

ORIGINAL ARTICLE

Pedro Aravena<sup>1,2</sup>, Bruna Benso<sup>3</sup>,  
Alejandra Bertín<sup>4</sup>, Rocio  
Aravena-Torres<sup>1</sup>.

1. Institute of Anatomy, Histology and Pathology. Faculty of Medicine. Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

2. School of Dentistry. Faculty of Medicine. Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

3. Pharmacology, Anesthesiology and Therapeutics, Department of Physiological Sciences, Piracicaba School of Dentistry, State University of Campinas, Piracicaba, Brazil.

4. Private practice. Valdivia, Chile.

Recibido: 10/10/13

Revisado: 26/10/13

Aceptado: 10/11/13

Online: 10/11/13

Contacto: Dr. Pedro Aravena. Rudloff 1640, Valdivia - Chile. Fono: 56-63- 22293751. Email: paravena@uach.cl

## Efectividad de la profilaxis analgésica con clonixinato de lisina en exodoncias: ensayo clínico aleatorio.

Aravena P, Benso B, Bertín A & Aravena-Torres R. Efectividad de la profilaxis analgésica con clonixinato de lisina en exodoncias: ensayo clínico aleatorio. J Oral Res 2013; 2(3): 125-130.

Resumen: Objetivo: Evaluar la efectividad de la profilaxis analgésica con dosis únicas de clonixinato de lisina (CL 125mg) en pacientes sometidos a extracciones dentales. Metodología: Ensayo clínico aleatorio, doble enmascaramiento placebo-controlado. Participaron pacientes ASA I y II con indicación de exodoncia dental de servicios públicos en la ciudad de Valdivia-Chile en el mes de octubre del 2012. Se asignó de manera aleatoria dos grupos: un grupo tratamiento quienes recibieron una dosis de 125mg de CL 15 minutos antes de la cirugía; y un grupo control quien recibió un placebo. A ambos grupos se indicó CL como analgésico de rescate. Mediante un cuestionario, los pacientes registraron el grado de dolor a través de una Escala Visual Análoga (EVA) durante primer día en las 7 primeras horas, después de 24 y a las 48 horas posterior a la cirugía. Además, se registró número de cápsulas de CL consumidos como rescate durante 3 días posteriores a la intervención. Se comparó el efecto analgésico observado (EVA) y el número de consumo de analgésicos adicionales entre ambos grupos mediante t-test ( $p < 0,05$ ). Resultados: Cincuenta y cuatro pacientes fueron intervenidos. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las puntuaciones de dolor entre ambos grupos. Los pacientes con profilaxis de CL informaron similar consumo de números de cápsulas de rescate que el grupo control. Conclusión: La profilaxis analgésica con CL no demostró ser más efectiva en la reducción del dolor luego de extracciones dentales en comparación al uso de placebo y dosis postquirúrgicas. Palabras clave: Analgesia, Antiinflamatorio no Esteroideo, Extracción dental, Premedicación.

## Effectiveness of preemptive lysine clonixinate in tooth extraction: A randomized controlled trial.

Abstract: Aim: To evaluate the effectiveness of prophylaxis with single-dose analgesic clonixinate lysine (CL 125 mg) in patients undergoing tooth extraction. Methods: A double-blind randomized placebo-controlled trial. Were included in the study patients ASA I and II with dental extraction indication in the city of Valdivia, Chile in October 2012. Were randomly assigned in two groups: the treatment group received a doses of 125mg of CL fifteen minutes before the surgery, and a control group who received placebo. Both groups used a CL as a rescue analgesic. Using a survey, patients reported the degree of pain via a visual analog scale (VAS) during the first day, at 24 and 48 hours after surgery. In addition, registered the number of CL capsules consumed as a ransom for 3 days after the surgery. We compared the analgesic effect observed in (VAS) and the number of additional analgesic consumption between the two groups using t-test ( $p < 0,05$ ). Results: Fifty-four patients were operated and there was no statistically significant difference between the pain scores between the two groups. Premedication patients reported the use of equal number of rescue capsules comparing with the control group. Conclusion: CL analgesic prophylaxis proved no more effective in reducing pain after tooth extraction when comparing to the use of placebo in a postoperative doses.

Keywords: Lysine clonixinate, "Analgesia" [MeSH], "Premedication" [MeSH], "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal" [MeSH], "Tooth Extraction" [MeSH].

### Introducción.

Las exodoncias dentales generan un trauma inherente a los tejidos del periodonto las que conllevan la percepción de dolor, cuyo efecto puede ser contrarrestado mediante el uso de analgésicos no-esteroidales (AINEs) administrados de manera previa a la cirugía. Este concepto, denominado profilaxis analgésica, fue descrito por primera vez por Woolf en 1983, permitiendo la reducción de la duración y severidad del dolor postoperatorio<sup>1</sup>. Éste, se genera por el mecanismo analgésico básico de la acción de los antiinflamatorios no esteroideos en la inhibición de la

síntesis de prostaglandinas (PGE2 o prostaciclina), evitando así la reducción del umbral nociceptor<sup>2</sup>. Con el uso de anestésicos locales convencionales, el dolor asociado a la extracción dental está clasificada entre moderada y grave durante las primeras 24 horas después de la cirugía, con dolor aseverado entre las 6 y 8 horas postoperatorias<sup>3,4</sup>. El objetivo de la analgesia preventiva es hacer un tratamiento antinociceptivo generado por la hiperalgesia después de la cirugía<sup>4</sup>. Una vez que se produce lesión de los tejidos hay liberación de mediadores químicos, incluyendo histamina, serotonina, prostaglandinas, entre otros, que están directamente relacionados con el inicio y la evolución de los procesos

dolorosos e inflamatorios. Por eso, la intensidad de la respuesta inflamatoria se debe mantener bajo control en ciertas situaciones clínicas para que se pueda producir una curación más rápida y efectiva<sup>5</sup>.

El Clonixinato de Lisina (CL) es un AINEs incorporado al Catálogo de Medicamentos y acreditado ante la Secretaría de Salud de Chile y también de otros países a ejemplo del Brasil (liberado por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria ANVISA y disponible en el Sistema Único de SUS). Es un derivado de antranílico semejante a la estructura química del ácido flufenámico. Su fórmula estructural (2-(3-cloro-o-toluidina) piridino-3-carboxilato) permite una rápida absorción. El CL es 96-98% de proteína-limitada y sus resultados metabólicos hepáticos dan cuatro metabolitos inactivos diferentes<sup>6</sup>. El 75% de su excreción es renal y 25% fecal. Es un analgésico que inhibe la síntesis de las prostaglandinas interviniendo en una variedad de funciones fisiológicas, como el mantenimiento operativo de la barrera mucosa gástrica, la regulación del flujo sanguíneo renal y del tono endotelial. También juegan un papel importante en los procesos inflamatorios y nociceptivos. Sin embargo, se sabe relativamente poco sobre el mecanismo de acción de esta clase de compuestos, como su habilidad para inhibir la formación del prostanoide dependiente de ciclooxigenasa<sup>7</sup>.

El CL es usado en cirugía oral como apoyo a la elección de los fármacos más adecuados. Estudios previos evidencian ser una droga antiinflamatoria, antipirética y analgésica con una rápida y efectiva acción clínica<sup>8</sup>. Un estudio de Quiralte *et al*<sup>9</sup> encontró que los tres fármacos en mayores cantidades relacionados con reacciones adversas fueron el ácido acetilsalicílico (39,5%), el metamizol (26,1 %) y el paracetamol (7,8%), siendo el CL aquel medicamento con menores efectos adversos.

Aunque el CL se ha estudiado como un buen analgésico postoperatorio en exodoncias dentales simples<sup>10</sup> y en terceros molares<sup>11</sup>, no se registra en artículos científicos disponibles en bases de datos electrónicas la evaluación del beneficio otorgado en su uso como profilaxis analgésica en la reducción del dolor postoperatorio. De ser efectivo, su aplicación podría ofrecer mayor comodidad y confort a los pacientes sometidos a exodoncias simples o complejas que involucren mayor grado de trauma.

El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad analgésica de dosis profilácticas de CL en comparación al uso de placebo y dosis postoperatorias en el control del dolor en pacientes sometidos a exodoncia dentales simples.

#### Materiales y métodos.

Diseño: Ensayo clínico aleatorio, doble enmascaramiento placebo-controlado, diseñado según

los requerimientos de la pauta CONSORT<sup>12</sup>.

Población: Participaron pacientes del servicio de urgencia dental de tres servicios públicos Centros de Salud Familiar Dr. Jorge Sabat Gozalo, Las Animas y Consultorio Externo de la ciudad de Valdivia, Chile, durante el mes de octubre del año de 2012.

Consideraciones bioéticas: El protocolo de estudio y el consentimiento informado fue aprobado por el comité de bioética de investigación del servicio de salud de Valdivia, Chile (ORD N° 310/2012) y fueron desarrollados de acuerdo con las normas éticas de la Declaración de Helsinki<sup>13</sup>.

Criterios de selección: Fueron incluidos pacientes con indicación de exodoncia de dientes maxilares o mandibulares, sin diferenciación de sexo, raza, ni tipo de previsión social, mayores de 18 años, con índice de masa corporal normal (índice de masa corporal (IMC) = 18,5-24,9) o con sobrepeso (IMC=25,0-29,9); clasificación ASA I o II, que hayan aceptado y aprobado el consentimiento informado del estudio. Se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los AINEs, bajo tratamiento de algún analgésico o sedante, y aquellos pacientes con más de un diente a extraer.

Criterios de exclusión: Se excluyeron sujetos con historia de alergia a cualquier tipo de AINEs, fenantilo, morfina, dexametasona, midazolam, naxolona o flumazenil; tener una historia de abuso de drogas intravenosas o etanol; disfunción en los riñones; coagulopatía; enfermedad de úlcera péptica; mujeres con embarazo o en lactancia. Sujetos con dolor antes de la cirugía también fueron excluidos de este estudio.

Maniobra: Una investigadora (AB) invitó a los pacientes que consultaron a tres servicios de urgencia dental de la ciudad de Valdivia. En los casos de que el paciente se indicara la exodoncia de un diente maxilar o mandibular y cumpliera con los criterios de selección, se invitó a participar voluntariamente del estudio siendo asignados de forma aleatoria según el número de ingreso al servicio de urgencia en dos grupos de investigación:

Grupo profilaxis analgésica (profilaxis: número par o cero): recibieron pre-medicación con un comprimido de CL (125mg).

Grupo placebo (placebo: número impar): recibieron pre-medicación con un placebo (sacarosa).

Para el control de sesgo, tanto los pacientes como los dentistas de cada centro de salud fueron enmascarados. Cuatro dentistas fueron instruidos previamente sobre el protocolo de estudio y la estandarización de la técnica anestésica y quirúrgica; todos ellos debían tener más de cinco años de experiencia en el servicio de urgencia y haber aceptado colaborar con la investigación. Las cápsulas de CL y placebo fueron hechos con la misma presentación

comercial por un laboratorio farmacéutico según indicación de recetario magistral (Cruz Verde®, Chile). A su vez, solo un investigador (AB) tuvo acceso al registro de especificación del grupo de estudio. Tanto los pacientes como los cirujanos dentistas a cargo de la exodoncia desconocieron el grupo de intervención.

**Intervención:** Una investigadora (AB) distribuyó la dosis de CL o placebo a los pacientes, posterior a la asignación aleatoria, 15 minutos previo a la cirugía. Luego de 5 minutos de la primera dosis (CL o placebo), cada dentista a cargo de la atención de urgencia aplicó al paciente el bloqueo anestésico local con lidocaína al 2% con epinefrina 1:100,000 (Octocaine®, Laboratorios Clarven, España) con un máximo de 2 tubos de 1.8 ml de anestesia basado en la técnica descrita por Malamed<sup>14</sup>. Luego de 15 minutos, la técnica quirúrgica fue estandarizada en las etapas descritas según Raspall<sup>15</sup>. Sindesmotomía, prehensión, luxación y avulsión. Si en la exodoncia el paciente manifestó alguna molestia verbal, se reforzó la anestesia local con un cartucho de 1.8 ml de anestesia. Luego, se realizó exploración del alveolo e irrigación con 10 ml de suero salino 0.9%. En caso de ser necesario, el dentista usó técnica de sutura simple con catgut crómico 4-0 (Ethicon®, Johnson & Johnson, USA). Finalmente, se realizó compresión de la herida quirúrgica con una gasa estéril. Como medicación analgésica postoperatoria todos los pacientes recibieron una caja de CL (125 mg) con 10 cápsulas, se indicó sólo como analgésico de rescate con una posología de una cápsula cada 8 horas por un máximo de 3 días. Finalmente, todos los participantes recibieron instrucciones de forma verbal sobre el control de higiene y dieta blanda.

**Registro de variables:** A cada paciente se le entregó un cuestionario escrito y auto-administrado para los registros de dolor mediante Escala Visual Análoga (EVA) de 0 (ningún dolor) a 10 puntos (dolor intolerable) registrados cada una hora por siete horas durante el primer día, a las 24 horas y 48 horas de la exodoncia. Además el paciente debió registrar el número de cápsulas ingeridas durante los primeros siete días. Para evitar el sesgo de memoria, una investigadora se encargó de contactar vía telefónica a los pacientes a la hora y día indicado del registro de datos.

**Tamaño de muestra:** Se consideraron las puntuaciones de dolor observadas por Noronha *et al.*<sup>11</sup> en el postoperatorio con CL, con una desviación estándar de 0,6 y un valor mínimo de diferencia deseable a detectar de 0,4 con un nivel de significancia de 5% y una potencia de 80%, obteniendo un número de 27 pacientes por cada grupo de estudio (STATA 10.0). Una vez completada el tamaño de muestra del primer grupo por asignación aleatoria, se optó por incluir al resto de pacientes seleccionados en la otra rama del estudio.

**Análisis de datos:** Un investigador (PA) registró en una planilla los datos del paciente: nombre, edad (años), sexo (hombre/mujer), IMC (altura/peso<sup>2</sup>), índice de higiene oral (buena/mala) según parámetros previamente descritos por Halabi *et al.*<sup>6</sup> y el diagnóstico dental de motivo de exodoncia según Guía Clínica Ministerial de Urgencia-Chile (pulpitis, necrosis pulpar, periodontitis, absceso dentoalveolar); datos de la cirugía: tiempo de cirugía (en minutos) y número de tubos anestésicos usados; y resultados de la intervención en las primeras siete horas, 24 y 48 desde la exodoncia dental: Dolor (EVA) y número de capsulas consumidas como rescate.

Se comparó el efecto analgésico observado entre ambos grupos de estudio según el nivel de dolor observado (EVA) y número de capsulas consumidas como rescate (t-test  $p < 0,05$ ). En caso de observar asociación estadística en la efectividad de la profilaxis analgésica, se estimó los valores de Número Necesario a Tratar (NNT) y porcentaje de efectividad con su intervalo de confianza al 95%. El análisis estadístico descriptivo y analítico fue realizada en el Statistical Package for the Social Sciences versión 18 (IBM, USA)..

## Resultados.

Se evaluaron un total de 87 pacientes, de los cuales sólo 54 cumplieron con el seguimiento y medición de variables al final del estudio. Un total de 27 pacientes para cada grupo de estudio fueron finalmente analizados. El detalle del reclutamiento, selección y seguimiento de ellos se detalla en la Figura 1.

Se observó una edad media de 41 años, un IMC media de 26,3 y una proporción hombre: mujer de 1,08:1. El 68% de los pacientes presentaba una mala higiene oral y el 75% de los motivos para la exodoncia de los pacientes fueron necrosis pulpar y periodontitis crónica. No se observaron diferencias proporcionales del número de dientes superiores e inferiores extraídos.

Variable	Profilaxis (CL)	Placebo
	(n=27)	(n=27)
Edad promedio	42	41
Mujeres	14	13
IMC promedio	25,9	26,7
Promedio duración de cirugía (minutos)	2	3
Moda tubos anestésicos usados	1	2

Tabla 1. Distribución de pacientes por grupo y valores medios de variables en estudio.

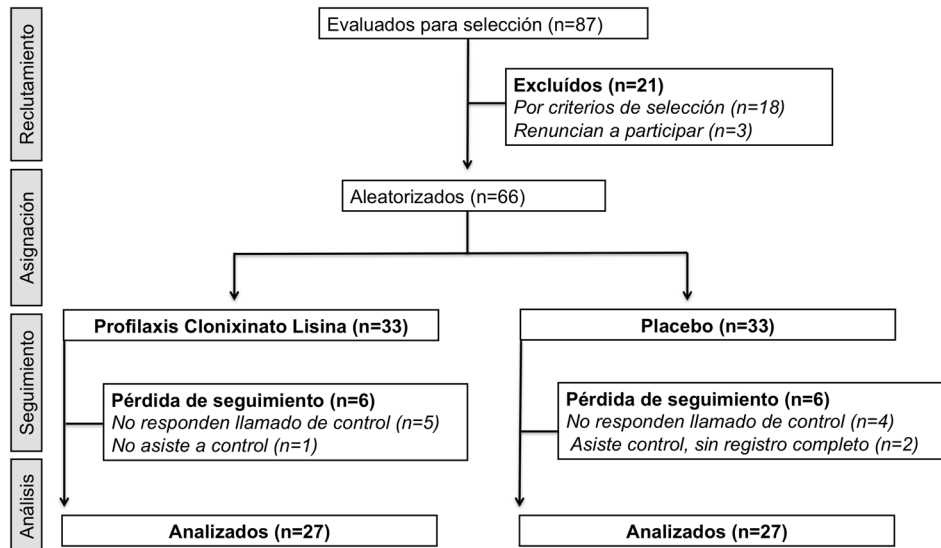


Figura 1. Flujograma de selección y seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio.

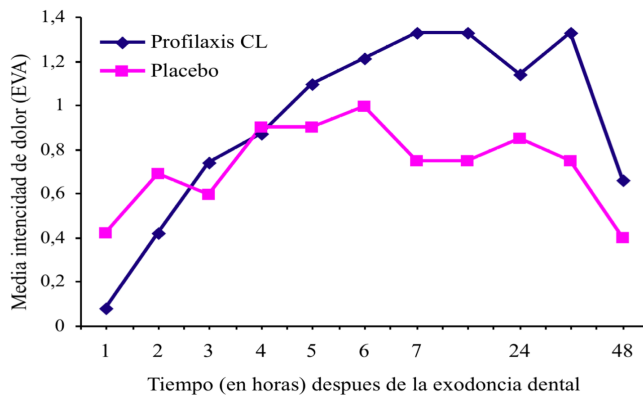


Figura 2. Valores medios de dolor según tiempo postoperatorio en grupos con profilaxis de Clonixinato de lisina (CL) y Placebo.

El detalle de las variables sociodemográficas, duración de cirugía y anestesia usada por cada grupo se presenta en la tabla 1.

Los pacientes tratados con profilaxis de CL experimentaron menores puntuaciones de dolor en las dos primeras horas en el postoperatorio inmediato de la cirugía, con valores máximos de dolor desde la cuarta hora en adelante; mientras que en el grupo placebo los mayores índices de dolor estuvieron marcados inmediatamente después de la cirugía. Sin embargo, en ninguna de las horas evaluadas en ambos grupos de estudio se observó un alivio de dolor estadísticamente significativo ( $p > 0,05$ ) (Figura 2) clasificando el tipo de dolor experimentado como muy leve (rango 1-1,9 cm).

Tres pacientes necesitaron consumir CL como rescate en el grupo profilaxis y 4 pacientes en el grupo placebo posterior a las extracciones dentales, no observándose diferencias significativas sobre el uso de analgésico de rescate en ambos grupos ( $p = 0,68$ ).

## Discusión.

El presente estudio demuestra que la dosis profiláctica de CL (125 mg) en comparación al uso de dosis de placebo o uso de analgésicos de rescate de manera postquirúrgica, no presenta diferencias estadísticamente significativas en el control del dolor postoperatorio dentro de las primeras 7, 24 y 48 horas luego de una exodoncia.

El tratamiento profiláctico con AINEs es considerado uno de los temas más difíciles de tratar en anestesiología<sup>17</sup>. Algunos estudios clínicos han apoyado la analgesia pre-

ventiva, mientras que otros no han mostrado ninguna reducción importante en el dolor postquirúrgico<sup>18</sup>. La razón de esta interpretación puede ser por deficiencias metodológicas como la falta de asignación aleatoria de pacientes, diferencias en el tipo de cirugía o falta de enmascaramiento. Pese a que este estudio cumple con los controles de sesgo mediante el uso de técnica de asignación aleatoria y doble enmascaramiento, resulta difícil comparar estos resultados con otras investigaciones de profilaxis analgésica, muchas de ellas en exodoncia de terceros molares<sup>4, 11, 19, 20</sup>. Esto puede explicar los resultados de estudios anteriores que atribuyen dichas diferencias a la naturaleza de las cirugías y al tipo o tiempo de intervención analgésica pre y postoperatoria.

Algunos estudios han sido diseñados para mostrar que una intervención analgésica es más o menos eficaz que la misma intervención analgésica posterior a la cirugía con una posología habitual durante días, como es el caso de Kaczmarzyk *et al.*<sup>4</sup> con el ketoprofeno y Ong *et al.*<sup>20</sup> con el ketorolaco. Esto se contrapone al diseño metodológico empleado en este estudio, el cual se basa en determinar si sólo una intervención analgésica realizada antes de la cirugía (profilaxis CL) es más eficaz que ninguna intervención inmediata, pues solamente se recomendó a los pacientes el uso de un analgésico de rescate; esto, propone un diseño que permite una comparación real entre las puntuaciones de dolor experimentadas por los pacientes.

El principal hallazgo de este estudio demuestra que en pacientes sometidos a extracciones dentales el tratamiento profiláctico con CL no resulta en una disminución perceptible de dolor postoperatorio en comparación con el tratamiento estándar de dosis postoperatorias. Esto puede aportar al real efecto anti-

inflamatorio de los AINEs que, debido a su farmacocinética y farmacodinamia, presenta concentraciones plasmáticas ya circulantes en el sitio quirúrgico, logrando previamente un bloqueo de la COX-2 e inhibiendo la liberación de mayor concentración de prostaglandinas en los tejidos de la herida quirúrgica<sup>21</sup> y, a su vez, prevenir la sensibilización central de la vía ascendente del dolor trigeminal de receptores NMDA presentes en las segundas neuronas de la vía del dolor ubicados en los sub-núcleos oral y caudal del núcleo espinal<sup>22</sup> generado por la hiper-polarización de fibras tipo C a causa del excesivo daño tisular producido en una herida quirúrgica<sup>23</sup> siendo ya necesario tratamiento con derivados de opioides<sup>23</sup>.

Por lo tanto, queda de manifiesto que se puede hacer uso de la analgesia preventiva en aquellos casos donde los beneficios de la previa administración superen los riesgos de dicha aplicación. Algo similar propone Grape y Tramer<sup>24</sup>, quienes debido a la falta de consenso, recomiendan a los médicos y odontólogos confiar en los métodos convencionales de anestésicos y analgésicos postoperatorios, con eficacia probada, y cuyo enfoque multimodal actúa en diferentes sitios de las vías del dolor.

En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones de dolor de los grupos de profilaxis con CL y placebo. Además quedó demostrado que la pre-medicación no determinó un menor consumo total de analgésico en el primer ni al tercer día post intervención ( $p=0,68$ ). Por lo tanto cobra importancia la acotación hecha por Kelly *et al.*<sup>25</sup>, quienes concluyen que la mayor efectividad está determinada por las técnicas analgésicas multimodales basadas en una buena anestesia y analgesia durante las 24 y 48 horas postoperatorias<sup>26</sup>.

El corto tiempo de uso de CL antes de la de la exodoncia se fundamenta por el tiempo necesario para

su absorción (15 minutos) y presencia de concentración plasmática idónea (60 minutos) antes de la sensibilización dolorosa. A su vez, en concordancia a autores que prefieren maximizar los niveles de anestesia en sitio de acción y minimizar la exposición sistémica de los fármacos<sup>27</sup>. Este artículo fundamenta tal aseveración, ya que, a pesar de no presentarse diferencias estadísticas en la percepción del dolor entre ambos grupos de estudio, si se observa una percepción levemente menor de dolor en el grupo placebo (0.5 puntos en escala EVA) (Figura 2), resultado probablemente justificado por el mayor número de cartuchos de anestesia usado en este grupo de estudio.

En conclusión, la premedicación con Clonixinato de Lisina no presenta diferencias significativas con el uso de placebo y dosis postoperatorias en el control del dolor en las extracciones dentales simples. Se proponen nuevos estudios con diseño de brazos cruzados en cirugías de igual o mayor complejidad, así como la estandarización de variables farmacocinéticas o farmacodinámicas que puedan influir directamente en los resultados del efecto analgésico del fármaco ante una cirugía oral.

#### Agradecimientos.

Agradecemos a la Dirección de los Centros de Salud Familiar Dr. Jorge Sabat Gozalo, Las Animas y Consultorio Externo de la ciudad de Valdivia-Chile por la ayuda y disposición otorgada. Además al Dr. Diego Halabí del programa de Doctorado en Ciencias Médicas de la Universidad Austral por aporte en el análisis de datos.

Los autores declaran no tener conflictos de interés con alguna casa farmacéutica o centro de salud en el desarrollo de este estudio. El financiamiento fue propio sin aporte de empresas o privados.

#### Referencias.

1. Woolf CJ. Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature*. 1983; 306: 686-688.
2. Ferreira SH. The role of interleukins and nitric oxide in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. *Drugs*. 1993; 46(Suppl 1): 1-9.
3. Ferreira SH. Peripheral analgesic sites of action of anti-inflammatory drugs. *Int J Clin Pract Suppl*. 2002; 128: 2-10.
4. Kaczmarzyk T, Wichlinski J, Stypulkowska J, Zaleska M, Woron J. Preemptive effect of ketoprofen on postoperative pain following third molar surgery. A prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 39(7): 647-52.

5. Aznar-Arasa L, Harutunian K, Figueiredo R, Valmaseda-Castellón E, Gay-Escoda C. Effect of preoperative ibuprofen on pain and swelling after lower third molar removal: a randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012; 41(8): 1005-9.
6. Krymchantowski AV, Carneiro H, Barbosa J, Jevoux C. Lysine clonixinate versus dipyrone (metamizole) for the acute treatment of severe migraine attacks: a single-blind, randomized study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66(2A): 216-20.
7. Massey T, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 16(6): CD007402.
8. Pérez-Urizar J. Preemptive analgesic effectiveness of oral ketorolac plus local tramadol after impacted mandibular third

- molar surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Sep 1;16(6):e776-80.
9. Quirarte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T. Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs: Results of controlled drug challenges in 98 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:678-85.
10. de Souza Amorim, K., Ayres, L. C. G., & da Cunha, R. S. Efeito comparativo entre clonixinato de lisina e paracetamol no controle da dor pós-exodontia. *Rev Dor*. 2012; 13(4): 356-9
11. Noronha VR, Gurgel GD, Alves LC, Noman-Ferreira LC, Mendonça LL, Aguiar EG, Abdo EN. Analgesic efficacy of lysine clonixinate, paracetamol and dipyrone in lower third molar extraction: a randomized controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009; 14(8): e411-5.
12. Schulz KF, Altman DG, Moher D;

- CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Open Med.* 2010;4(1):e60-8.
13. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013 Oct 19.
14. Malamed SF. *Manual de Anestesia Local*. 5ta edición. Madrid: Editorial Elsevier; 2006.
15. Raspall G. *Cirugía Oral e implantología*. 2da edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006.
16. Halabí D, Escobar J, Muñoz C, Uribe S. Logistic regression analysis of risk factors for the development of alveolar osteitis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 70(5): 1040-4.
17. Goodwin SA. A review of preemptive analgesia. *J Perianesth Nurs.* 1998; 13(2): 109-14.
18. Pozos AJ, Martínez R, Aguirre P, Pérez J. Tramadol administered in a combination of routes for reducing pain after removal of an impacted mandibular third molar. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65(8): 1633-9.
19. Aznar-Arasa L, Harutunian K, Figueiredo R, Valmaseda-Castellón E, Gay-Escoda C. Effect of preoperative ibuprofen on pain and swelling after lower third molar removal: a randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 41(8): 1005-9.
20. Ong KS, Seymour RA, Chen FC. Preoperative ketorolac has a preemptive effect for postoperative third molar surgical pain. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 33(8): 771-6.
21. Marcellín-Jiménez G, Angeles AC, García A, Morales M, Rivera L, Martín-Del-Campo A. Bioequivalence of 250 mg lysine clonixinate tablets after a single oral dose in a healthy female Mexican population under fasting conditions. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010; 48(5): 349-54.
22. Suazo IC, Cantín MG, Zavando DA. Análisis de la densidad de receptores tipo NMDA R1 en el núcleo espinal de trigémino humano. *Rev Soc Esp.* 2008; 15(6): 371-76.
23. Bustamante D, Paeile C, Willer JC, Le Bars D. Effects of intrathecal or intracerebroventricular administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on a C-fiber reflex in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 281(3): 1381-91.
24. Grape S, Tramer MR. Do we need preemptive analgesia for the treatment of postoperative pain? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007; 21(1): 51-63.
25. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. *Can J Anaesth.* 2001; 48(11): 1091-101.
26. Al-Khateeb TH, Alnabar A. Pain experience after simple tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 May;66(5):911-7.
27. Gordon SM, Mischenko AV, Dionne RA. Long-acting local anesthetics and perioperative pain management. *Dent Clin North Am.* 201 Oct;54(4):611-20.