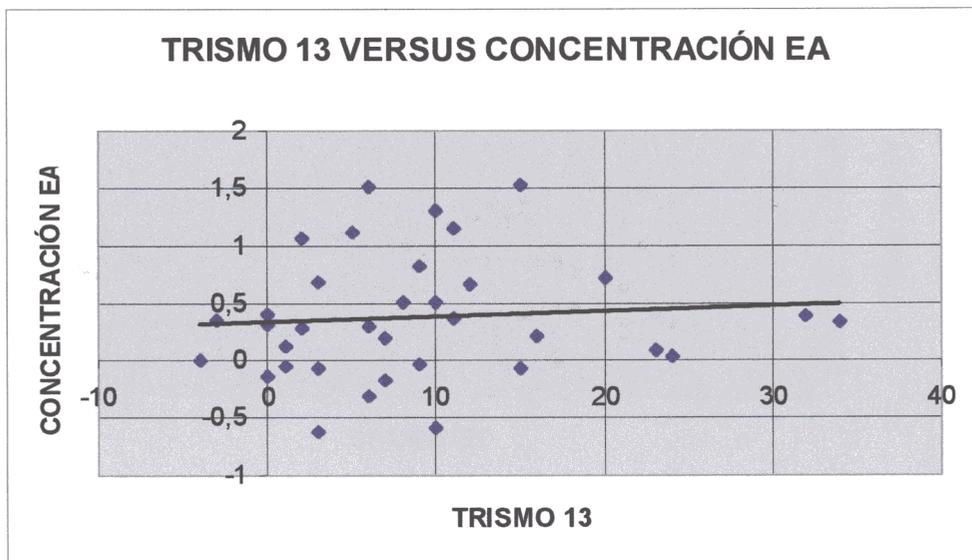
El trismo y la IL-6 no mostraron relación significativa.

RELACIÓN ENTRE EL TRISMO Y LA CONCENTRACIÓN DELA IL-6 A LOS 7
DÍAS
GRUPO METILPREDNISOLONA



N=34; $r=0.244$; $p=0.163$

GRUPO DICLOFENACO



N=35; $r=0.058$; $p=0.740$

No significación.

6. DISCUSIÓN

Con este trabajo hemos pretendido determinar la presencia de IL-6 tras la cirugía del tercer molar inferior y su influencia en los tres síntomas que de forma sistemática aparecen tras la exéresis de este diente: dolor, inflamación y trismo. De este objetivo derivó nuestro segundo punto de interés: ¿qué grupo de antiinflamatorios es el más adecuado para paliar estos síntomas?

Para conseguir este objetivo y otros enumerados en el apartado “hipótesis de trabajo” analizamos una serie de variables clínicas y de laboratorio en dos grupos de trabajo que necesitaban la extracción quirúrgica del tercer molar inferior. Uno de los grupos recibió un antiinflamatorio no esteroideo, el diclofenaco sódico, y el otro grupo un corticoide, metilprednisolona.

Los AINES son eficaces para tratar el dolor postoperatorio moderado. Estas drogas actúan por inhibición de la enzima ciclooxigenasa, evitando así la síntesis local de prostaglandinas del ácido araquidónico en el tejido inflamado.⁽²¹³⁾ La ciclooxigenasa en una forma constitutiva (COX-1) tiene un papel fisiológico en las plaquetas (liberación de tromboxano A₂), en la mucosa estomacal (liberación de prostaglandinas para proteger contra el ácido) y el riñón (control de función). En la forma inducible (COX-2) que es liberada por estímulos inflamatorios, es responsable de la formación de prostaglandinas proinflamatorias. Los AINES actuales inhiben los efectos de ambos tipos de COX y sus efectos sobre COX-1 hacen que puedan tener efectos colaterales no deseados. En nuestro trabajo decidimos emplear el diclofenaco por ser uno de los más representativos de este grupo y de los más utilizados tras la cirugía del tercer molar inferior.^(29,214,215) Según Henrikson y cols⁽²¹⁶⁾ este compuesto es eficaz y bien tolerado, de hecho en nuestro estudio no observamos ningún tipo de efecto secundario. Mayer y cols.⁽²¹⁷⁾ observan en su ensayo clínico sobre este fármaco que es eficaz en el manejo del dolor, inflamación y trismo postoperatorios. El ibuprofeno tiene un amplio respaldo en la literatura anglosajona^(199,218,219,220,221) pero en nuestro medio lleva utilizándose menos tiempo. El paracetamol también se ha investigado mucho, sólo o en unión a la codeína, en dosis de 500 a 1000 mg y se



ha visto que su eficacia analgésica es superior al placebo pero inferior o igual a la mayoría de los AINES⁽²¹⁹⁾, esto es debido a que el dolor tras la extracción de un tercer molar inferior es de origen inflamatorio, por ello no se debe usar paracetamol que no tiene eficacia antiinflamatoria.

Los esteroides inhiben la conversión de los ácidos grasos de la pared celular a ácido araquidónico que es la fuente de las sustancias más potentes (las prostaglandinas y los leucotrienos). En nuestro estudio hemos utilizado la metilprednisolona por ser un esteroide con potentes propiedades antiinflamatorias y con pocas contraindicaciones para su uso: pacientes con tuberculosis activa o inactiva, glaucoma, diabetes mellitus o infección aguda o crónica. Este preparado es de una potencia intermedia, cinco veces la potencia del Cortisol, escasa retención salina y con una acción de duración intermedia, entre 12 y 36 horas. Es bien conocido que los esteroides suprimen la función inmune por lo que existe el riesgo potencial de una mayor incidencia de infección: nosotros no hemos tenido ningún caso de infección a lo largo del tratamiento en ninguno de los dos grupos, ya que sólo utilizamos el glucocorticoide durante tres días; quizás se necesitaría valorar la incidencia de infección en una muestra mucho mayor y en pacientes no tratados con antibiótico.

Como analgésico de rescate decidimos utilizar el metamizol magnésico pues son varios los estudios que demuestran su eficacia frente al dolor postoperatorio.^(222,223) Calatayud y Martínez-González⁽²²⁴⁾ concluyen en su estudio que este preparado es más eficaz en el control del dolor tras la exodoncia del tercer molar inferior que el paracetamol. Además por su escaso poder antiinflamatorio no había riesgo de que nos enmascarara el efecto antiflogístico del diclofenaco y la metilprednisolona.

Referente a los resultados obtenidos en ambos grupos, tanto de las variables clínicas como de laboratorio, conviene destacar que las muestras fueron homogéneas en edad, sexo, lado de intervención, situación y posición del tercer molar, tiempo de intervención, realización de ostectomía y odontosección, hábito tabáquico del

paciente, episodios anteriores de pericoronaritis, cantidad de IL-6 preoperatoria, apertura bucal preoperatoria y medidad faciales preoperatorias, por lo que las diferencias encontradas en el postoperatorio no pueden ser achacadas a las características del paciente antes de la cirugía ni a la cirugía en sí, que fue realizada de una forma reglada y siempre por el mismo cirujano. De hecho, las variaciones debidas a la técnica disminuyen si es siempre el mismo cirujano, como se demuestra en estudios de Holland.⁽²⁰⁵⁾ La única diferencia significativa en el preoperatorio fue que los pacientes del grupo corticoide presentaban una concentración de IL-6 algo superior al grupo de AINE, diferencia que quedó subsanada al hacer el análisis de varianza de medidas repetidas.

Con respecto a las variables clínicas analizadas y en relación con el DOLOR sabemos que su descripción es siempre subjetiva, de hecho se define como una “sensación desagradable y una experiencia emocional asociada con daño tisular, real o potencial”.⁽¹⁶⁹⁾

Tras el trauma tisular que supone la extracción de un tercer molar inferior se produce una hiperalgesia debido a la sensibilización de los nervios aferentes. Cuando las terminaciones nerviosas son sensibilizadas por sustancias proinflamatorias su umbral de activación disminuye y aumenta la respuesta a estímulos dolorosos.

El tratamiento del dolor tras la cirugía del tercer molar inferior como herramienta para evaluar la eficacia analgésica se ha usado con casi todos los antiinflamatorios no esteroideos que existen en el mercado, así como con corticoides, opiáceos, enzimas, etc. La principal razón para el uso de este modelo es que hay un desarrollo de dolor e inflamación y que la población de estudio suele estar conformada por pacientes jóvenes y sanos.

Lo normal en los estudios sobre el dolor es comparar el analgésico a prueba con un placebo. En nuestro estudio no hemos utilizado placebo porque las dos preparaciones están ampliamente estudiadas en diversos ensayos.

Para valorar el dolor y evitar la subjetividad de la que hemos hablado anteriormente, se han usado diversos métodos:

Escala semicuantitativa o verbal: consiste en que el paciente señale su grado de dolor mediante adjetivos. Se han utilizado escalas muy complejas como la utilizada por High⁽²²⁵⁾ en 1988 mediante un cuestionario de 102 adjetivos que describen dolor y que ordenó en 20 subgrupos, los pacientes debían seleccionar aquellas palabras que mejor describían su intensidad de dolor. Fisher⁽¹⁷⁰⁾ en 1988 utilizó una escala semicuantitativa de 9 puntos. Laskin⁽²⁰⁹⁾ utilizó cinco determinaciones: severo, moderadamente severo, moderado, leve y ausente. Beirne⁽²²⁶⁾ usó una escala de grados de dolor muy parecida. Dionne⁽²¹⁹⁾, Cooper⁽¹⁹⁹⁾, Hersh⁽²²⁷⁾ y Gallardo⁽²²⁸⁾ lo simplifican ligeramente y utilizan cuatro grados de dolor: intenso, moderado, leve y ausente. Nosotros en nuestro estudio también utilizamos este último tipo de escala semicuantitativa.

Escala visual analógica: al paciente se le presenta una escala de 10 centímetros en la que el 0 representa no dolor y el 100 dolor máximo o insoportable y debe señalar el dolor experimentado en un momento determinado. Hemos utilizado también esta escala por ser uno de los métodos más objetivos y fiables que existen actualmente, avalado por numerosos investigadores y utilizada ampliamente en el estudio del dolor agudo postoperatorio. ^(172,173,174,193,225,229,230)

Analgésicos de rescate consumidos: obviamente si el paciente nota dolor con el antiinflamatorio asignado, utilizará más analgésicos de rescate. En nuestro estudio hemos utilizado el metamizol magnésico, ampliamente utilizado en España. Otros investigadores utilizan el paracetamol y la aspirina como analgésico de apoyo. ^(193,197) Hay autores como Feinmann⁽²²⁹⁾ y Hansson⁽²³¹⁾, para los que el número de analgésicos de rescate no es indicativo de dolor pues en el grado de dolor experimentado influyen factores psicológicos como la ansiedad y la personalidad neurótica y que este tipo de pacientes consumen más analgésicos de lo que sería necesario.

Fuerza de mordida: High⁽²²⁵⁾ en 1988 diseñó un gnatodinamómetro para medir la fuerza de mordida. Según este autor, el dolor produce un aumento del trismo y una disminución de la fuerza de mordida, esta disminución se correlacionó en su estudio, con el dolor medido mediante escala visual analógica y semicuantitativa.

Como describimos en el apartado de metodología se le entregó al paciente una ficha postoperatoria con una escala visual analógica en la que debía señalar entre 0 y 100 el grado de dolor una hora después de la intervención, 8 horas después, 24, 48 y 72 horas. En la escala semicuantitativa el paciente debía elegir entre dolor ausente, leve, moderado, intenso del primer al quinto día de la intervención y por último debía señalar el número de cápsulas de metamizol magnésicos consumidas del primer al quinto día.

En nuestro estudio coincidimos con autores como Norholt⁽¹⁶⁹⁾ y Habid⁽²³⁰⁾ y Bailey⁽¹⁷³⁾ que afirman que el dolor alcanza un pico entre las 3 y las 8 horas después de la intervención en la escala visual analógica. Nosotros observamos el máximo dolor a las 8 horas tanto en el grupo de corticoide como en el grupo de AINE (diferencia no significativa). A las 24 horas se produjo una disminución de ese dolor en ambos grupos y a las 48 y 72 horas se observó un comportamiento diferente en cada grupo, siendo esta diferencia casi significativa a las 48 horas ($p=0.07$) y muy significativa a las 72 horas ($p=0.01$), presentando mayor dolor los pacientes tratados con diclofenaco.

En la escala semicuantitativa no encontramos diferencias significativas hasta el cuarto día ($p<0.05$) presentando menor dolor el grupo de metilprednisolona.

Y por último observamos que el número de analgésicos consumidos siguió una progresión descendente hasta el quinto día, es decir, los síntomas fueron disminuyendo en ambos grupos. Salvo el primer día los pacientes del grupo diclofenaco utilizaron más analgésicos de rescate, y en el tercer día del postoperatorio la diferencia fue estadísticamente significativa ($p<0.05$)

Como resumen podemos decir, por tanto, que no hay diferencias en el dolor hasta el tercer y cuarto día, siendo éste menor en el grupo que recibió metilprednisolona, recordemos que el paciente tomó antiinflamatorio sólo durante los tres primeros días pero al ser la metilprednisolona de acción intermedia (entre 12 y 36 horas) probablemente en el cuarto día aún duran sus efectos. Intentamos comparar estos resultados con los de otros autores pero nos encontramos con el mismo problema que en el caso de la inflamación. Uso de diferentes compuestos, dosis y vías de administración, comparación con placebo en vez de corticoide y AINE y uso de diferentes sistemas de medición del dolor, así como de diferentes frecuencias de registros. Sin embargo, en un estudio comparable al nuestro sobre ibuprofeno versus metilprednisolona se produce igual dolor con ambos compuestos.

(172)

También estudiamos las diferencias en el grado de dolor medido en la escala visual analógica a lo largo del tiempo, observando que la diferencia en los diferentes momentos de medición fue significativa, en ambos grupos. Pero también nos interesaba comparar los distintos momentos entre sí, así pudimos observar que en el grupo de metilprednisolona fue significativa la diferencia de dolor entre la primera hora y las 8 horas (diferencia que viene dada porque a las 8 horas el paciente ya no conserva la zona anestesiada) y también era significativa la diferencia de dolor entre la primera hora y las 24 horas. Sin embargo, no fue significativa la diferencia entre esta primera hora y las 48 y 72 horas en que el dolor va bajando hasta acercarse a los niveles previos. Comparamos también el dolor a las 8 horas y a las 24 horas, y obtuvimos una diferencia no significativa, siendo ambos momentos los de mayor dolor. Al comparar el dolor de las 8 horas con el de las 48 y 72 horas la diferencia sí fue significativa, puesto que a las 8 horas el dolor es máximo y a las 48 y 72 horas va disminuyendo. Entre las 24 y 48 horas la diferencia no fue significativa pero sí entre 24 y 72 horas puesto que en este último momento el dolor disminuye mucho. Por último entre las 48 y 72 horas no existió diferencia significativa, siendo en ambos casos el dolor discreto.

En el grupo de diclofenaco todas las comparaciones con la primera hora después de la intervención fueron significativas, lo que significa que en este grupo a

las 72 horas aún no se había vuelto a los niveles de la primera hora. No hubo diferencias significativas entre las 8 y las 24 y 48 horas y sí entre las 8 y las 72 horas, siendo el dolor en este momento mucho menor. Entre las 24, 48 y 72 horas no hubo diferencias significativas en el grado de dolor, al igual que entre las 48 y 72 horas.

En cuanto al número de analgésicos de rescate consumidos del primer al quinto día nos interesó valorar el nivel de significación comparando los momentos dos a dos y pudimos observar que en el grupo de metilprednisolona las diferencias fueron significativas excepto entre el segundo y tercer día en que el paciente tomó prácticamente el mismo número de anagésicos y entre el tercero y el cuarto y el cuarto y quinto en que ocurre lo mismo.

En el grupo de diclofenaco no hubo diferencias significativas entre un día y el siguiente, es decir, el número de analgésicos consumidos fue muy parecido, lo que significa que el paciente disminuyó el número de analgésicos de forma muy paulatina.

El análisis de la varianza de medidas repetidas nos mostró que no hubo diferencias entre grupos en el dolor medido mediante escala visual analógica, sí hubo diferencias significativas en el efecto tiempo y en el efecto interacción ($p=0.02$), los dos grupos se comportaron de manera diferente en el dolor a lo largo del tiempo, produciéndose esta diferencia a las 48 y 72 horas. Sin embargo, en el número de analgésicos consumidos la diferencia sólo fue significativa en el efecto tiempo, no habiendo diferencia ni en el efecto grupo ni el efecto interacción.

No encontramos ninguna relación entre el tiempo que duró la intervención y el dolor medido con la escala visual analógica en ninguno de los dos grupos.

Al analizar la relación entre el tiempo de intervención y el número de analgésicos consumidos en el grupo de corticoides observamos que el primer día y el quinto día el paciente tomó más analgésicos cuanto más duró la intervención siendo esta correlación estadísticamente significativa (primer día: $r=0.337$; $p=0.042$, quinto

día: $r=0.361$; $p=0.02$), sin embargo en el grupo de diclofenaco no se dio en ningún caso esta correlación significativa.

Debemos tener en cuenta que no es sólo el trauma quirúrgico (medido principalmente mediante el tiempo de intervención) lo que influye en el dolor; hay otros factores que repercuten en el grado de dolor postoperatorio percibido, como son : el cirujano, el sexo del paciente y factores psicológicos ya comentados, por ello nos encontramos en nuestro estudio con que no hay una relación entre el dolor y el grado de trauma quirúrgico. En esto coincidimos con autores como Amin y Laskin⁽²⁰⁹⁾ que no encontraron relación entre el dolor y el tiempo de intervención, la profundidad ni la angulación del cordal y con Bailey⁽¹⁷³⁾ que no encontró relación con el tipo de colgajo ni con la cantidad de hueso eliminado y Fisher⁽¹⁷⁰⁾, Forbes⁽²²¹⁾ y Northolt⁽¹⁶⁹⁾ que como en nuestro caso demostraron que el tiempo de intervención no influye en el dolor postoperatorio. No debemos olvidar que los pacientes tienen distinta respuesta al trauma quirúrgico.

También nos pareció interesante comprobar la correlación entre el dolor a las 24 horas, medido con la EVA, y el número de analgésicos de rescate consumidos, para comprobar la relativa objetividad de lo que el paciente señalaba en la escala y la correlación fue significativa en el grupo de metilprednisolona ($r=0.318$; $p=0.05$) y casi significativa en el grupo de diclofenaco ($r=0.312$; $p=0.06$)

Descubrimos una correlación clara entre el dolor a las 24 horas y la distancia ángulo del ojo-ángulo de la mandíbula ($r=0.346$; $p=0.04$) en el grupo de diclofenaco, esto refleja que el dolor postoperatorio es de origen inflamatorio. En el grupo de metilprednisolona esta relación no se dio; recordemos que este grupo reflejó un menor dolor postoperatorio.

Existe controversia sobre el momento en que se debe administrar el antiinflamatorio, habiendo una tendencia a administrarlo antes de que aparezca el dolor^(172,228), esto es muy lógico pues como hemos comentado anteriormente, sabemos que el dolor alcanza el pico máximo entre las 3 y 8 horas después de la

intervención por lo que el antiinflamatorio en esos momentos debería haber alcanzado una concentración aceptable en plasma, sin embargo, nosotros pensamos que en un estudio clínico es más apropiado esperar al comienzo del dolor para poder hacer una mejor evaluación de éste.

En relación a otra de las variables analizadas, la INFLAMACIÓN, lo primero que debemos señalar es que es muy difícil de medir o cuantificar, por ello hay mucha controversia en relación a los métodos empleados en esta medición que son variados:

Fotografías: deben ser realizadas sin variar las condiciones de luz, posición de la cabeza del paciente, etc, por lo que no son muy fiables. Este método lo han utilizado autores como Beirne y cols⁽²²⁶⁾, mediante trípode colocado a la altura de la cabeza del paciente, las fotografías son diapositivas que se proyectan sobre un fondo blanco para poder dibujar una serie de líneas en esa proyección para poder registrar la inflamación. Consideramos que este método es lento, caro y puede haber errores en la posición de la cabeza del paciente.

Arco facial: es parecido a un arco facial de prótesis con una horquilla de mordida en la que se registra en el preoperatorio la oclusión del paciente mediante cera, para que en las siguientes revisiones no se modifique la posición del arco facial, éste consta de una serie de punteros que miden la inflamación apoyándolos de forma suave en la piel del paciente, siempre en el mismo punto. Hemos observado en nuestra revisión bibliográfica que son muchos los autores que utilizan este método, desde arcos faciales sencillos que solo miden la inflamación en el plano horizontal, justo a la altura donde se encuentra el tercer molar inferior, como van der Westhuyzen⁽¹⁷⁴⁾ o mucho más complicados para registrar la inflamación en más dimensiones. ^(172,205,226) No nos gusta este método por ser poco aceptado por el paciente por su incomodidad por tener que introducir la horquilla en la boca en momentos en que el paciente presenta trismo e inflamación en la zona en que deben apoyarse los punteros.

Escala visual analógica: el paciente valora su propia inflamación de 0 a 100. Creemos que este método no es aceptable pues el paciente no tiene criterio sobre lo que se considera poco o muy inflamado. En todo caso sería válido si se acompañara de dibujos o gráficos.

Estereografía: el paciente se sienta en una silla con la cabeza fijada en un cefalostato mediante puntos en el meato auditivo externo y en el puente nasal. Se fotografía el perfil del paciente inmediatamente antes de la operación y en las visitas de revisión. Este método es utilizado por Ükok⁽²³²⁾, creemos que el cefalostato reduce los cambios en la posición de la cabeza, pero es difícil apreciar la inflamación sólo con el perfil.

Pletismógrafo facial: mide el contorno facial en tres dimensiones. Los autores⁽¹⁸²⁾ lo definen como no invasivo, rápido y fácil de usar. Lo desconocemos aunque pensamos que debe ser parecido al arco facial.

Tomografías y ultrasonografía: para determinar la cantidad de edema facial. Es usado por Esen y su equipo⁽²⁰⁸⁾ con indudables ventajas, pero encarece la investigación.

Nosotros como se indicó en el apartado de metodología hemos seguido el método utilizado por Amin y Laskin⁽²⁰⁹⁾, que es aceptado actualmente por numerosos autores.⁽²²⁸⁾ Consiste en medir la distensión de los tejidos, mediante sutura de 2-0, usando puntos de referencia: del trago a la comisura bucal, del trago al mentón (aunque esta distancia no la usó Laskin sino que la hemos tomado de autores como Martínez-González⁽¹⁸³⁾ y Gómez Font⁽²³³⁾) y del ángulo externo del ojo al ángulo de la mandíbula. Este método tiene sus dificultades, pues salvo que se tatúe al paciente los puntos de referencia basales, en la siguiente medición se pueden perder estas referencias por la propia distensión de los tejidos, aunque el hecho de que las mediciones las haga siempre el mismo investigados subsana en gran parte este problema.

Laskin⁽²⁰⁹⁾ habla en sus estudios de porcentaje de inflamación facial aplicando las siguientes fórmulas:

$$\frac{\text{Medida horizontal} + \text{Medida vertical}}{2} = \text{Medida Facial}$$

$$\% \text{ de inflamación} = \frac{\text{Medida postoperatoria} - \text{Medida preoperatoria}}{2} \times 100$$

Nosotros hemos preferido trabajar con las tres medidas por separado y no hallar el porcentaje, sólo la diferencia en milímetros entre la medida postoperatoria y la preoperatoria o basal.

La mayoría de los autores consultados están de acuerdo en que la inflamación máxima se produce entre las 24 y 48 horas.^(234,235) Nosotros decidimos medir la inflamación a las 24 horas para hacerlo coincidir con la toma de muestra del fluido crevicular y así poder relacionar la inflamación y la IL-6 presente en ese momento que según muchos autores alcanza el pico a las 24 horas.^(22,23,107,122,123) No pretendimos en ningún momento registrar la inflamación máxima.

La primera medida facial registrada fue la distancia del trago al ángulo o comisura bucal que se tomó, como hemos comentado, antes de la intervención, a las 24 horas y a los 7 días. Esta distancia aumentó a las 24 horas para ir disminuyendo a los 7 días, sin llegar a alcanzar los niveles preoperatorios.

Debemos resaltar que hubo una menor inflamación en el grupo que fue tratado con metilprednisolona, diferencia que fue estadísticamente significativa a las 24 horas ($p < 0.05$). En las otras dos mediciones (T-P; AO-AM) también es menor la inflamación en el grupo tratado con corticoides, aunque las diferencias no llegan a ser significativas.

Ya hemos comentado que la inflamación aumenta a las 24 horas para disminuir algo a los 7 días sin llegar a los niveles preoperatorios, pues bien, estas diferencias en el tiempo fueron significativas en los dos grupos y en las tres medidas faciales estudiadas.

También realizamos un test de comparaciones múltiples y observamos diferencias significativas al comparar la distancia trago-ángulo de la mandíbula preoperatorias con la misma distancia a las 24 horas y a los 7 días y al comparar la inflamación de las 24 horas con la de los 7 días, en ambos grupos.

En el caso de las distancias trago-pogonion y ángulo del ojo-ángulo de la mandíbula, no hubo diferencias significativas entre estas medidas tomadas en el preoperatorio y el séptimo día, es decir, en el momento de la retirada de puntos el paciente presentó unas medidas faciales parecidas a las del preoperatorio, y sí fueron significativas las diferencias entre el preoperatorio y las 24 horas y las 24 horas y el séptimo día, tanto en el grupo de metilprednisolona como en el grupo de diclofenaco.

El análisis de la varianza de medidas repetidas nos permitió de nuevo comprobar que aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0.08$) presentaba algo mayor la distancia trago-ángulo de la boca el grupo de diclofenaco. La variación de esta distancia a las 24 horas y a los 7 días fue estadísticamente significativa, no así la interacción entre grupos pues ambos grupos evolucionan en el tiempo de una forma muy similar, aunque la mayor subida de distancia trago-ángulo de laboca en el grupo tratado con AINE a las 24 horas hace que la diferencia sea casi significativa ($p=0.09$).

En las otras dos medidas faciales hubo diferencias significativas en el efecto tiempo ($p=0$) pero no en el efecto grupo ni en el efecto interacción.

Aunque sería lógico pensar que cuanto mayor sea el tiempo que dura la intervención mayor debería ser la inflamación por haber sido sometidos los tejidos a

una mayor agresión no hemos podido encontrar una relación claramente significativa nada más que en el caso de la distancia trago-pogonion a las 24 horas en el grupo de corticoide ($r=0.373$; $p=0.02$)

Aunque hay múltiples estudios sobre el efecto de los AINES y los corticoides en la inflamación postquirúrgica no son fácilmente comparables por los diferentes sistemas de medición de la inflamación utilizados y por las variaciones en los compuestos administrados, ya que la lista de antiinflamatorios es amplísima, y las diferencias en las vías de administración de los preparados y sobre todo en las dosis utilizadas. La vía de administración más frecuente que hemos observado para los corticoides es la intravenosa en dosis única y elevada como en estudios de Esen⁽²⁰⁸⁾ que administraba 125 mg antes de la cirugía, de Peillon⁽²³⁶⁾ con 1,5/kg también antes de la intervención, Hyrkäs⁽¹⁹²⁾ o Neupert⁽¹⁷⁵⁾ con cantidades algo menores. Otra vía de administración es la intramuscular⁽²³⁷⁾ y la vía oral que ha sido la elegida por nosotros, encontramos también en esta forma de administración una gran variabilidad de dosis^(182,204), siendo la más baja la que aplicamos en nuestro estudio coincidiendo con autores como Bystedt⁽²⁰⁶⁾ de 12 mg/día durante 3 días. Decidimos utilizar esta dosis y en ese intervalo de tiempo para no producir una supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. Esto se produciría con dosis mucho mayores y duración superior a los cinco días.⁽²⁰¹⁾ Nos pareció además que la vía oral tenía la ventaja de la mejor aceptación por parte del paciente, sin olvidar el inconveniente de la posibilidad de falta de cumplimiento.

Debemos destacar, no obstante, que en los trabajos analizados el mejor postoperatorio se obtiene en el grupo tratado con glucocorticoide, como es el caso del estudio de Holland⁽²⁰⁵⁾ que administrando 40 mg de metilprednisolona i.v. redujo la inflamación en un 56% y también redujo el dolor. Milles⁽¹⁸²⁾ encontró también una gran reducción de la inflamación administrando 16 mg de metilprednisolona la noche antes de la intervención y 20 mg inmediatamente antes de comenzar la cirugía, sin embargo el trismo o el dolor no se vieron afectados.

La tercera variable clínica el TRISMO se define como una disminución de la apertura bucal de carácter transitorio.

Así como en la inflamación y el dolor no existe un método de medición cien por cien eficaz y objetivo, en el caso del trismo todos los autores consultados lo miden de la misma forma en que lo hemos hecho nosotros: se registró la máxima apertura bucal entre los bordes incisales de los incisivos superiores e inferiores con un calibre antes de la cirugía y en cada una de las revisiones. La diferencia entre la medida basal preoperatoria y la postoperatoria nos define el trismo que viene dado en milímetros. Amin y Laskin⁽²⁰⁹⁾ hablan más bien de porcentaje de trismo:

$$\% \text{ de trismo} = \frac{\text{Medida preoperatoria} - \text{Medida postoperatoria}}{\text{Medida preoperatoria}} \times 100$$

Según muchos autores el mayor trismo se produce entre las 24 y 48 horas después de la intervención.^(183,235) En nuestro trabajo observamos a las 24 horas un trismo marcado, es decir, una brusca disminución de la apertura bucal, y a los 7 días aún no se ha recuperado la apertura bucal preoperatoria. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que tomó AINE y el grupo que tomó corticoide.

Las diferencias entre los tres momentos de medición de la apertura bucal fueron significativas en ambos grupos. También pudimos observar mediante test de comparaciones múltiples que las diferencias eran significativas tanto entre el preoperatorio y la apertura bucal a las 24 horas como entre la situación basal y a los 7 días y entre las 24 horas y los 7 días. Esto ocurría también entre ambos grupos.

Mediante el análisis de la varianza de medidas repetidas pudimos constatar que efectivamente no hubo diferencias entre los dos grupos. Sí fue significativa la diferencia en el efecto tiempo, es decir, las diferencias entre los tres momentos de medición considerando conjuntamente los dos grupos y tampoco fue significativo el

efecto interacción, es decir, los cambios en el tiempo son muy parecidos en los dos grupos.

Por tanto no encontramos diferencias en el trismo según el antiinflamatorio usado. Sin embargo, Troullos⁽¹⁷²⁾ obtiene un menor trismo con metilprednisolona que con ibuprofeno.

Debido a que no se conoce con certeza la patogenia del trismo decidimos estudiar si el tiempo que duraba la cirugía (indicador indirecto del trauma quirúrgico) influía en el grado de apertura bucal; así como si había alguna relación con la inflamación y con el dolor.

En cuanto a la relación del trismo con el tiempo de intervención no fue significativa en ninguno de los dos grupos, ni en el registro de las 24 horas ni en el de los 7 días.

Sin embargo, es de destacar que hubo una correlación significativa entre la inflamación y el trismo en el grupo de metilprednisolona a las 24 horas en las tres mediciones faciales que se utilizaron para medir la inflamación: correlación significativa entre trismo y la distancia trago-ángulo de la boca ($r=0.594$; $p<0.001$), entre el trismo y la distancia trago-pogonion ($r=0.561$; $p<0.01$) y la distancia ángulo del ojo-ángulo de la mandíbula ($r=0.473$; $p=0.003$), es decir, una mayor inflamación viene también acompañada de un mayor trismo. Lo mismo ocurría a los 7 días: cuanto mayor era la inflamación remanente en el paciente mayor era el trismo.

En el grupo que tomó diclofenaco, aunque también hubo una correlación positiva entre el trismo y las tres medidas faciales tomadas a las 24 horas de la intervención, sólo fue significativa en el caso de la distancia trago-ángulo de la boca ($r=0.333$; $p=0.04$). A los 7 días la correlación seguía siendo positiva pero sólo fue significativa entre el trismo y ángulo del ojo-ángulo de la mandíbula ($r=0.374$; $p=0.02$)

Esta correlación positiva podría indicarnos que el trismo mantiene una relación causal con la inflamación. Son varios los estudios que demuestran la relación entre el trismo y la inflamación: se observa una menor reducción de la apertura bucal durante los 7 días postoperatorios cuando se compara un antiinflamatorio eficaz con un placebo^(172,173,228) o cuando se compara un esteroide con placebo.⁽¹⁷⁵⁾ Además es muy significativo que estudios con paracetamol han puesto de manifiesto el poco efecto que éste tiene sobre el trismo,^(29,171) lo que indicaría que el efecto antiinflamatorio es importante en la reducción del trismo. El uso de diclofenaco demostró un menor trismo que el uso de aspirina en estudios de Bailey⁽¹⁷³⁾ así como comparado con paracetamol en estudios de Puche y Martínez-González.⁽²⁹⁾

Sin embargo, no hemos podido llegar a estas conclusiones con respecto al dolor pues no encontramos una correlación significativa. Coincidimos con Calatayud y Martínez-González⁽²²⁴⁾ que tampoco hallan relación entre dolor y trismo. En estudios de Norholt⁽¹⁸⁸⁾ no hubo diferencias en la apertura bucal postoperatoria en pacientes tratados con ibuprofeno, que es un gran analgésico, y con placebo. La capacidad para abrir la boca cuando hay dolor postquirúrgico depende de factores fisiológicos,⁽²³⁸⁾ pero también de factores psicológicos: el paciente tiene la sensación subjetiva producto de la ansiedad de que el abrir la boca le va a provocar dolor. Esto lo corroboran estudios de Bjornsson⁽²³⁹⁾ en los que se comprueba que el trismo es menor tras una segunda cirugía que la primera vez que al paciente se le extrae el tercer molar inferior, ya que el paciente conoce los síntomas. La relación entre trismo y dolor no debe ser muy fuerte puesto que a los 7 días no hay apenas dolor y sin embargo la disminución en la apertura bucal es aún significativa con respecto al postoperatorio.

Hay otros autores que culpan al dolor de la presencia del trismo. Para ellos éste sería un reflejo fisiológico para evitar el dolor producido por los movimientos de apertura más que los efectos limitantes de la inflamación y corroboran su teoría mediante estudios en los que pacientes tratados con el antiinflamatorio más potente (indometacina) presentaban menor inflamación que los tratados con paracetamol y

sin embargo ambos grupos tenían el mismo trismo.^(173,209) También asocia un menor trismo con menor dolor, el problema es que en este estudio no se midió la inflamación, por lo que no se puede saber si también hubiera encontrado una correlación.

Nosotros en nuestro trabajo hemos llegado a la conclusión de que es la inflamación lo que más influye en el trismo, puesto que hemos encontrado una correlación significativa, de hecho un signo de inflamación es la impotencia funcional y el trismo mide esa pérdida de función, pero que no se puede despreciar el dolor como causa de trismo, sea por mecanismos fisiológicos (reflejo de protección en un intento de evitar más trauma o dolor) o simplemente psicológicos.

Debemos destacar que son varios los autores que proponen la combinación de un AINE y un corticoide para combatir el dolor, la inflamación y el trismo que se producen tras la extracción de un tercer molar inferior ya que así se alcanzaría la máxima analgesia, la mínima inflamación y mayor apertura bucal^(172,228), de hecho Hyrkäs y cols⁽¹⁹²⁾ usaron una combinación de los dos antiinflamatorios objeto de nuestro estudio: 40 mg de metilprednisolona i.v. con diclofenaco, comparado con diclofenaco solo, obteniendo un menor dolor al usar los dos antiinflamatorios combinados.

En una segunda parte de nuestro estudio se analizaron CANTIDAD Y CONCENTRACIÓN DE IL-6, encontrando diferencias significativas a las 24 horas, en que hubo mayor cantidad y concentración de IL-6 en el grupo de diclofenaco ($p < 0.01$) y a los 7 días, en que la relación se invierte y la mayor cantidad y concentración de ésta se da en el grupo de metilprednisolona ($p < 0.01$)

Es lógico que tanto la cantidad como la concentración de IL-6 sigan el mismo patrón puesto que la concentración de IL-6 es la cantidad dividida por el fluido crevicular gingival.

No sabemos a ciencia cierta la razón de este comportamiento, que haya menos IL-6 en el grupo de metilprednisolona a las 24 horas probablemente se debe a que los corticoides inhiben la IL-6 en mayor medida que los AINES.

Para determinar la cantidad y concentración de IL-6 se tomaron muestras de fluido crevicular gingival antes de la intervención (A), inmediatamente después (B), una hora después (C), a las 24 horas (D) y a los 7 días en el momento de la retirada de puntos (E).

Como en el caso de las otras variables estudiadas se realizó un test de comparaciones múltiples y se observó que en el grupo de metilprednisolona no hubo diferencias significativas entre el momento A y el B y el A y el C y sí entre A y D (preoperatorio y 24 horas) y A y E (preoperatorio y 7 días). La cantidad y concentración de IL-6 fueron muy parecidas en el momento B y C y sin embargo las diferencias fueron significativas entre B y D (inmediatamente después de la intervención y 24 horas después) y entre B y E (después de la intervención y a los 7 días) así como entre C y D (una hora y 24 horas después) y C y E (una hora después y 7 días) y no hubo diferencias significativas entre las 24 horas y los 7 días.

En el grupo de diclofenaco el comportamiento fue absolutamente el mismo excepto entre la cantidad y concentración de IL-6 a las 24 horas y a los 7 días en que sí hubo una diferencia estadísticamente significativa.

Al realizar el análisis de la varianza de medidas repetidas pudimos observar que no existían diferencias significativas entre grupos en la cantidad y concentración de IL-6. Sin embargo, sí fue significativo el efecto tiempo, es decir, las diferencias entre los cinco momentos de toma de muestras considerando conjuntamente los dos grupos y también fue significativo el efecto interacción, es decir, los dos grupos no se comportaron de la misma manera a lo largo del tiempo. Lo mismo ocurrió, como era de esperar, en el caso de la concentración de IL-6.

Siguiendo los objetivos que nos marcamos al principio de nuestro trabajo estudiamos la relación entre el tiempo de intervención y la cantidad y concentración de IL-6, pero no encontramos una correlación significativa entre estas dos variables en ninguno de los dos grupos, en ninguno de los momentos de toma de muestras.

Son muchos los autores que sí que han encontrado una correlación estadísticamente significativa entre el tiempo de intervención y la cantidad y concentración de IL-6. Así en un estudio realizado por Fujiwara⁽¹¹⁵⁾ sobre pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar hubo una correlación significativa entre el valor de la IL-6 y la duración de la operación. Lo mismo ocurrió en pacientes sometidos a cirugía toracoabdominal.⁽¹⁰⁷⁾ La razón de que nosotros no hayamos encontrado relación entre la duración de la cirugía y la IL-6 quizás se debe a que los tiempos en nuestro campo se miden en minutos y no en horas de intervención como en los ejemplos mencionados.

Como en otros tipos de intervenciones se ha visto una relación entre una mayor cantidad y concentración de IL-6 y un peor postoperatorio⁽²⁴⁰⁾ decidimos hacer la correlación entre la inflamación, dolor y trismo con la cantidad y concentración de IL-6.

Encontramos, a las 24 horas, y tan solo con respecto a la inflamación, que hubo una correlación significativa entre la distancia ángulo del ojo-ángulo de la mandíbula y la cantidad y concentración de IL-6 en el grupo de diclofenaco (cantidad de IL-6: $r=0.512$; $p=0.002$, concentración de IL-6: $r=0.414$; $p=0.01$). Es lógico hallar esta relación si recordamos que la IL-6 es un mediador muy importante de la inflamación, pensamos que si no se ha encontrado una relación mucho mayor es precisamente por estar el paciente tratado con antiinflamatorios.

A los 7 días no hubo una correlación estadísticamente significativa ni con la inflamación ni con el trismo en ninguno de los dos grupos.

Ozhato⁽²²⁾, coincidiendo con nuestros hallazgos, afirma que los niveles de IL-6 representan el estado inflamatorio postoperatorio, lo cual es muy importante para un manejo clínico efectivo. Es claro, por tanto, que la IL-6 aumenta en el postoperatorio participando en la inflamación (ya que es una citoquina proinflamatoria), estudios de Wakusawa⁽¹⁶⁴⁾ demuestran que también aumentan las citoquinas antiinflamatoria como la IL-10 e IL-1Ra, probablemente para mantener un balance durante la cirugía.

Varios autores han encontrado también una correlación entre el aumento de IL-6 y las complicaciones postoperatorias como las de tipo infeccioso.^(114,141,142) El trauma quirúrgico por sí solo es suficiente para la liberación de IL-6 mientras que la endotoxemia podría ser un estímulo adicional que aumenta la concentración de IL-6.⁽¹¹⁰⁾ Nosotros no podemos corroborar la relación de la IL-6 con la infección puesto que en nuestro estudio no hemos tenido ningún caso de sobreinfección postoperatoria.

Según Tonnesen⁽²⁷⁾ la medida rutinaria de IL-6 sirve como parámetro para la identificación de pacientes que van a desarrollar complicaciones postoperatorias y que necesitan por tanto, una monitorización postoperatoria más cuidadosa. Es decir, la asociación de un exagerado incremento en los niveles postoperatorios plasmáticos de IL-6 y las complicaciones postoperatorias puede tener un significado pronóstico.⁽²⁴³⁾

En estos pacientes con complicaciones además de estar la concentración más elevada, la IL-6 está presente durante un periodo más prolongado. El que se detecte una presencia prolongada de IL-6 circulante indica que es liberada activamente durante varios días, ya que su vida media es corta. Di Padova⁽²⁴⁾ detecta IL-6 una hora después del comienzo de la intervención quirúrgica (colecistectomía) permaneciendo significativamente elevada a las 72 horas. Nosotros hemos encontrado la IL-6 todavía elevada al séptimo día de la intervención, momento en que el fenómeno inflamatorio está aún presente en el organismo.

Al igual que nosotros hemos detectado la IL-6 tras la extracción quirúrgica del tercer molar inferior, otros autores lo han hecho en lesiones de quemaduras y tras cirugía electiva.^(74,244,245) Ya que la IL-6 es un mediador de la reacción de fase aguda en el hombre, es lógico pensar que el aumento en suero de IL-6 tras cirugía esté

relacionado con el grado de daño tisular.⁽²¹⁾ Esto se ha demostrado en diferentes estudios sobre pacientes sometidos a cirugía en los que se ha visto relacionada la IL-6 con el grado de daño tisular, convirtiéndose así en un marcador temprano y sensitivo del daño quirúrgico. En general, cuanto más grande es el daño quirúrgico, más grande es la respuesta en suero de IL-6 y más elevado el pico de concentración.⁽¹²³⁾

En todos los tipos de cirugía hay un aumento de IL-6, aunque, como era de esperar, en cirugía menor los picos son mucho menores que en cirugía mayor, habiendo variaciones según la técnica empleada y el tipo de cirugía, por ejemplo, en cirugía cardiocirculatoria se eleva mucho la IL-6 pues supone un trauma tisular severo.⁽²³⁾ En niños de entre 23 y 77 meses la respuesta de IL-6 a la cirugía cardiaca (bypass cardiopulmonar) fue similar a la de los adultos, produciéndose también un incremento de IL-6.⁽²⁴⁶⁾ Lo mismo ocurre en bebés y niños sometidos a cirugía abdominoperineal en los que el incremento máximo de IL-6 se produce a las 24 horas cayendo los niveles a las 48-72 horas.⁽²⁴⁷⁾

Un amplio estudio sobre 21 bebés de 3 días de edad como media, sometidos a cirugía de distintos tipos (atresia esofágica, hernia diafragmática congénita, anomalía anorrectal, estenosis pilórica, etc.) indicó que a pesar de la inmadurez del sistema inmune el comportamiento de la IL-6 es similar a los adultos, incrementándose la IL-6 en el periodo postoperatorio.⁽²⁴³⁾

En las intervenciones de neurocirugía también hay un incremento de IL-6, alcanzándose el pico en el primer día postoperatorio y disminuyendo después gradualmente. La concentración máxima de IL-6 fue considerablemente mayor en tratamientos complicados como tumores cerebrales y aneurismas.⁽²⁴⁸⁾

La cirugía abdominal también propicia la liberación de IL-6, pues es un tipo de intervención en la que se ven implicadas endotoxinas.^(121,122)

Sakamoto⁽¹⁰⁷⁾ observó que la IL-6 es proporcional al daño quirúrgico comparando los valores en distintos tipos de cirugía, siendo mayores en las cirugías más agresivas. Parry-Billing⁽¹²⁴⁾ también realizó esta comparación hallando un mayor aumento de IL-6 en la reparación de un aneurisma aórtico abdominal que de una hernia inguinal. Esto también se puede demostrar comparando los niveles al realizar

una misma intervención a cielo abierto o con laparoscopia como hizo Bellón⁽¹²³⁾: con la colecistectomía laparoscópica hubo menos IL-6. Esto sugiere que la producción de esta molécula está relacionada con el daño tisular. La alta subida que experimenta la IL-6 a las 24 horas de la cirugía del tercer molar inferior indica que éste es un procedimiento en el que hay un gran trauma quirúrgico.

A modo de resumen se puede decir que los hallazgos de un incremento en la concentración sérica o local de IL-6 en cualquier tipo de intervención quirúrgica, tras la incisión, apoyan la teoría de que la IL-6 tiene un importante y temprano papel en la respuesta inflamatoria.⁽²¹⁾ Como ha quedado reflejado en páginas anteriores ante diferentes tipos de cirugía hay una respuesta diferente de IL-6 y de otras citoquinas, por ejemplo, tras cirugía abdominal sólo aumentan los niveles de IL-6, mientras que en cirugía cardíaca aumentan IL-6, IL-1 y TNF- α , pues los cambios inmunoinflamatorios tras cirugía cardíaca son generalmente más pronunciados que en otros tipos de cirugía mayor.

Ya que esta citoquina es una de las más importantes en la respuesta fisiológica al trauma, inflamación e infección, se está haciendo un gran esfuerzo de investigación para buscar métodos que regulen los efectos sistémicos de la IL-6 para poder controlar el postoperatorio, habiéndose probado los glucocorticoides en estudios experimentales y clínicos. La elevación, tanto exógena como endógena, del nivel de glucocorticoides en sangre disminuye la producción de IL-6 en estudios animales y humanos.⁽¹¹⁹⁾ De hecho, en nuestro estudio creemos no haber encontrado una relación más directa de los síntomas postoperatorios con la IL-6 precisamente por estar su liberación inhibida con los glucocorticoides y AINES. La forma de comprobarlo sería no administrando al paciente ningún antiinflamatorio ni analgésico, lo cual no sería aceptable éticamente.

Varios investigadores han obtenido resultados satisfactorios con el uso de glucocorticoides y AINES en la inhibición de IL-6, así Teoh⁽¹¹⁷⁾ detecta menor concentración de IL-6 en los pacientes que recibieron 250 mg i.v. de metilprednisolona al ser sometidos a bypass coronario. También en cirugía de bypass Engelman⁽¹¹⁸⁾ observó disminución de IL-6 en los pacientes tratados con un gramo de metilprednisolona antes de la intervención y 4 mg cada 6 horas de dexametasona después de la operación, abandonando estos pacientes la unidad de cuidados intensivos un día antes. A las mismas conclusiones llega Osuka⁽²⁴⁸⁾ en neurocirugía

con menores niveles de IL-6 y mejor postoperatorio en pacientes tratados con glucocorticoides.

Tengamos en cuenta la gran diferencia en las dosis de corticoides administradas en los ejemplos anteriores en relación a nuestro trabajo (sólo 12 mg/día), por ello en nuestro estudio los resultados en el postoperatorio no son tan llamativos como en los ejemplos anteriores.

Además de intentar regular la producción de IL-6 con corticoides se están investigando otros preparados con menos efectos colaterales como el ibuprofeno u otros antiinflamatorios no esteroideos, habiendo una menor elevación de IL-6 cuando se administran estos antiinflamatorios, como se demuestra en el estudio realizado por Chambrier⁽¹²⁰⁾, en el que se estudió el efecto del tratamiento pre y postoperatorio con ibuprofeno en pacientes sometidos a colecistectomía.

Hemos hablado solamente de cirugía general porque hay muy pocos estudios sobre la relación de la IL-6 con la Cirugía Bucal. No hemos encontrado ningún trabajo sobre IL-6 y cirugía del tercer molar inferior, lo más relacionado es el trabajo de Blakey⁽²⁴⁹⁾ que investigó sobre la presencia de IL-1 β en el fluido crevicular gingival en casos de pericoronaritis, encontrando que los niveles de esta citoquina en los terceros molares sintomáticos estaban aumentados con respecto a molares asintomáticos en pacientes control. Esto reflejaría la respuesta inflamatoria del paciente en la pericoronaritis por la proliferación de microorganismos anaerobios. Se necesitarían más estudios de este tipo para demostrar si los niveles elevados de IL-1 β podrían predecir en qué casos se desarrollará una pericoronaritis, diferenciando los pacientes susceptibles de aquellos que no tendrán pericoronaritis.

Sólo hay un grupo de investigadores que relaciona la IL-6 con la cirugía tanto Bucal como Maxilofacial (aunque no específicamente con la cirugía del tercer molar inferior), se trata de Miyawaki y su equipo^(20,250) que relacionó la IL-6 con quistectomía, extirpación tumores benignos, cirugía radical de cáncer de lengua, paladar, mandíbula y suelo de boca así como injertos óseos, encontrando una relación entre el aumento de IL-6 y la presencia de fiebre postoperatoria. También

halló una relación con la duración de la cirugía (aunque la media de tiempo de estas cirugías radicales fue de 9 horas). Este autor señala que en la liberación de IL-6 en casos de Cirugía Maxilofacial influye la contaminación por bacterias orales, comparando este tipo de cirugía con la cirugía abdominal.

Por último señalar que es tal la importancia que se concede hoy a la IL-6 como mediador inflamatorio que son múltiples los estudios sobre esta citoquina en Periodoncia^(251,252,253,254,255,256) e incluso en Endodoncia.^(257,258)

A la vista de tantos y tan variados estudios, podemos decir que se necesita seguir investigando para determinar si la concentración de IL-6 en suero refleja simplemente el grado de daño tisular o juega un papel más activo en la defensa del huésped o en la inducción de complicaciones postoperatorias.

7. CONCLUSIONES

1.- Tras la cirugía del tercer molar inferior hubo un incremento considerable de IL-6 en los dos grupos de estudio, que se hizo evidente a las 24 horas y aún se mantenía elevado a los 7 días del postoperatorio.

2.- Los niveles de IL-6 presentes en el fluido crevicular gingival no se correlacionaron con la evolución tras el tratamiento quirúrgico, salvo en el grupo de diclofenaco en que se observó una correlación significativa entre la cantidad y concentración de IL-6 y la distancia ángulo del ojo-ángulo de la mandíbula a las 24 horas.

3.- No hemos encontrado relación entre los niveles de IL-6 y la duración de la intervención.

4.- Los pacientes que tomaron AINE presentaron una mayor cantidad de IL-6 durante el primer día, produciéndose un descenso en el siguiente control.

5.- Contrariamente a este resultado, los pacientes que tomaron metilprednisolona presentaron el mayor pico de IL-6 a los 7 días.

6.- Tanto el dolor como la inflamación fueron ligeramente más favorables en el grupo de experimentación tratado con corticoides.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Donado Rodríguez, M.: Cirugía Bucal. Patología y Técnica. 1ª edición. Ed. El Autor. Madrid 1990.
- 2.- Press, S.: Interleukin-1 β concentration of gingival crevicular fluid. J Periodontol 1994; 65: 423-428.
- 3.- Manhart, S.; Reinhart, R.A.; Payne, J.B.; Seymour, J.G.; Gemmelt, S.; Oyer, J.K. and Petro, T.M.: Gingival cell IL-3 and IL-4 in early onset periodontitis. J Periodontol 1994; 65: 807-813.
- 4.- Geivelis, M.; Turner, D.W.; Pederson, E.D. and Lamberts, B.L.: Measurements of IL-6 in gingival crevicular fluid from adults with destructive periodontal disease. J Periodontol 1994; 64: 980-983.
- 5.- Feldner, B.D.; Reinhart, R.A.; Garvin, C.P.; Casey, J.H.: Histological evaluation of IL-1 β and collagen in gingival tissue from untreated adults periodontitis. J Periodont Res 1994; 29: 54-61.
- 6.- Soskolne, W.A.; Sela, M.N.; Offenbacher, S. and Barak, V.: Secretion of PGE 2, IL-1 β , IL-6, TNF α by adherent mononuclear cells from early onset periodontitis. J Periodontol 1994; 65: 139-146.
- 7.- Agarwal, S.; Suzuky, J.B. and Riccelli, A.E.: Role of cytokines in the modulation of neutrophil chemotaxis in localized juvenile periodontitis. J Periodont Res 1994; 29: 127-137.
- 8.- Roitt, I.; Brostoff, J. And Male, D.. Inmunología. 3º edición. Ed. Masson-Salvat. 1993
- 9.- Oliver, J.C.; Bland, L.A.; Oettinger, C.W. et al : Cytokine kinetics in an in vitro whole blood model following an endotoxin challenge. Lymphokine Cytokine Res 1993; 12(2): 115-120.
- 10.- Helfgott, D.C.; Tatter, S.B.; Santhanam, V. et al : Multiple forms of IFN- β_2 /IL-6 in serum and body fluids during acute bacterial infection. J Immunol 1989; 2(3): 948-953
- 11.- Van Snick, J.: Interleukin-6. An overview. Annu Rev Immunol 1990; 8: 253- 78.
- 12.- Ganter, V.; Arcone, R.; Toniatti, C. et al : Dual control of C-reactive protein gene expression by interleukin-1 and interleukin-6. EMBO J 1989; 8(12): 3773-3779.

- 13.- Groeneveld, P.M.P.; Kwappenberg, K.M.C.; Langermans, J.A.M. et al: Relation between pro and anti-inflammatory cytokines and the production of nitric oxide (NO) in severe sepsis. *Cytokine* 1997; 9(2): 138-142.
- 14.- Bauer, J.: Interleukin-6 and its receptor during homeostasis, inflammation and tumor growth. *Klin Wochenschr* 1989; 67: 697-706.
- 15.- Gauldie, J.; Northermann, W. and Fey, G.H.: IL-6 functions as an exocrine hormone in inflammation. Hepatocytes undergoing acute phase responses require exogenous IL-6. *J Immunol* 1990; 144(10): 3804-3808.
- 16.- Ishimi, Y.; Miyaura, C.; Jin, C.H. et al: IL-6 is produced by osteoblast and induces bone resorption. *J Immunol* 1990; 145(10): 3297-3303.
- 17.- Tanaka, T.; Katada, Y.; Svenura, M. and Kishimoto, T.: Interleukin-6. En: Snapper, C.M. editor. *Cytokine regulation of humoral immunity. Basic and clinical aspects*. Chichester: John Wiley & Sons. 1996: 251-272.
- 18.- Henderson, B. and Poole, S.: Modulation of cytokine function: therapeutic applications. *Adv Pharmacol* 1994; 25: 53-103.
- 19.- di Giovine, F.S. and Duff, G.W.: Interleukin-1: the first interleukin. *Immunol Today* 1990; 11(1): 13-20.
- 20.- Miyawaki, T.; Maeda, S. and Shimada, M.: Elevation of plasma interleukin-6 level in patients undergoing oral and maxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81(1): 15-20.
- 21.- Cruickshank, A.M.; Fraser, W.D.; Burns J.G. et al: Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci* 1990; 79: 161-165.
- 22.- Ohzato, H.; Yoshizaki, K.; Nishimoto, N. et al : Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. *Surgery* 1992; 111(2). 201-209.
- 23.- Baigrie, R.J.; Lamont, M.; Dallman, M and Morris, P.J.: The release of interleukin 1 β (IL-1) precedes that of interleukin-6 (IL-6) in patients undergoing mayor surgery. *Lymphokine Cytokine Res* 1991; 10(4): 253-256.
- 24.- Di Padova, F.; Pozzi, C.; Tondre, M.J. and Tritapepe, R.: Selective and early increase of IL-1 inhibitors, IL-6 and cortisol after selective surgery. *Clin Exp Immunol* 1991; 85: 137-142.
- 25.- Arend, W.P. and Dayer, J.M.: Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33(3): 305-315.

- 26.- Lotz, M.: Interleukin-6: a comprehensive review. En: Kurzrock, R. Editor. Cytokines: interleukins and their receptors. Massachusetts: Kluwer Academic Publishers. 1995: 209-233.
- 27.- Tonnesen, E.; Christensen, V.B. and Toft, P.: The role of cytokines in cardiac surgery. *Int J Cardiol* 1996; 53 suppl.: 1-10.
- 28.- Claman, H. And Tilles, S.A.: Immunosuppressive and antiinflammatory actions of corticosteroids. En: Austen, K.F. editor. Therapeutic immunology. Cambridge: Blackwell Science. 1996: 105-118.
- 29.- Puche, F.; Martínez-González, J.M.; Blanco, L.; Gómez Font, R. Y Donado, M.: Estudios de los efectos del diclofenaco sódico en el control de la inflamación y trismo postoperatorio del tercer molar inferior. *Av Odontoestomatol* 1995; 11(3): 225-233.
- 30.- Henderson, B. and Blake, S.: Therapeutics potential of cytokine manipulation. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13(4): 145-152.
- 31.- Buendía, E.; Badrinas, F.; Bas, J.; Corominas, M.; Mestre, M. y Urbiztondo, L.: *Inmunología*. 1ª edición. Ed. Pregrado. 1991.
- 32.- Waage, A. And Espevik, T.: Role of cytokines in bacterial infections. En Oppenheim, J.J. editor. Clinical applications of cytokines. Role in pathogenesis, diagnosis and therapy. New York: Oxford University Press. 1993: 43-44.
- 33.- Geoffrey, R.; Pugh-Humphreys, P. and Thomson, A.W.: Cytokines and their receptors as potential therapeutic targets. En Thomson, A.W. editor. The cytokine handbook. 2ª edición. London: Academic Press. 1994: 525-566.
- 34.- Vilcek, J. and Le, J.: Immunology of cytokines: an introduction. En Thomson, A.W. editor. The cytokine handbook. 2ª edición. London: Academic Press. 1994: 1-19.
- 35.- Sheeran, P. and Hall, G.M.: Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997; 78: 201-219.
- 36.- Gómez de la Concha, E.: *Inmunología*. 1ª edición. Ed. IDEPSA. 1992.
- 37.- Hamblin, A.S.: Cytokines. En: Rickwood, D. editor. Cytokine and cytokine receptors. Oxford: Oxford University Press. 1993: 1-81.
- 38.- Aggarwal, B.B. and Puri, R.K.: Common and uncommon features of cytokines and cytokine receptors: an overview. En: Aggarwal, B.B. editor. Human cytokines: their role in disease and therapy. Cambridge: blackwell Science. 1995: 5-24.

- 39.- Gause, W.C. and Lu, P.: Cellular sources and regulation of cytokines production. En: Snapper, C.M. editor. Cytokine regulation of humoral immunity. Chichester: John Wiley & Sons: 1996:139-158.
- 40.- Ulich, T.R., Jin, S.; Guo, K. et al : Intratracheal injection of endotoxin and cytokines. *Am J Pathol* 1991; 138(5): 1097-1101.
- 41.- Nathan, C. and Sporn, M.: Cytokines in context. *J Cell Biol* 1991; 113(5): 981-986.
- 42.- Atkins, E.: Fever: historical aspects. En: Bomford, R. Editor. Interleukin-1, inflammation and disease. Amsterdam: Elsevier. 1989: 3-15.
- 43.- Dinarello, C.A.: Interleukin-1 and its biologically related cytokines. *Adv Immunol* 1989; 44: 153-205.
- 44.- Lowry, S.F.: Cytokine mediators of immunity and inflammation. *Arch Surg* 1993; 128: 1235-1241.
- 45.- Arend, W.P.; Welgus, H.G.; Thompson, R.C. and Eisenberg, S.P.: Biological properties of recombinant human monocyte-derived interleukin-1 receptor antagonist. *J Clin Invest* 1990; 85: 1694-1697.
- 46.- Ferreira, S.H.; Lorenzatti, B.B.; Bristow, A.F. and Poole, S.: Interleukin-1 β as a potent hyperalgesic agent antagonized by a tripeptide analogue. *Nature* 1998; 334: 698-703.
- 47.- Rubartelli, A. and Sitia, R.: Interleukin-1 β and thioredoxin are secreted through a novel pathway of secretion. *Biochemical Soc Trans* 1991; 19(2): 255-259.
- 48.- Kobayashi, Y.; Matsushima, K. and Oppenheim, J.J.: Differential gene expression, synthesis, processing and release of interleukin-1 α and interleukin-1 β . En: Bomford, R. Editor. Interleukin-1, inflammation and disease. Amsterdam: Elsevier. 1989: 47-62.
- 49.- Martin M.V. and Falk, W.: The interleukin-1 receptor complex and interleukin-1 signal transduction. *Eur Cytokine Netw* 1997; 8(1): 5-17.
- 50.- Malyak, M.; Smith, M.F.; Abel, A.A. and Arend, W.P.: Peripheral blood neutrophil production of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 β . *J Clin Immunol* 1994; 14(1): 20-30.
- 51.- Marucha, P.T.; Zeff, R.A. and Kreutzer, D.L.: Cytokine regulation of IL-1 β gene expression in the human polymorphonuclear leukocyte. *J Immunol* 1990; 145(9): 2932-2937.

- 52.- Marucha, P.T.; Zeff, R.A. and Kreutzer, D.L.: Cytokine-induced IL-1 β gene expression in the human polymorphonuclear leukocyte: transcriptional and post-transcriptional regulation by tumor necrosis factor and IL-1. *J Immunol* 1991; 147(8): 2603-2608.
- 53.- Lord, P.C.W.; Wilmoth, L.M.G.; Mizel, S.B. and McCall; C.E.: Expression of interleukin-1 α and β genes by human blood polymorphonuclear leukocytes. *J Clin Invest* 1991; 87: 1312-1321.
- 54.- Dinarello, Ch.A. and Wolff, S.M.: The role of interleukin-1 in disease. *New Engl J Med* 1993; 328(2): 106-113.
- 55.- Arend, W.P.; Interleukin-1 receptor antagonist. *J Clin Invest* 1991; 88: 1445-1451.
- 56.- Lowry, S.F. and Calvano, S.E.: Soluble cytokine and hormonal mediators of immunity and inflammation. En: Howard, R.J. editor. *Surgical infectious diseases*. Tercera edición. Norwalk: Appleton & Lange. 1995: 313-323.
- 57.- Sims, J.E. and Dower, S.K.: Interleukin-1 receptors. *Eur Cytokine Netw* 1994; 5(6): 539-546.
- 58.- Sims, J.E.; Mullarkey, M.F.; Deyerle, K.L. et al: Interleukin-1 receptors. En: Romagnani, S. editor. *New advances on cytokines*. New York: Raven Press. 1992: 315-323.
- 59.- Bertagnolli, M.M.: The cytokine network. En: Kerkaporta, C. editor. *Cytokines and T lymphocytes*. Boca Raton: CRC Press. 1993: 39-57.
- 60.- Childs, C.; Ratcliffe, R.J.; Holt, R.I.; Little, R.A. and Hopkins, S.J.: The relationship between interleukin-1, interleukin-6 and pyrexia in burned children. En: Dinarello, C.A. editor. *The physiological and pathological effects of cytokines*. New York: John Wiley & Sons. 1990: 295-300.
- 61.- Bachert, C.; Wagenmann, M. and Hauser, V.: Proinflammatory cytokines: measurement in nasal secretion and induction of adhesion receptor expression. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 106-108.
- 62.- Nynyen, L.; Dewhirst, F.E.; Hauschka, P.V. and Stashenko, P.: Interleukin-1 β stimulates bone resorption and inhibits bone formation in vivo. *Lymphokine Cytokine Res* 1991; 10(1): 15-21.
- 63.- Mundy, G.R.: Role of cytokines in bone resorption. *J Cell Biochem* 1993; 53: 296-300.

- 64.- Dinarello, C.A.: The role of interleukin-1 in disease. En: Romagnani, S. editor. *New advances on cytokines*. New York: Raven Press. 1992: 303-313.
- 65.- Mann, E.A.; Spiro, J.D.; Chen, L.L. and Kreutzer, D.L.: Cytokine expression by head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg* 1992; 164: 567-573.
- 66.- Eisenberg, S.P.; Evans, R.J.; Arend, W.P. et al: Primary structure and functional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist. *Nature* 1990; 343: 341-346.
- 67.- Chikanza, I.C.; Roux-Lombard, P.; Dayer, J. and Panayi, G.S.: Dysregulation of the in vivo production of interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(5): 642-648.
- 68.- Conti, P.; Panara, M.R.; Fridas, S. et al: Inhibition of in vivo induced chronic inflammation by human recombinant interleukin-1 receptor antagonist (hrIL-1Ra). En: Romagnani, S. editor. *New advances on cytokines*. New York: Raven Press. 1992: 361-365.
- 69.- Arend, W.P.; Malyak, M.; Jenkins, J.K. and Smith, M.F.: Interleukin-1 receptor antagonist. En: Aggarwal, B.B.. *Human Cytokines. Handbook for basic and clinical research*. Cambridge: Blackwell Science. 1996: 146-167.
- 70.- Arend, W.P.: Interleukin-1 receptor antagonist. En: Austen, K.F. editor. *Therapeutic immunology*. Cambridge: Blackwell Science. 1996: 269-279.
- 71.- Wilson, K.P.; Black, J.F.; Thomson, J.A. et al : Structure and mechanism of interleukin-1 β converting enzyme. *Nature* 1994; 370: 270-274.
- 72.- McIlraith, M.J. and Lipsky, P.E.: Interleukin-2. En: Snapper, C.M. editor. *Cytokine regulation of humoral immunity*. Chichester: John Wiley & Sons. 1996: 159.
- 73.- Cassatella, M.A.: The cytokines. En: Cassatella, M.A. editor. *Cytokines produced by polymorphonuclear neutrophils: molecular and biological aspects*. New York: Chapman & Hall. 1996: 9-38.
- 74.- Fong, Y.; Moldawer, L.L.; Shires, G.T. and Lowry, S.F.: The biologic characteristics of cytokines and their implication in surgical injury. *Surgery, Gynecol Obstet* 1990; 170: 363-371.
- 75.- Eisenstein, E.M.: Cytokines: key mediators of immunity and inflammation. En: Fiocchi, C. editor. *Cytokines in inflammatory bowel disease*. New York: Chapman & Hall. 1996:1-25.

- 76.- Oppenheim, J.J. and Saklatvala: Cytokines and their receptors. En Oppenheim, J.J. editor. Clinical applications of cytokines. Role in pathogenesis, diagnosis and therapy. New York: Oxford University Press. 1993:3-15.
- 77.- Hirano, T.; Akira, S. Taga, T. and Kishimoto, T.: Biological and clinical aspects of interleukin-6. Immunol Today 1990; 11(12): 443-449.
- 78.- Ersler, W.B.; Sun, W.H.; Binkley, N. et al: Interleukin-6 and aging: blood levels and mononuclear cell production increase with advancing age and in vitro production is modifiable by dietary restriction. Lymphokine Cytokine Res 1993; 12(4): 225-230.
- 79.- Geisterfer, M.; Richards, C.; Baumann, M. et al : Regulation of IL-6 and the hepatic receptor in acute inflammation in vivo. Cytokine 1993; 5(1): 1-7.
- 80.- Kishimoto, T.: Interleukin-6 and its receptor in autoimmunity. J Autoimmun 1992; 5: 123-132.
- 81.- Ryffel, B.; Kammüller, M.; Robinson, R. And Myers, L.: Pathology induced by interleukin-6. Toxicol Lett 1992; 64: 311-319.
- 82.- Kishimoto, T.: The biology of interleukin-6. Blood 1989; 74(1): 1-10.
- 83.- Aarden, L.A.; Van Kooten, C.: The action of interleukin-6 on lymphoid populations. Ciba Found 1992; 167: 68-74.
- 84.- Hirano, T.: Interleukin-6. En Thomson, A.W. editor. The cytokine handbook. 3ª edición. London: Academic Press. 1998: 197-221.
- 85.- Calandra, T.; Gerain, J.; Heumann, D. et al: High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evaluation during sepsis, prognostic value and interplay with other cytokines. Am J Med 1991; 91: 23-29.
- 86.- Tanaka, T.; Katada, Y.; Suemura, M. and Kishimoto, T.: Interleukin-6. En: Snapper, C.M. editor. Cytokine regulation of humoral immunity. Chichester: John Wiley & Sons. 1996: 251-272.
- 87.- Kishimoto, T.: The molecular biology of interleukin-6 and its receptor. En: Snapper, C.M. editor. Polyfunctional cytokines: IL-6 and LIF. Chichester: John Wiley & Sons. 1992: 5-23.
- 88.- Hoffmann, R.; Henninger, H.; Schulze-Specking, A. and Decker, K.: Regulation of interleukin-6 receptor expression in rat Kupfer cells: modulation by cytokines, dexamethasone and prostaglandin E₂. J Hepatol 1994; 21: 543-550.

- 89.- Le, J. and Vilcek, J.: Interleukin-6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab Invest* 1989; 61(6): 588-602.
- 90.- Jirik, F.R.; Podor, T.J.; Hirano, T. et al : Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells. *J Immunol.* 1989; 142(1): 144-147.
- 91.- May, L.T. and Sehgal, P.B.: Human interleukin-6 in blood circulates as a complex. En: Revel, M. editor. *IL-6: Physiopathology and clinical potentials.* New York: Raven Press. 1992: 11-21.
- 92.- McClain, C.; Cohen, D.; Phillips, R. et al: Increased plasma interleukin-6 levels in head injury patients. En: Dinarello, C.A. editor. *The physiological and pathological effects of cytokines.* New York: John Wiley & Sons. 1990: 61-67.
- 93.- Yoshizawa, K.; Naruto, M. and Ida, N.: Injection time of interleukin-6 determines fatal outcome in experimental endotoxin shock. *J Interferon Cytokine Res* 1996; 16: 995-1000.
- 94.- Svoboda, P.; Kautorova, L and Ochmann, J.: Dynamics of interleukin-1, 2 and 6 and tumor necrosis factor alpha in multiple trauma patients. *J Trauma* 1994; 36(3): 336-340.
- 95.- Ryffel, B.; Mihatsch, M.J. and Woerly; G: Pathology induced by interleukin-6. En: Richter, G.W. editor. *International review of experimental pathology.* San Diego: Academic Press. 1993: 79-89.
- 96.- Frieling, J.T.M.; Sauerwein, R.W.; Wijdenes, J. et al: Soluble interleukin-6 receptor in biological fluids from human origin. *Cytokine* 1994; 6(4): 376-381.
- 97.- Ward, L.D.; Howlett, G.J.; Discolo, G. et al : High affinity interleukin-6 receptor is a hexameric complex consisting of two molecules each of interleukin-6, interleukin-6 receptor, and gp-130. *J Biol Chem* 1994; 269(37): 23286-23289.
- 98.- Heinrich, P.C.; Dufhues, G.; Graeve, L. et al: Studies on the structure and function of IL-6 and its hepatic receptor. En: Revel, M. editor. *IL-6: Physiopathology and clinical potentials.* New York: Raven Press. 1992: 64-74.
- 99.- Sun, W.H.; Binkley, N.; Bidwell, D.W. and Ershler, W.B.: The influence of recombinant human interleukin-6 on blood and immune parameters in middle-aged and old rhesus monkeys. *Lymphokine Cytokine Res* 1993; 12(6): 449-455.
- 100.- Loose, L.D.; Sipe, J.D.; Kirby, D.S. et al : Reduction of acute phase proteins with tenidap sodium, a cytokine-modulating anti-rheumatic drug. *Br J Rheumatol* 1993; 32(supl 3): 19-25.

101.- Littman, B.H.; Drivery, C.E.; Zimmerer, R.O. et al: Rheumatoid arthritis treated with tenidap and piroxicam. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1): 29-37.

102.- Ren-Xiao, S.; Gennaro, C.; Rocco, S. et al: Interleukin-6 receptor antagonist inhibit interleukin-11 biological activity. *Eur Cytokine Netw* 1997; 8(1): 51-56.

103.- Liautard, J.; Ren-Xiao, S.; Cotte, N et al: Specific inhibition of IL-6 signalling with monoclonal antibodies against the gp-130 receptor. *Cytokine* 1997; 9(4): 233-241.

104.- Saito, T.; Taga, T.; Miki, D. et al: Preparation of monoclonal antibodies against the IL-6 signal transducer, gp130, that inhibit IL-6 mediated functions. *J Immunol Methods* 1993; 163: 217-223.

105.- Reddi, K.; Henderson, B; Meghji, S. et al: Interleukin-6 production by lipopolysaccharide-stimulates human fibroblasts is potently inhibited by naphthoquinone (vitamin K) compounds. *Cytokine* 1995; 7(3): 287-290.

106.- Luaba, H.; Kochi, A. and Yorozu, S.: Suppression by methylprednisolone of augmented plasma endotoxin-like activity and interleukin-6 during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 1994; 72: 348-350.

107.- Sakamoto, K.; Arakawa, H.; Mita, S. et al: Elevation of circulating interleukin-6 after surgery: factors influencing the serum level. *Cytokine* 1994; 6(2): 181-186.

108.- Salo, M.: Cytokines and attenuation of responses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40(2): 141-142.

109.- Sheukin, A.: Cytokine changes in the postoperative period. *Proc Nutr Soc* 1994; 53: 159-167.

110.- Wortel, C.H.; van Deventer, S.J.H.; Aarden, L.A. et al: Interleukin-6 mediates host defense responses induced by abdominal surgery. *Surgery* 1993; 114(3): 564-570.

111.- Schindler, R.; Mancilla, J.; Endres, S. et al : Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1 and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 1990; 75(1): 40-47.

112.- Nijsten; M.W.N.; Groot, E.R. Ten Duis, H.J. et al : Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses. *Lancet* 1987; 17(2): 921.

113.- Castell, J.V.; Gómez-Lechón, M.J.; David, M. et al: Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *SEBS: Letters for the rapid publications of short reports in biochemistry, biophysic and mollecular biology* 1989; 242(2): 237-239.

114.- Baigrie, R.J.; Lamont, P.M.; Whiting, S. and Morris, P.J.: Portal endotoxin and cytokine responses during abdominal aortic surgery. *Am J Surg* 1993; 166: 248-251.

115.- Fujiwara, T.; Seo, N.; Murayama, T. et al: Transient rise in serum cytokines during coronay artery bypass graft surgery. *Eur Cytokine Netw* 1997; 8(1): 61-66.

116.- Kawamura, T.; Inada, K.; Akasaka, N. and Wakusawa, R.: Ulinastatin reduces elevation of cytokines and soluble adhesion molecules durin cadiac surgery. *Can J Anaesth* 1996; 43(5): 456-460.

117.- Teoh, K.H.; Bradley, C.A.; Gauldie, J. et al: Steroids inhibition of cytokine mediates vasodilation after warm heart surgery. *Circulation* 1995; 92 (suppl. 11): 347-353.

118.- Engelman, R.M.; Rouson, J.A.; Flack, J.E. et al: Influence of steroids on complement and cytokine generation after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 801-804.

119.- Tonnesen, E.; Wanscher, M.; Hóhndorf, K. et al: Effect of methylprednisolone on the cytokine response in patients undergoing lung surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 410-414.

120.- Chambier, C.; Chassard, D. Bienvenu, J. et al: Cytokine and hormonal changes after cholecystectomy. *Ann Surg* 1996; 224(2): 178-182.

121.- Hirano, S.; Sakamoto, K.; Ishiko, T. et al: IL-6 and soluble IL-6 receptor levels change diffently after surgery both in the blood and in the operative field. *Cytokine* 1997; 9(6): 447-452.

122.- Nishimoto, N.; Yoshizaki, K.; Tagoh, H. et al: Elevation of serum interleukin-6 prior to acute phase proteins on the inflammtion by surgical operation. *Clin Immunol Immunopathol* 1989.; 50: 399-401.

123.- Bellón, J.M.; Manzano, L.; Bernardos, L. et al: Cytokine levels after open and laparoscopic cholecystectomy. *Eur Surg Res* 1997; 29: 27-34.

124.- Parry-Billings, M.; Baigrie, R.J.; Lamont, P.M. et al: Effects of major and minor surgery on plasma glutamine ans cytokine levels. *Arch Surg* 1992; 127: 1237-1240.

125.- Tukada, K.; Katoh, H. Shiojima, M. et al: Concentrations of cytokines in peritoneal fluid after abdominal surgery. *Eur J Surg* 1993; 159: 475-479.

126.- Hammond, J.M.; Potgieter, P.D.: The influence of surgery on cytokines in patients with intra-abdominal sepsis. *Anaesth Intens Care* 1996; 24; 430-434.

127.- Holzheimer, R.G.; Schein, M.; Wittmann; D.H.: Inflammatory response in peritoneal exudate and plasma of patients undergoing planned relaparotomy for severe secondary peritonitis. *Arch Surg* 1995; 130: 1314-1320.

128.- Nuallain, M-O.; Puri, P.; Mealy, K. and Reen, A.J.: Induction of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) following surgery is associated with major trauma. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 76(1): 96-101.

129.- Ellström, M. ; Bengtsson, A.; Tylman, M. et al: Evaluation of tissue trauma after laparoscopic and abdominal hysterectomy, measurements of neutrophil activation and release of interleukin-6, cortisol and C-reactive protein. *J Am Coll Surg* 1996; 182: 423-430.

130.- Arnold, J.P.; Haeger, M.; Bengtson, J.P. et al: Release of inflammatory mediators in association with collection of wound drainage blood during orthopaedic surgery. *Anaesth Intens Care* 1995; 23(6): 683-686.

131.- Kotani, G.; Usami, M.; Kasahara, H. and Saitoh, Y.: The relationship of IL-6 to hormonal mediators, fuel utilizations and systemic hypermetabolism after surgical trauma. *Kobe J Med Sci* 1996; 42: 187-205.

132.- Shimada, M.; Winchurch, R.; Beloncif, S. and Robothan, J.L.: Effect of anesthesia and surgery on plasma cytokine levels. *J Crit Care* 1993; 8(2): 109-116.

133.- Fu, E.S.; Norman, J.G.; Scharf, J.G. and Burdash, N.: Effect of type of anaesthesia and lower-abdominal laparotomy in mice on the cytokine response to acute stress. *Reg Anesth* 1996; 21(5): 470-473.

134.- Huhn, R.D.; Radwanski, E.; O'Connell; E.M. et al: Pharmacokinetics and immunomodulatory properties of intravenously administered recombinant human interleukin-10 in healthy volunteers. *Blood* 1996; 87(2): 699-705.

135.- Dunn, C.J. Cytokines as mediators of chronic inflammatory disease. En: Kimbal, E.S. editor. *Cytokines and inflammation*. Boca Raton: CRC Press. 1991: 1-33.

136.- Le, J. and Vilcek, J.: Tumor necrosis factor and interleukin-1: cytokines with multiple overlapping biological activities. *Lab. Invest* 1987; 56(2): 234-248.

- 137.- Cunha, F.Q.; Poole, S.; Lorenzetti, B.B. and Ferreira, S.H.: The pivotal role of tumour necrosis factor α in the development of inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol* 1992; 107(3): 660-664.
- 138.- Stevens, D.L.: Could nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) enhance the progression of bacterial infections to toxic shock syndrome? *Clin Infect Dis* 1995; 21: 977-980.
- 139.- Allison, A.C.; Lee, J.C. and Eugui, E.M.: Pharmacological regulation of the production of the proinflammatory cytokines TNF α - and IL-1 β . En: Aggarwal, B.B. editor. *Human cytokines: their role in disease and therapy*. Cambridge: Blackwell Science. 1995: 689-713.
- 140.- Rossio, J.L. and Gearing, J.H.: Measurement of cytokines. En Oppenheim, J.J. editor. *Clinical applications of cytokines. Role in pathogenesis, diagnosis and therapy*. New York: Oxford University Press. 1993: 16-20.
- 141.- Lindemann, A.; Riedel, D.; Oster, W. et al: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces cytokine secretion by human polymorphonuclear leukocytes. *J Clin Invest*. 1989; 83: 1308-1312.
- 142.- Saklatvala, J.: Interleukin-1 and connective tissue. En: Dingle, J.T. editor. *Interleukin-1, inflammation and disease*. Amsterdam: Elsevier. 1989: 143-162.
- 143.- Dinarello, C.A.: An overview of the pathophysiology of cytokines. En: Dinarello, C.A. editor. *The physiological and pathological effects of cytokines*. New York: John Wiley & Sons. 1990: 1-6
- 144.- Almawi, W.Y.; Stevens, A.C. and Lipman, M.L.: Immunosuppressive drugs acting through blockade of cytokine expression. En Oppenheim, J.J. editor. *Clinical applications of cytokines. Role in pathogenesis, diagnosis and therapy*. New York: Oxford University Press. 1993: 269-273.
- 145.- Persico, F.J.: Low molecular weight inhibitors of interleukin-1. En: Revel, M. editor. *IL-6: Physiopathology and clinical potentials*. New York: Raven Press. 1992: 59-87.
- 146.- Ferreira, S.H.: The role of interleukins and nitric oxide in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesic. *Drugs* 1993; 46 (suppl.1): 1-9.
- 147.- Henderson, B.: Therapeutic modulation of cytokines. *Ann Rheum Dis* 1995; 54(6): 519-523.

- 148.- Shaw, A.: Naturally occurring inhibitors of cytokines. En: Revel, M. editor. IL-6: Physiopathology and clinical potentials. New York: Raven Press. 1992: 35-57.
- 149.- Rankin, E.C.C.; Choy, E.H.S.; Kassimos, A. et al: the therapeutics effects of an engineered human anti-tumour necrosis factor alpha antibody (CD8571) in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 334-342.
- 150.- Fisher, Ch.J.; Opal, S.M.; Dhainaur, F. et al: Influence of an anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody on cytokines levels in patients with sepsis. *Clin Care Med* 1993; 21(3): 318-327.
- 151.- Myrillas, T.; Linden, G.J.; Marley, J.J. and Irwin, C.R.: Cyclosporin A regulates interleukin-1 β and interleukin-6 expression in gingiva: applications for gingival overgrowth. *J Periodontol* 1999; 70(3): 294-300.
- 152.- O'Riordain, M.G.; Mannick J.A. and Rodrick, M.L.: Cytokine response to surgery trauma and burns. En Oppenheim, J.J. editor. Clinical applications of cytokines. Role in pathogenesis, diagnosis and therapy. New york: Oxford University Press. 1993: 301-305.
- 153.- Blackburn, W.D.: Management of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: prospect ans possibilities. *Am J Med* 1996; 100 (suppl.2^a): 24S-30S.
- 154.- Endres, S.; Whitaker, R.E.D.; Ghorbani, R. et al: Oral aspirin and ibuprofen increase cytokine-induced synthesis of IL-1 β and tumour necrosis factor- α ex vivo. *Immunol* 1996; 87; 264-270.
- 155.- Schmidt, J.A.; Rhodes, J. and Bomford, R.: Pharmacological manipulation of interleukin-1 synthesys, secretion or action. En: Bomford, R. Editor. Interleukin-1, inflammation and disease. Amsterdam: Elsevier. 1989: 301-319.
- 156.- Richards, C.D. and Gauldie, J.: Role of cytokines in acute-phase response. En: Aggarwal, B.B. editor. Human cytokines: their role in disease and therapy. Cambridge: Blackwell Science. 1995: 253-269.
- 157.- Gauldie, J. and Baumann, H.: Cytokines and acute phase protein expression. En: Revel, M. editor. IL-6: Physiopathology and clinical potentials. New York: Raven Press. 1992: 275-303.
- 158.- Kushner, I.: The role of IL-6 in regulation of acute phase response. En: Revel, M. editor. IL-6: Physiopathology and clinical potentials. New York: Raven Press. 1992: 164-171.

- 159.- Watkins, L.R.; Maier, S.F. and Goehler, L.E.: Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain* 1995; 63: 289-302.
- 160.- Hunt, T.K.; Allen, D.B. and Knighton, D.R.: Defenses of the wound. En: Howard, R.J. editor. *Surgical infectious diseases*. Tercera edición. Norwalk: Appleton & Lange. 1995: 413-422.
- 161.- Wong, H.L. and Wahl, S.M.: Inflammation and repair. En: Sporn, M.B. editor. *Handbook of experimental pharmacology*. Berlin: Elsevier. 1990: 509-548.
- 162.- Higgs, G. A.: Mechanisms and mediators in inflammation. En: Bomford, R. Editor. *Interleukin-1, inflammation and disease*. Amsterdam: Elsevier. 1989: 93-106.
- 163.- Dray, A.: Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesth* 1995; 75: 125-131.
- 164.- Wakusawa, T.; Inada, K.: Interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist increase during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1997; 44(1): 38-42.
- 165.- Dinarello, C.A.: Interleukin-1. En Thomson, A.W. editor. *The cytokine handbook*. 2ª edición. London: Academic Press. 1994: 31-56.
- 166.- Haskard, D.O.: Interleukin-1 and the vascular endothelial cell in inflammation. En: Bomford, R. Editor. *Interleukin-1, inflammation and disease*. Amsterdam: Elsevier. 1989: 123-142.
- 167.- Roszkowski, M.T.; Swift, J.Q. and Hargreaves, K.M.: Effect of NSAID administration on tissue levels of immunoreactive prostaglandin E₂, leukotriene B₄ and (S)-flurbiprofen following extraction of impacted third molars. *Pain* 1997; 73: 339-345.
- 168.- Chiapasco, M.; De Cicco, L. and Marrone, G.: Side effects and complications associated with third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76: 412-420.
- 169.- Nørholt, S.E.: Treatment of acute pain following removal of mandibular third molars. Use of the dental pain model in pharmacological research and development of a comparable animal model. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998; 27 suppl: 1-41.
- 170.- Fisher, S.E.; Frame, J.W. and McEntegart, D.J.: Factors affecting the onset and severity of pain following the surgical removal of unilateral impacted mandibular third molar teeth. *Br Dent J* 1988; 164: 351-354.

171.- Løkken, P. and Skjelbred, P.: Analgesic and anti-inflammatory effects of paracetamol evaluated by bilateral oral surgery. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10 (suppl 2): 253S-260S.

172.- Troullos, E.S.; Hargreaves, K.M.; Burler, D.P. and Dionne, R.A.: Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling and trismus. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 945-52.

173.- Bailey, B.M.W.; Zaki, G.; Rotman, H. and Woodward, R.T.: A double-blind comparative study of soluble aspirin and diclofenac dispersible in the control of postextraction pain after removal of impacted third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993; 22: 238-241.

174.- Van der Westhuyzen, A.J.; Roelofse, J.A. and Becker, P.J.: Randomized double-blind comparison of tiaprofenic acid and diclophenac sodium after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78(5): 557-566.

175.- Neupert, E.A.; Lee, J.W.; Philput, C.B. and Gordon, J.R.: Evaluation of dexamethasone for reduction of postsurgical sequelae of third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50: 1177-1182.

176.- Sisk, A.L.; Mosley, R.O. and Martin, R.P.: Comparison of preoperative and postoperative diflunisal for suppression of postoperative pain. *J Oral Maxillofac Surg* 1989; 47: 464-468.

177.- Moore, P.A.; Werther, J.R.; Sekdin, E.B. and Stevens, C.M.: Analgesic regimens for third molar surgery: pharmacologic and behavioral considerations. *JADA* 1986; 113: 739-744.

178.- Balfour, J.A.; Fitton, A. and Barradell, L.B.: Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Drugs* 1996; 51(4): 639-657.

179.- Ragot, J.P.; Monti, T. and Macciocchi, A.: Controlled clinical investigation of acute analgesic activity of nimesulide in pain after oral surgery. *Drugs* 1993; 46 (suppl.1): 162-167.

180.- Sindet-Pedersen, S.; Kragkov, J.; Stodkilde-Jorgensen, H.: Tirilazad inhibits surgically induced edema and interleukin-1 production. An experimental study in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998; 27: 386-390.

181.- Medina, J.M.; Martínez González, J.M.; Bravo, M.; Olmedo, V. y Vallecillo, M.: Estudio clínico entre paracetamol-codeína y ketorolaco en el tratamiento postquirúrgico de la extracción del tercer molar inferior retenido. *Av Odontostomatol* 1997; 13(6): 357-363.

182.- Milles, M. and Desjardins, P.J.: Reduction of postoperative facial swelling by low-dose methylprednisolone: an experimental study. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 987-991.

183.- Martínez-González, J.M.; Sada García-Lomas; J.M.; Carrillo Baracaldo, J.S. y Donado Rodríguez, M.: Aplicaciones del láser de He-Ne en el trismo. *Estomodeo* 1987; 24(2): 14-17.

184.- Hashish, I.; Kee, H.; Harvey, W.; Feinmann, C. and Harris, M.: Reduction of postoperative pain and swelling by ultrasound treatment: a placebo effect. *Pain* 1988; 33: 303-311.

185.- Falconer, D.T. and Roberts, E.E.: Report of an audit into third molar exodontia. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1992; 30: 183-185.

186.- Peterson, L.J.: Antibiotic prophylaxis against wound infections in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 617-620.

187.- Alobera Gracia, M.A.: Valoración clínico-microbiológica de la terapéutica antibiótica en la extracción quirúrgica del tercer molar inferior retenido. Tesis doctoral. UCM. 1996.

188.- Nørholt, S.E.; Aagaard, E; Svensson, P. and Sindet-Pedersen, S.: Evaluation of trismus, bite force and pressure algometry after third molar surgery: a placebo-controlled study of ibuprofen. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56: 420-427.

189.- Mather, L.E.: Do the pharmacodynamics of the nonsteroidal antiinflammatory drugs suggest a role in the management of postoperative pain?. *Drugs* 1992; 44 (suppl.5): 1-13.

190.- Housholder, G.T.: Coming: a review of second-generation nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Gt Houst Dent Soc* 1997; 68(8): 13-6.

191.- Cage, T.W.: A brief review of the newer nonsteroidal anti-inflammatory analgesics. *N M Dent J* 1994; 45(1). 11-14.

192.- Hyrkäs, T.; Ylipaavalniemi, P.; Oikarinen, V.J. and Paakkari, I.: A comparison of diclofenac with and without single dose intravenous steroid to prevent postoperative pain after third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 634-636.

193.- Walton, G.M.; Rood, J.P.; Snowdon, A.T. and Rickwood, D.: Ketorolac and diclofenac for postoperative pain relief following oral surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1993; 31: 158-160.

194.- Bridgman, J.B.; Gillgrass, T.G. and Zacharias, M.: The absence of any pre-emptive analgesic effect for non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996; 34: 428-431.

195.- Seymour, R.A.; Ward-Booth, P. and Kelly, P.J.: Evaluation of different doses of soluble ibuprofen and ibuprofen tablets in postoperative dental pain. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996; 34: 110-114.

196.- Dionne, R.A.: Additive analgesic effects of oxycodone and ibuprofen in the oral surgery model. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57: 673-678.

197.- Seymour, R.A.; Frame, J.; Negus, T.W.; Hawkesford, J.E.; Marsden, J. and Matthew, I.R.: The comparative efficacy of aceclofenac and ibuprofen in postoperative pain after third molar surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998; 36: 375-379.

198.- Petersen, J.K.; Hansson, F. and Strid, S.: The effect of an ibuprofen-codeine combination for the treatment of patients with pain after removal of lower third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 49: 637-640.

199.- Cooper, S.A.; Quinn, P.D.; Macafee, K. et al: Ibuprofen controlled-release formulation. A clinical trial in dental impaction pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 677-683.

200.- Sisk, A.L. and Grover, B.J.: A comparison of preoperative and postoperative Naproxen Sodium for suppression of postoperative pain. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 674-8.

201.- Ciruelo Monge, E.; González Crespo, M.R.; Blanco, F.J.; de la Mata Llord, J.: Manejo clínico de esteroides y antiinflamatorios no esteroideos. En: *Manual de diagnóstico y terapéutica médica*. 3ª edición Carnevali Ruíz, D. editor. Madrid. 1994: 53-66.

202.- Flórez, J.: *Farmacología humana*. 2ª edición. Ed. Masson-Salvat. 1992.

203.- Goodman y Gilman: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 7ª edición. Ed. Panamericana. 1985.

204.- Olstad, O.A. and Skjelbred, P.: Comparison of the analgesic effect of a corticosteroid and paracetamol in patients with pain after oral surgery. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 437-442.

205.- Holland, C.S.: The influence of methylprednisolone on post-operative swelling following oral surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1987; 25: 293-299.

206.- Bystedt, H. and Nordenram, A.: Effect of methylprednisolone on complications after removal of impacted mandibular third molars. *Swed Dent J* 1985; 9: 65-69.

207.- Butler, R.C.D.; Vorono, A.A and Finstuen, K.: Dosage effect of pulsed steroid therapy on serum cortisol levels in oral and maxillofacial surgery patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 750-753.

208.- Esen, E.; Tasr, F. and Akhan, O.: Determination of the anti-inflammatory effects of methylprednisolone on the sequelae of third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57: 1201-1206.

209.- Amin, M.M.; Laskin, D.M.: Prophylactic use of indomethacin for prevention of postsurgical complications after removal of impacted third molars. *Oral Surg* 1983; 55(5): 448-51.

210.- Ida, N.; Sakurai, S.; Hosaka, T. et al : An enzyme-linked immunosorbent assay for the measurement of human interleukin-6. *J Immunolog Meth* 1990; 133: 279-284.

211.- Crowther, J.R.: Basic principles of ELISA. En: Walker, J.M. *ELISA. Theory and practice*. New Jersey: Human Press. 1995: 35-61.

212.- Gearing, A.J.H.; Cartwright, J.E. and Wadhwa, M.: Biological and immunological assays for cytokines. En Thomson, A.W. editor. *The cytokine handbook*. 2ª edición. London: Academic Press. 1994: 507-523.

213.- Vane, J.R. and Botting, R.M.: New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 1995; 44: 1-10.

214.- Matthews, R.W.; Scully, C.M. and Levers, B.G.H.: The efficacy of Diclofenac Sodium (Voltarol) with and without Paracetamol in the control of postsurgical dental pain. *Br Dent J* 1984; 157: 357.

215.- Brogden, R.N.; Heel, R.C.: Diclofenac Sodium: a review of his pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and pain of varying origin. *Drugs* 1980; 20: 24-8

216.- Henrikson, P.A.; Thilander, H. and Wahlander, L.A.: Voltaren as an analgesic after surgical removal of a lower wisdom tooth. *Int J Oral Surg* 1985; 14: 338-8.

217.- Mayer, M. and Weiss, P.: Antiphlogistic and analgesic effect of ciclofenac sodium after maxillofac interventions in a double-blind trial. *Dtsch Zahnartzl* 1980; 35: 559-563.

218.- Cooper, S.A.: Five studies of ibuprofen for surgical dental pain. *Am J Med* 1994; 77^a: 70-77.

219.- Dionne, R.A.; Snyder, J. and Hargreaves, K.: Analgesic efficacy of flurbiprofen in comparison with acetaminophen, acetaminophen plus codeine and placebo after impacted third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52: 919-924.

220.- Jones, K.; Seymour, R.A. and Hawkesford, J.E.: Are the pharmacokinetics of ibuprofen important determinants for the drug's efficacy in postoperative pain after third molar surgery?. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1997; 35: 173-176.

221.- Forbes, J.A.; Edquist, I.A.; Smith, F.G. et al: Evaluation of bromfenac, aspirin, ibuprofen in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1991; 11: 64-70.

222.- Mehta, S.D.: A randomized double-blind placebo-controlled study of dipyron and aspirin in postoperative orthopaedic patients. *J Int Med Res.* 1986; 14: 63-66.

223.- Mukherjee, S. and Sood, S.: A controlled evaluation of orally administered aspirin, dipyron and placebo in patients with postoperative pain. *Curr Med Res Opin* 1980; 6: 619-623.

224.- Calatayud Gómez, I.; Martínez-González, J.M.; Blanco Jerez, L.; Gómez Font, R. y Donado Rodríguez, M.: Estudio comparativo entre metamizol y paracetamol en el tratamiento del dolor postoperatorio del tercer molar inferior. *Rev Odontoestomatol* 1992; 419: 51-9.

225.- High, A.S.; Macgregor, A.J.; Tomlinson, G.E. and Salkouskis, P.M.: A gnathodynamometer as an objective means of pain assessment following wisdom tooth removal. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1988; 26: 284-291.

226.- Beirne, O.R. and Hollander, B.: The effect of methylprednisolone on pain, trismus and swelling after removal of third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61: 134-138.

227.- Hersh, E.V.; Cooper, S.; Betts, N.: Single dose and multidose study of ibuprofen and meclofenamate sodium after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76: 680-687.

228.- Gallardo, F.; Carstens, M. and Ayarza, M.: Analgesic and antiinflammatory effects of glucamethacin (a nonsteroidal antiinflammatory analgesic) after the removal of impacted third molars. *Oral Sug Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 157-160.

229.- Feinmann, C.; Harvey, W. and Harris, M.: Psychological factors influencing post-operative pain and analgesic consumption. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1987; 25: 285-292.

230.- Habib, S.; Matthews, R.W.; Scully, C.; Levers, B.G.H. and Shepherd, J.P.: A study of the comparative efficacy of four common analgesic in the control of postsurgical dental pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 559-63.

231.- Hansson, P.; Ekblom, A.; Thomsson, M. and Fjellneer, B.: Pain development and consumption of analgesics after oral surgery in relation to personality characteristics. *Pain* 1989; 37: 271-277.

232.- Ücok, C.: Stereophotogrammetric assessment of the effect of tenoxicam on facial swelling subsequent to third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997; 26: 380-382.

233.- Gómez Font, R.: Estudio clínico experimental en el postoperatorio de la cirugía del tercer molar inferior tras la aplicación de corticosteroides locales. Tesis Doctoral. UCM. Madrid. 1993.

234.- Pollmann, L.: Long term follow up of postoperative swelling. *Int J Oral Surg* 1983; 12: 90-94.

235.- Pedersen, A.: Interrrelation of complaints after removal of impacted mandibular third molar. *Int J Oral Surg* 1985; 14: 241-4.

236.- Peillon, D.; Dubost, J.; Roche, C. et al: La corticothérapie et l'hémodilution diminuent-elles l'inflammation posopératoire après chirurgie maxillofaciale?. *Ann Fr Anesth Réanim* 1996; 15: 157-161.

237.- Skjelbred, P. and Løkken, P.: Reduction of pain and swelling by a corticosteroids injected 3 hours after surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23: 141-146.

238.- Lund, J.P.; Donga, R.; Widmer, C.G.; and Stohler, C.S.: The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69: 683-694.

239.- Björnsson, G.A.; Björnland, T. and Skoglund, L.A.: Reproducibility of postoperative courses after surgical removal of symmetrically impacted wisdom teeth. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995; 17: 345-356.

240.- Oka, Y.; Murata, A.; Nishijima, J. et al: Circulating interleukin-6 as a useful marker for predicting postoperative complications. *Cytokine* 1992; 4: 298-304.

241.- Oka, Y.; Murata, A.; Nishijima, J. et al: Enhanced attachment and elastase-releasing capacity of neutrophils after surgery. *Am J Surg* 1994; 167: 405-411.

242.- Baigrie, R.J.; Lamont, P.M.; Kwiatkowski, D. et al: Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992; 79: 757-760.

243.- Tsang, T.M. and Tam, P.K.M.: Cytokine response of neonates to surgery. *J Pediatr Sug* 1994; 29(6): 794-797.

244.- McBride, W.T.; Armstrong, M.A. and McBride, S.J.: Immunomodulation: an important concept in modern anaesthesia. *Anesthesia* 1996; 51: 465-473.

245.- Struzyna, J.; Pojda, Z.; Braun, B.; Chomicka, M.; Sobiczewska, E. and Wrembel, J.: Serum cytokine levels (IL-4, IL-6, IL-8, G-CSF, GM-CSF) in burned patients. *Burns* 1995; 21(6): 437-440.

246.- Saatvedt, K.; Lindberg, H.; Geiran, O.R. et al: Complement activation and release of tumour necrosis factor alpha, interleukin-2, interleukin-6 and soluble tumour necrosis factor and interleukin-2 receptors during and after cardiopulmonary bypass in children. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 79-86.

247.- Nuallain, M.O.; Puri, P.; Reen, A.J.: Early induction of IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) in infants and children undergoing surgery. *Clin Eur Immunol* 1993; 93: 218-222.

248.- Osuka, K.; Suzuki, Y.; Saito, K. et al: Changes in serum cytokine concentrations after neurosurgical procedures. *Acta Neurochir* 1996; 138: 970-976.

249.- Blakey, G.H.; White, R.P.; Offenbacher, S.; Phillips, C.; Delano, E.O. and Maynor, G.: Clinical/biological outcomes of treatment for pericoronitis. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54: 1150-1160.

250.- Miyawaki, T.; Maeda, S.; Koyama, Y. Fukuoka, R. And Shimada, M.: Elevation of plasma interleukin-6 level is involved in postoperative fever following major oral and maxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod* 1998; 85: 146-52.

251.- McGee, J.M.; Tucci, M.A.; Edmundson, T.P.; Serio, C.L. and Johnson, R.B.: The relationship between concentrations of proinflammatory cytokines within gingiva and the adjacent sulculat depth. *J Periodontol* 1998; 69: 865-871.

252.- Dongari-Bagtzoglou, A.I. and Ebersole, J.L.: Increase presence of interleukin-6 (IL-6) and IL-8 secreting fibroblast subpopulations in adult periodontitis. *J Periodontol* 1998; 69: 899-910.

253.- Okada, N.; Kobayashi, M.; Mugikura, K. et al: Interleukin-6 production in human fibroblasts derived from periodontal tissues is differentially regulated by cytokines and glucocorticoid. *J Periodont Res* 1997; 32: 559-569.

254.- Schytte, Blix, I.J.; Helgeland, K.; Hvattum, E. And Lyberg, T.: Lipopolisaccharide from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* stimulates production of interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in human whole blood. *J Periodont Res* 1999; 34: 34-40.

255.- Boström, L.; Linder, L.E. and Bergström, J.: Smoking and crevicular fluid levels of IL-6 and TNF- α in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 352-357.

256.- Lamster, I.B.: Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic test. *Ann Periodontol* 1997; 2(1): 123-37.

257.- Euler, G.J.; Miller, G.A.; Hutter, J.W. and D'alesandro, M.M.: Interleukin-6 in neutrophils from peripheral blood and inflammatory periradicular tissues. *J Endod* 1998; 24(4):480-484.

258.- Barkhordan, R.A.; Hayashi, C. and Hussain, M.Z.: Detection of interleukin-6 in human dental pulp and periapical lesions. *Endod Dent Traumatol* 1999; 15: 26-27.