

Efectividad analgésica del clonixinato de lisina asociado con el paracetamol en el tratamiento posoperatorio de exodoncias

Analgesic Effectiveness of Lysine Clonixinate Associated with Paracetamol in the Postoperative Treatment of Exodontias

Efetividade analgésica do clonixinato de lisina associado ao paracetamol no tratamento pós-operatório de exodontias

Reyma Evelyn Bacilio Amaranto, DD;¹

Pablo Alejandro Millones Gómez, PhD^{2*}

Recibido: 25 de octubre de 2018 - **Aceptado:** 19 de marzo de 2019

Doi: <http://dx.doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.7943>

Para citar este artículo: Bacilio Amaranto RE, Millones Gómez PA. Efectividad analgésica del clonixinato de lisina asociado con el paracetamol en el tratamiento posoperatorio de exodoncias. Rev Cienc Salud. 2019;17(2):321-33. Doi: <http://dx.doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.7943>

Resumen

Introducción: el uso de terapias analgésicas para controlar el dolor postexodoncia es muy variado y depende muchos factores. El objetivo de este estudio fue comparar la efectividad analgésica del paracetamol asociado con el clonixinato de lisina y compararlo con monoterapias de paracetamol e ibuprofeno en el tratamiento posoperatorio de exodoncias. **Materiales y métodos:** la muestra estuvo conformada por 39 pacientes distribuidos aleatoriamente en tres grupos. El dolor posoperatorio se midió utilizando la Escala Visual Análoga (EVA) 1 h, 8 h y 24 h postexodoncia. El análisis estadístico de la evolución de las tres terapias, se realizó empleando el test t de Student, ANOVA y test de Tuckey, con un nivel de significancia de $p < 0.05$. **Resultados:** los valores obtenidos demostraron que la combinación analgésica de paracetamol asociado con el clonixinato de lisina fue más efectiva 1 h y 8 h después. A las 24 h no existieron diferencias en los tres grupos de estudio. **Conclusión:** la analgesia de la terapia

1 Universidad Peruana Cayetano Heredia.

2 Universidad Alas Peruanas, Perú.

* Autor de correspondencia: pablodent@hotmail.com

combinada de Paracetamol asociada con el Clonixinato de lisina es superior a la producida por la dosis estándar de Ibuprofeno y Paracetamol en el tratamiento del dolor posoperatorio de exodoncias simples.

Palabras clave: paracetamol, ibuprofeno, clonixinato de lisina, exodoncias.

Abstract

Introduction: The use of analgesic therapies to control post-exodontia pain is very varied and depends on many factors. The study had two aims: to compare the analgesic effectiveness of paracetamol associated with lysine clonixinate and to compare it with monotherapies of paracetamol and ibuprofen in exodontias' postoperative treatment. *Materials and methods:* The sample consisted of 39 patients randomized into three groups. The postoperative pain was measured using the Visual Analogue Scale (VAS), at 1h, 8h, and 24h after exodontia. Statistical analysis of the evolution of the three therapies was performed using Student's t-test, ANOVA and Tuckey's test, with a level of significance of $p < 0.05$. *Results:* The values obtained showed that the analgesic combination of paracetamol associated with clonixinate of lysine was more effective at 1h and 8h. At 24h, there were no differences in the three study groups. *Conclusion:* The analgesia of the combined therapy of paracetamol associated with clonixinate of lysine is superior to that produced by the standard dose of ibuprofen and paracetamol in the treatment of post-operation pain of simple extractions.

Keywords: Paracetamol, ibuprofen, lysine clonixinate, tooth extractions.

Resumo

Introdução: o uso de terapias analgésicas para controlar a dor pós-exodontia é muito variada e depende de muitos fatores. O objetivo deste estudo foi comparar a efetividade analgésica do paracetamol associado ao clonixinato de lisina e compará-lo com monoterapias de paracetamol e ibuprofeno no tratamento pós-operatório de exodontias. *Materiais e métodos:* a amostra esteve conformada por 39 pacientes distribuídos aleatoriamente em três grupos. A dor pós-operatória mediu-se utilizando a Escala Visual Análoga (EVA) às 1 h, 8 h e 24 h pós-exodontia. A análise estatística da evolução das três terapias, se realizaram empregando o teste t de Student, ANOVA e teste de Tuckey, com um nível de significância de $p < 0.05$. *Resultados:* os valores obtidos demonstraram que a combinação analgésica de paracetamol associado a clonixinato de lisina, foi mais efetiva às 1 h e 8 h. Às 24 h, não existiram diferenças nos três grupos de estudo. *Conclusão:* a analgesia da terapia combinada de Paracetamol associado a Clonixinato de lisina, é superior à produzida pela dose standard de Ibuprofeno e Paracetamol no tratamento da dor pós-operatória de exodontias simples.

Palavras-chave: paracetamol, ibuprofeno, clonixinato de lisina, exodontias.

Introducción

El dolor de origen odontogénico es un síntoma crítico con prevalencia del 12 % en la región orofacial y es una de las razones principales por la cual los pacientes buscan asistencia odontológica para su debido tratamiento (1, 2). Este tipo de dolor suele ser agudo y puede relacionarse con varios diagnósticos potenciales que incluyen la pulpitis sintomática irreversible, como un diagnóstico pulpar, periodontitis apical sintomática y absceso apical agudo como diagnóstico apical. Así también, se relaciona con distintos procedimientos

relativamente no invasivos, como es el caso de la exodoncia simple, considerado como el procedimiento ambulatorio más común entre las cirugías orales (2-4).

Después de la exodoncia simple, los pacientes presentan efectos secundarios como el dolor posoperatorio e inflamación de los tejidos, razón por la que surgen nuevas estrategias de manejo del dolor con nuevas modalidades analgésicas, que pueden ir variando desde tratamientos que incluyen la monoterapia o terapia combinada, que consiste en asociar dos analgésicos para proporcionar un inicio rápido y una duración prolongada de la acción, al combatir el dolor en múltiples sitios de acción (5-7).

Actualmente, en el tratamiento del dolor posoperatorio se utilizan distintos tipos de fármacos, pero uno de los más usados es el paracetamol, por su efecto terapéutico e inocuo sobre el sistema gastrointestinal (8-11). En diversos estudios clínicos se han asociado diferentes fármacos con el paracetamol: ibuprofeno, metamizol, el grupo de los Coxib, entre otros, aplicados en el tratamiento del dolor posexodoncia (12-16).

Coppla y colegas hicieron un ensayo prospectivo, aleatorizado y doble ciego, con el objetivo de investigar la efectividad analgésica del paracetamol frente al paracetamol asociado con codeína, en el tratamiento del dolor postexodoncia de terceros molares impactados, en una muestra de 82 individuos asignados al azar para recibir cualquiera de los fármacos de estudio (17). El instrumento de medición utilizado fue la Escala Visual Análoga (EVA) línea horizontal de 10 cm, en la que los puntos finales se definieron como: 0 cm, “sin dolor en absoluto” y 10 cm, “el peor dolor que puedo imaginar”. Las evaluaciones se hicieron una hora después de la cirugía y a cada hora hasta cumplirse el periodo de 12 horas. Sus resultados expusieron que el aumento de la intensidad del dolor durante 12 horas fue significativamente menor en los pacientes que recibieron paracetamol más codeína con 0.45 cm /h, que en los que recibieron paracetamol solo con 1.81 cm/h. con una diferencia de 1.13 cm / h (95 % CI: 0.18 a 2.08). Concluyendo que la combinación de paracetamol de 1000 mg más codeína de 30 mg fue significativamente superior que la dosis sola de Paracetamol de 1000 mg, en el control del dolor durante 12 horas después de la exodoncia de terceros molares.

Noronha y colegas compararon la efectividad analgésica del clonixinato de lisina, paracetamol y dipirona después de la extracción de terceros molares inferiores (18). Su muestra fue de 90 individuos con edad promedio de 22.3 años (± 2.5). Cada paciente recibió su medicamento elegido al azar (Dipirona de 500 mg, Paracetamol de 750 mg, Clonixinato de lisina de 125 mg), junto con las indicaciones de ingesta, una hora antes de la cirugía y otra tableta después de la cirugía, luego en intervalos de seis horas después de la primera dosis durante 24 horas. Dieron la libertad de usar cualquier analgésico como rescate. El instrumento utilizado fue la Escala Visual Análoga (EVA), *línea de 10 cm* en la que se midió el dolor presentado en los pacientes a la 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después del procedimiento quirúrgico. Los resultados mostraron que el clonixinato de lisina, dipirona y paracetamol,

como monoterapias, son eficientes en el control del dolor posoperatorio en la cirugía de los terceros molares inferiores impactados. Concluyendo que el clonixinato de lisina posee una actividad analgésica similar a la de la dipirona y el paracetamol, sin ningún impacto sustancial en el control del dolor posoperatorio en comparación con los demás fármacos en estudio.

Daniels y colegas, en su estudio doble ciego, aleatorizado, compararon la efectividad analgésica y tolerabilidad de 5 combinaciones farmacológicas, en el dolor postexodoncia de terceros molares (19). Se concluyó que la dosis de dos tabletas de ibuprofeno de 200 mg y paracetamol de 500 mg fue superior a las demás dosis estudiadas. Sin embargo, todas las dosis combinadas tuvieron mejor efectividad analgésica que el placebo.

Pérez y colegas compararon la efectividad analgésica, antiinflamatoria, control de trismus y tolerabilidad de la combinación de clonixinato de lisina y diclofenaco frente al ibuprofeno o ketorolaco, como tratamiento posextracción de un tercer molar mandibular impactado (20). Se concluye que la efectividad analgésica de la dosis combinada fue superior a la originada por la dosis estándar de ibuprofeno y menos equivalente a la producida por el ketorolaco, en el tratamiento del dolor posextracción del tercer molar mandibular impactado.

Pérez y colegas compararon la efectividad analgésica y antiinflamatoria, el control del trismo y la tolerabilidad de la combinación de clonixinato de lisina de 125 mg y tramadol de 25 mg frente al tramadol de 50 mg solo, después de la exodoncia de los terceros molares mandibulares impactados (21). Eligieron a 40 pacientes al azar divididos en 2 grupos, sometidos a la mencionada intervención quirúrgica se encontró que la efectividad analgésica de la combinación terapéutica del clonixinato de lisina asociado con el tramadol fue superior a la de una dosis estándar de tramadol solo.

Todos los profesionales de la salud buscan, además de brindar buenos tratamientos a los usuarios, que estos tengan el máximo confort posible. En cirugía oral, gran parte del éxito radica en la ausencia del dolor posoperatorio que muchas veces no es alcanzado por las monoterapias analgésicas tan usadas hoy en día. Por esta razón, este estudio buscó evaluar dos fármacos asociados, muy utilizados en el medio y comparar su efectividad con monoterapias convencionales en pacientes sometidos a exodoncias simples.

Materiales y métodos

Es un estudio de tipo experimental, prospectivo, analítico y longitudinal. La población estuvo conformada por pacientes atendidos de manera regular en el área de cirugía de la clínica odontológica docente asistencial ULADECH, Trujillo, entre el mes de enero y agosto de 2016. El tamaño de muestra fue determinado considerando el parámetro de la efectividad

analgésica promedio del paracetamol e ibuprofeno, resultaron 39 pacientes, distribuidos en tres grupos de 13 individuos cada uno (20).

Se consideraron como criterios de inclusión pacientes cuyas edades se encontraban entre los 18 y 40 años sin enfermedad sistémica, con indicación de exodoncia de una pieza monorradicular, con fines protésicos u ortodóncicos, piezas dentarias con diagnóstico estomatológico de pulpitis irreversible y necrosis pulpar sin proceso periapical.

Fueron excluidos del estudio los pacientes que manifestaron ser alérgicos a algunos de los fármacos utilizados, que estuvieron recibiendo algún tipo de terapia farmacológica por vía oral o vía parenteral antes de la intervención, por lo menos una semana. También, pacientes fumadores, alcohólicos y/o drogadictos, gestantes o que refirieron haber tenido infección o inflamación una semana previa a la cirugía.

Fueron eliminados del estudio los pacientes que presentaron complicaciones durante la cirugía o quienes tuvieron procedimientos quirúrgicos que excedieron los 45 minutos. Además de los pacientes que no cumplieron con el tratamiento farmacológico indicado.

Para la ejecución del presente estudio, se contó con la aprobación del comité de ética de la escuela de odontología de la Universidad Católica los Ángeles de Chimbote, considerando los principios de la Declaración de Helsinki y la Ley General de salud de Perú (Ley N.º 268429) (22).

La muestra estuvo dividida en 3 grupos de 13 individuos cada uno:

- Grupo A: cada paciente recibió después de la cirugía, paracetamol de 500 mg, con indicaciones de tomar una tableta cada seis horas por tres días.
- Grupo B: cada paciente recibió después de la cirugía ibuprofeno de 400 mg, con indicaciones de tomar una tableta cada seis horas por tres días.
- Grupo C: cada paciente recibió paracetamol de 500 mg, más clonixinato de lisina de 125 mg con indicaciones de tomar una tableta de cada fármaco cada seis horas por tres días.

Cada paciente ingirió la primera tableta de analgésico con agua, cinco minutos después de haberse culminado la cirugía. El medicamento de rescate fue diclofenaco sódico de 50 mg, analgésico que siempre estuvo a disposición, en caso algún paciente lo requiriera.

La evaluación se realizó mediante la escala visual Análoga (EVA), línea horizontal, expresada en un extremo marcado con el número, 0 como: “sin dolor” y en el otro extremo con el número 10 como: “máximo dolor”. Donde el mismo paciente (previa instrucción) marcaba el punto que mejor describía la intensidad de su dolor.

Las evaluaciones de intensidad del dolor en EVA se realizaron 1 h, 8 h y 24 h después de ejecutarse la extracción dentaria.

La evolución de la efectividad analgésica de los tres tratamientos, a la primera hora, 8 horas y 24 horas después de la intervención quirúrgica fue determinada con las pruebas de normalidad (shapiro west) y homocedasticidad, empleando el test t de Student, ANOVA y test de Tuckey con un nivel de significancia de $p < 0.05$.

Resultados

Tabla 1. Comparación de la efectividad analgésica del paracetamol, ibuprofeno y paracetamol asociado con clonixinato de lisina en el tratamiento posoperatorio de exodoncias

		Valores del dolor, según la escala visual análoga (EVA)					
		1 hora	Tukey	8 horas	Tukey	24 horas	Tukey
Paracetamol	Media	3.23	C	3.62	C	1.08	A
	D. Estándar	0.83		1.56		1.19	
Ibuprofeno	Media	2.08	B	3.08	B	0.69	A
	D. Estándar	0.95		1.12		0.85	
Paracetamol + clonixinato lisina	Media	0.92	A	1.38	A	0.31	A
	D. Estándar	1.12		0.96		0.63	
ANOVA	Test T	18.243		11.514		2.273	
	P	0.000		0.000		0.118	

Pacientes que acudieron al servicio de Cirugía con tratamientos de exodoncias (n = 39).

Se muestran los valores del dolor, según la escala visual análoga (EVA), de tres terapias analgésicas, paracetamol, ibuprofeno y del paracetamol asociado con el clonixinato de lisina. Encontrándose en las tres terapias una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.000 < 0.05$), tanto a la primera hora como a las 8 horas. Sin embargo, a las 24 horas todos los tratamientos presentaron valores estadísticamente similares ($p = 0.118 > 0.05$). Así también, se puede observar que los valores alcanzados a la primera hora y a las 8 horas fueron menores con el paracetamol que con el ibuprofeno, y este menor que el paracetamol asociado con el clonixinato de lisina.

Tabla 2. Comparación de la efectividad analgésica del paracetamol en el tratamiento posoperatorio de exodoncias

		Valores del dolor, según la escala visual análoga (EVA)		
		1 hora	8 horas	24 horas
	Media	3.23	3.62	1.08
	D. Estándar	0.83	1.56	1.19
	Variación		0.38	-2.15
	Test T		0.811	-4.937
	P		0.433	0.000

Pacientes que acudieron al servicio de Cirugía con tratamientos de exodoncias (n = 39)

Los valores alcanzados por el paracetamol no fueron estadísticamente significativos, entre la primera hora (3.23 puntos) y 8 horas (3.62 puntos) postexodoncia simple, con variación

de 0.38 puntos en la escala visual análoga (EVA) ($p = 0.433 > 0,05$). A diferencia de los valores conseguidos a las 24 horas (1.08 puntos), donde el dolor disminuyó en 2.15 puntos en la escala, con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.000 < 0.05$), en comparación con el dolor presentado en la primera hora.

Tabla 3. Comparación de la efectividad analgésica del ibuprofeno en el tratamiento postoperatorio de exodoncias

	Valores del dolor según la escala visual análoga (EVA)		
	1 hora	8 horas	24 horas
Media	2.08	3.08	0.69
D. Estándar	0.95	1.12	0.85
Variación		1.00	-1.38
Test T		2.793	-3.102
P		0.016	0.009

Pacientes que acudieron al servicio de Cirugía con tratamientos de exodoncias (n = 39)

La efectividad analgésica del ibuprofeno no fue evidente entre la primera hora (2.08 puntos) y 8 horas (3.08 puntos) postexodoncia simple, sino, al contrario, el dolor referido por los pacientes en la escala del dolor EVA aumentó 1 punto, con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.016 < 0.05$). A diferencia del control realizado a las 24 horas, donde se muestra que el dolor disminuyó en 1.38 puntos de la escala, con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.009 < 0.05$) en comparación con el dolor de la primera hora.

Tabla 4. Comparación de la efectividad analgésica del paracetamol asociado a clonixinato de lisina en el tratamiento postoperatorio de exodoncias

	Valores del dolor según la escala visual análoga (EVA)		
	1 hora	8 horas	24 horas
Media	0.92	1.38	0.31
D. Estándar	1.12	0.96	0.63
Variación		0.46	-0.62
Test T		1.032	-1.979
P		0.323	0.071

Pacientes que acudieron al servicio de Cirugía con tratamientos de exodoncias (n = 39)

La efectividad analgésica del paracetamol asociado con el clonixinato de lisina no fue estadísticamente significativa entre la primera hora (0.92 puntos) y 8 horas (1.38 puntos) postexodoncia simple, aumentando en la escala del dolor 0.46 puntos ($p = 0.323 > 0.05$). A las

24 horas el dolor disminuyó 0.62 puntos en la escala ($p = 0.071 > 0.05$), en comparación con el dolor de la primera hora, sin alcanzar diferencia estadística en ambos controles.

Discusión

El paracetamol e ibuprofeno fueron elegidos para este estudio por su efectividad analgésica y buen perfil de tolerabilidad en los pacientes. Además, por ser los analgésicos más indicados en la odontología, como monoterapias en el tratamiento de dolor agudo posoperatorio (23, 24).

El ibuprofeno es considerado por varios estudios como un analgésico con excelente ratio de eficacia y seguridad, en procedimientos dentales que generan intensidad de dolor moderado a severo (25-32). Además de ser utilizado como control positivo en diversos ensayos clínicos, donde estudian la efectividad analgésica de distintos AINES en el dolor postexodoncias de terceros molares (32).

En el presente estudio se evidenció que la combinación de paracetamol asociado con clonixinato de lisina alcanzó superioridad analgésica significativa frente al paracetamol e ibuprofeno (monoterapias), tanto a la primera hora y 8 horas después. Lo cual indicaría la existencia del efecto sinérgico.

En la actualidad no hay una explicación exacta del origen del efecto sinérgico producido por la combinación de fármacos analgésicos, pero sí existen hipótesis que explican por qué la combinación de fármacos analgésicos proporciona mejor alivio del dolor que los fármacos individuales. La explicación se encontraría en la combinación de dos agentes analgésicos con diferentes mecanismos de acción. O la posibilidad de que un agente pueda alterar la farmacocinética o farmacodinamia del otro, produciendo concentraciones plasmáticas más altas y mayor efectividad. Así también, a que un agente puede alterar la sensibilidad nociceptiva del otro agente. O, también, es posible que las diferencias genéticas en los pacientes puedan explicar la efectividad de la combinación en comparación con agentes únicos (31-34).

Como se puede observar, el montaje de datos experimentales, la evidencia clínica y la literatura farmacológica sugieren que el efecto sinérgico puede deberse a distintos mecanismos.

En este caso, el efecto sinérgico se explicaría en la coadministración de dos fármacos: clonixinato de lisina, perteneciente a la familia de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y paracetamol que, aunque no es un AINE, tiene propiedades similares a las de los AINES (35). Los dos analgésicos proceden de diferentes grupos, el paracetamol es un derivado del para-aminofenol y el clonixinato de lisina un derivado del ácido n-acetilantranílico. Ambos analgésicos se diferencian por su mecanismo de acción. Por lo tanto, este resultado puede atribuirse al bloqueo de vías del dolor a diferentes niveles de manera simultánea (36, 37). Hecho que también coincide con la teoría general de interacción

farmacológica, donde se establece que, al combinar dos fármacos con mecanismos de acción diferente, es posible obtener el efecto farmacológico conocido como sinergia. Así también, cuando el efecto combinado es mayor que la suma de cada efecto por separado, el efecto sinérgico sería de potenciación (38-40).

A nivel farmacocinético, la sinergia podría deberse al aumento de la concentración local en el sitio receptor, producido por acción del paracetamol sobre el clonixinato de lisina o viceversa, ya que cada fármaco posee un lugar de acción diferente.

El paracetamol es un fármaco del que se desconoce con exactitud su mecanismo de acción. Swierkosz y colegas señalan en su investigación que el paracetamol inhibe una variante de la enzima *cox* que es diferente a las variantes *cox-1* y *cox-2*, denominada ahora *cox-3* (35).

El clonixinato de lisina es un analgésico que actúa principalmente en la inhibición de la *cox*, enzima responsable de la producción de prostaglandinas, las que —ya sea por su acción directa sobre las terminaciones nerviosas que transmiten el impulso doloroso o porque modulan la acción de otros mensajeros químicos, como bradiquininas, histamina, sistema del complemento, etc.— generan la respuesta dolorosa e inflamatoria. Estudios recientes, tanto *in vitro* como *in vivo*, demuestran que el clonixinato de lisina es un antiprostaglandínico que actúa principalmente inhibiendo la *cox-2* y en menor grado en la *cox-1* (18, 20).

A nivel farmacodinámico, el efecto de sinergia podría suceder por la activación de mensajeros generados por el paracetamol y/o clonixinato de lisina que podrían promover un efecto cooperativo. También, debido a que ambos analgésicos inhibirían con distintas velocidades isoformas diferentes de las enzimas ciclooxigenasas, para finalmente conseguir una efectividad analgésica superior al que presenta cada fármaco cuando es indicado de manera separada (18).

Hoy en día, existe un abuso indiscriminado de terapias farmacológicas, debido a factores económicos, sociales, de preferencias comerciales o simplemente por desconocimiento (41). Las terapias analgésicas para los cirujanos dentistas debería basarse no solo en la experiencia del profesional, sino además en la evidencia científica que respalde su empleo. Diversos estudios han demostrado que, con la coadministración de dos fármacos analgésicos, resulta una mejor terapia para manejo del dolor, en comparación a las monoterapias, resultados que también fueron encontrados en este estudio, sin embargo, sigue siendo necesario realizar otros estudios en los que se evalúen variables farmacocinéticas o farmacodinámicas (35-40).

Se concluye que la combinación de paracetamol asociado con clonixinato de lisina presentó una analgesia superior a las monoterapias de paracetamol e ibuprofeno en las primeras 8 horas, luego de realizada las exodoncias.

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron en la concepción y diseño del manuscrito, redacción, revisión crítica y aprobación de su versión final.

Agradecimientos

Se agradece a los docentes del servicio de Cirugía oral y Maxilofacial de la ULADECH Católica por las facilidades brindadas en la ejecución de la investigación.

Descargos de responsabilidad

Estudio autofinanciado. Ni los autores ni la Universidad tuvieron relación o compromiso comercial con ninguna empresa farmacéutica.

Referencias

1. Applebaum E, Nackley AG, Bair E, Maixner W, Khan AA. Genetic Variants in Cyclooxygenase-2 Contribute to Post-treatment Pain among Endodontic Patients. *J Endod.* 2015;41(8):1214-8. Doi: [10.1016/j.joen.2015.04.021](https://doi.org/10.1016/j.joen.2015.04.021)
2. Fonseca Alonso B, Nixdorf DR, Shueb SS, John MT, Law AS, Durham J. Examining the Sensitivity and Specificity of 2 Screening Instruments: Odontogenic or Temporomandibular Disorder Pain? *J Endod.* 2017;43(1):36-45. Doi: [10.1016/j.joen.2016.10.001](https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.10.001)
3. Pozos AJ, Aguirre BG, Pérez UJ. Manejo clínico-farmacológico del dolor dental. *ADM.* 2008;65(1):36-43.
4. Pouchain EC, Costa FW, Bezerra TP, Soares EC. Comparative efficacy of nimesulide and ketoprofen on inflammatory events in third molar surgery: a split-mouth, prospective, randomized, double-blind study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(7):876-84. Doi: [10.1016/j.ijom.2014.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.10.026)
5. Halling F, Heymann P, Ziebart T, Neff A. Analgesic prescribing patterns of dental practitioners in Germany. *J Craniomaxillofac Surg.* 2011;pii:S1010-5182(18)30531-6. Doi: [10.1016/j.jcms.2018.07.005](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.07.005)
6. Groudine S, Fossum S. Use of intravenous acetaminophen in the treatment of postoperative pain. *J Perianesth Nurs.* 2011;26(2):74-80. Doi: [10.1016/j.jopan.2010.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jopan.2010.11.001)
7. Renton T. Dental (Odontogenic) Pain. *Reviews in Pain.* 2011;5(1):2-7. Doi: [10.1177/204946371100500102](https://doi.org/10.1177/204946371100500102)

8. Mariappan G, Saha BP, Sutharson L, Singh A, Garg S, Pandey L, et al. Analgesic, anti-inflammatory, antipyretic and toxicological evaluation of some newer 3-methyl pyrazolone derivatives. *Saudi Pharm J*. 2011;19(2):115-22. Doi: [10.1016/j.jsps.2011.01.003](https://doi.org/10.1016/j.jsps.2011.01.003)
9. Kulich RJ, Backstrom J, Brownstein J, Finkelman M, Dhadwal S, DiBenedetto D. A Model for Opioid Risk Stratification: Assessing the Psychosocial Components of Orofacial Pain. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2016;28(3):261-73. Doi: [10.1016/j.coms.2016.03.006](https://doi.org/10.1016/j.coms.2016.03.006)
10. Olmedo MV, Gálvez R, Vallecillo M. Double-blind parallel comparison of multiple doses of ketorolac, ketoprofen and placebo administered orally to patients with postoperative dental pain. *Pain*. 2001;90(1-2):135-41.
11. Benetello V, Sakamoto FC, Giglio FP, Sakai VT, Calvo AM, Modena KC, et al. The selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors valdecoxib and piroxicam induce the same postoperative analgesia and control of trismus and swelling after lower third molar removal. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(8):1133-40.
12. Mehlisch DR. The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain. *J Am Dent Assoc*. 2002;133(7):861-71.
13. Breivik EK, Barkvoll P, Skovlund E. Combining diclofenac with acetaminophen or acetaminophen-codeine after oral surgery: a randomized, double-blind single-dose study. *Clin Pharmacol Ther*. 1999 66(6):625-35.
14. Au AH, Choi SW, Cheung CW, Leung YY. The Efficacy and Clinical Safety of Various Analgesic Combinations for Post-Operative Pain after Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127611. Doi: [10.1371/journal.pone.0127611](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127611)
15. Petrikas AZ, Iusufova MV, Chestnykh EV, Nechaeva AA, Zin'kovskaia EP. [Placebocontrolled study of analgesic activity of analgin, paracetamol and dexalgin byelectric pulp sensitivity testing]. *Stomatologiya (Mosk)*. 2015;94(1):20-22. Doi: [10.17116/stomat201594120-22](https://doi.org/10.17116/stomat201594120-22)
16. Daniels SE, Atkinson HC, Stanescu I, Frampton C. Analgesic Efficacy of an Acetaminophen/Ibuprofen Fixed-Dose Combination in Moderate to Severe Postoperative Dental Pain: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial. *Clin Ther*. 2018 pii: S0149-2918(18)30382-5. Doi: [10.1016/j.clinthera.2018.08.019](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.08.019)
17. Coppla FM, Rezende M, de Paula E, Farago PV, Loguercio AD, Kossatz S, et al. Combination of Acetaminophen/Codeine Analgesics Does Not Avoid Bleaching-Induced Tooth Sensitivity: A Randomized, Triple-Blind Two-Center Clinical Trial. *Oper Dent*. 2018;43(2):E53-63. Doi: [10.2341/17-092-C](https://doi.org/10.2341/17-092-C)
18. Noronha VR, Gurgel GD, Alves LC, Noman-Ferreira LC, Mendonça LL, Aguiar EG, et al. Analgesic efficacy of lysine clonixinate, paracetamol and dipyron in lower third molar extraction: a randomized controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14(8):e411-5.
19. Daniels SE, Goulder MA, Aspley S, Reader S. A randomised, five-parallel-group, placebo-controlled trial comparing the efficacy and tolerability of analgesic combinations including a novel single-tablet combination of ibuprofen/paracetamol for postoperative dental pain. *Pain*. 2011;152(3):632-42. Doi: [10.1016/j.pain.2010.12.012](https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.12.012)
20. Pérez-Urizar J, Pozos-Guillén A, Martínez-Rider R, Torres-Roque I, Aguilera-Suárez G, Gómez-Sánchez M. Eficacia analgésica de la combinación de clonixinato de lisina y

- diclofenaco versus ibuprofeno o ketorolaco después de la extracción del tercer molar mandibular impactado. Estudio piloto. *Revista ADM* 2013;70(3):126-33.
21. Perez-Urizar J, Martínez-Rider R, Torres-Roque I, Garrocho-Rangel A, Pozos-Guillen A. Analgesic efficacy of lysine clonixinate plus tramadol versus tramadol in multiple doses following impacted third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014;43(3):348-54.
 22. Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación médica mundial [internet]. 2013 [citado 2018 mar 14]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf>
 23. Becker DE, Phero JC. Drug therapy in dental practice: nonopioid and opioid analgesics. *Anesth Prog*. 2005;52(4):140-9. Doi: [10.2344/0003-3006](https://doi.org/10.2344/0003-3006)
 24. Romero-Ruiz M, Herrero-Climent M, Torres-Lagares D, Gutiérrez-Pérez J. Protocolo de control del dolor y la inflamación postquirúrgica: Una aproximación racional. *RCE* 2006;11(2):205-15.
 25. De Souza K, Guerzet A, Soares R, Souza L, Silveira P, Groppo F. Comparison between lysine and paracetamol for post tooth extraction pain control. *Rev Dor* 2012,13(4):356-9. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-00132012000400009>
 26. Poveda RR, Bagán JV, Jiménez SY, Gallud RL. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice: A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12(1):10-8.
 27. González-Escalada J. La sinergia farmacológica aplicada a la analgesia: revisión de la combinación de ibuprofeno con codeína. *Rev Soc Esp Dolor*. 2010;17(1):51-60.
 28. Isiordia-Espinoza MA, de Jesús Pozos-Guillén A, Aragon-Martinez OH. Analgesic efficacy and safety of single-dose tramadol and non-steroidal anti-inflammatory drugs in operations on the third molars: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Nov;52(9):775-83. Doi: [10.1016/j.bjoms](https://doi.org/10.1016/j.bjoms)
 29. Taggar T, Wu D, Khan AA. A Randomized Clinical Trial Comparing 2 Ibuprofen Formulations in Patients with Acute Odontogenic Pain. *J Endod*. 2017 May;43(5):674-8. Doi: [10.1016/j.joen.2016.12.017](https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.12.017)
 30. Cooper S. Five studies on Ibuprofen for post-surgical dental pain. *Am J Med*. 1984;77(1):70-7.
 31. Pozzi A, Gallelli L. Pain management for dentists: the role of ibuprofen. *Ann Stomatol (Roma)*. 2011 2(3-4 Suppl):3-24.
 32. Chou TC. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacol Rev*. 2006;58(3): 621-81. Doi: [10.1124/pr.58.3.10](https://doi.org/10.1124/pr.58.3.10)
 33. Barrera NP, Morales B, Torres S, Villalón M. Principles: mechanisms and modeling of synergism in cellular responses. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26(10):526-32. Doi: [10.1016/j.tips.2005.08.003](https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.08.003)
 34. Merry AF, Gibbs RD, Edwards J, Ting GS, Frampton C, Davies E, et al. Combined acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2010;104(1):80-8. Doi: [10.1093/bja/aep338](https://doi.org/10.1093/bja/aep338)

35. Swierkosz TA, Jordan L, McBride M, McGough K, Devlin J, Botting RM. Actions of paracetamol on cyclooxygenases in tissue and cell homogenates of mouse and rabbit. *Med Sci Monit.* 2002;8(12):BR496-503.
36. Burian M, Geisslinger G. COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacol Ther.* 2005;107(2):139-54. Doi: [10.1016/j.pharmthera.2005.02.004](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.02.004)
37. Bailey E, Worthington HV, van Wijk A, Yates JM, Coulthard P, Afzal Z. Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12(12). Doi: [10.1038/sj.bdj.2014.330](https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2014.330)
38. Ferraiolo DM, Veitz-Keenan A. Ibuprofen is superior to paracetamol for pain relief following third molar removal. *Evid Based Dent.* 2014;15(4):106-7. Doi: [10.1038/sj.ebd.6401059](https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6401059)
39. Cooper SA, Schachtel BP, Goldman E, Gelb S, Cohn P. Ibuprofen and acetaminophen in the relief of acute pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol.* 1989 Nov;29(11):1026-30.
40. Hersh EV, Levin LM, Cooper SA, Doyle G, Waksman J, Wedell D, Hong D, Secreto SA. Ibuprofen liquiset for oral surgery pain. *Clin Ther.* 2000 Nov;22(11):1306-18.
41. Millones-Gómez P, Huamaní-Muñoz W. Efectividad de la antibioticoterapia en la reducción de la frecuencia de alveolitis seca postexodoncia simple. Ensayo clínico aleatorizado de grupos en paralelo, controlado y ciego simple, *Rev Esp Cir Oral Maxilofac.* 2016;38(4):181-7. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2014.04.004>