



Revisión

Uso local de antiinflamatorios no esteroideos en cirugía oral. Una revisión narrativa

Use of local non-steroidal anti-inflammatory drugs in oral surgery. A narrative review

Esteban Mena-Porras,* Ileana Porras-Castro,* Amaury Pozos-Guillén,‡ Daniel Chavarría-Bolaños§

RESUMEN

Introducción: el dolor es una de las condiciones de mayor preocupación en el postoperatorio de un tratamiento quirúrgico. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) administrados por vía sistémica son los analgésicos de primera elección para el manejo del dolor postoperatorio por su eficacia y seguridad; sin embargo, efectos adversos a nivel gastrointestinal y sanguíneo pueden afectar su uso rutinario. Los AINE pueden además presentar interacciones farmacológicas con otros medicamentos, lo que representa una importante preocupación al tratar pacientes polimedicados. Con el propósito de disminuir este problema y mejorar la experiencia del paciente, se propone la administración local directa de AINE como un complemento analgésico en casos de cirugía oral, en busca de disminuir los efectos adversos sistémicos, mejorando la seguridad del paciente. Esta innovadora estrategia, representa un nuevo campo para el uso de medicamentos de uso común por parte del cirujano. **Objetivo:** analizar la evidencia clínica disponible sobre el empleo local de AINE en cirugía oral, enfatizando las oportunidades de generar nuevas técnicas de liberación controlada para el cirujano. **Conclusiones:** el manejo del dolor asociado a procedimientos quirúrgicos en cavidad oral está migrando

ABSTRACT

Introduction: pain is a major concern in the postoperative period following surgical interventions. Systemic non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are commonly chosen for managing postoperative pain due to their effectiveness and safety profile. However, their routine use can be limited by gastrointestinal and hematological side effects. Additionally, NSAIDs can interact pharmacologically with other medications, which is a significant concern in polypharmacy patients. To mitigate these issues and enhance the patient experience, the local administration of NSAIDs is proposed as an analgesic complement in oral surgery. This approach aims to reduce systemic adverse effects and improve patient safety. This innovative strategy opens new avenues for the use of commonly employed medications by surgeons. **Objective:** to analyze the available clinical evidence on the local use of NSAIDs in oral surgery, with an emphasis on the opportunities to develop new controlled-release techniques for surgeons. **Conclusions:** the management of pain associated with surgical procedures in the oral cavity is migrating from the systemic use of classic dosages to the innovative local management of molecules in delivery systems; which

* Facultad de Odontología, Universidad de Costa Rica. Costa Rica.

‡ Laboratorio de Ciencias Básicas, Facultad de Estomatología, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. México.

§ Programa de Postgrado en Odontología, Universidad de Costa Rica. Costa Rica.

Correspondencia:

Daniel Chavarría-Bolaños

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, San Pedro de Montes de Oca, San José, Costa Rica. CP 1493-3000 Heredia, Costa Rica.

E-mail: daniel.chavarría@ucr.ac.cr

Citar como: Mena-Porras E, Porras-Castro I, Pozos-Guillén A, Chavarría-Bolaños D. Uso local de antiinflamatorios no esteroideos en cirugía oral. Una revisión narrativa. Rev Mex Cir Bucal Maxilofac. 2024; 20 (3): 125-134. <https://dx.doi.org/10.35366/118185>



del uso sistémico de dosificaciones clásicas, al manejo innovador local de moléculas en sistemas de liberación; que incluyen los avances nanotecnológicos en el área de la bioingeniería de tejidos.

Palabras clave: antiinflamatorios no esteroideos (AINE), cirugía oral, analgesia local, liberación controlada.

include nanotechnological advances in the area of tissue bioengineering.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), oral surgery, local analgesia, controlled delivery.

Abreviaturas:

AINE = antiinflamatorios no esteroideos.

COX = ciclooxigenasa.

EVA = escala visual análoga.

PRF = fibrina rica en plaquetas (*platelet-rich fibrin*).

PVA = poli(alcohol vinílico).

INTRODUCCIÓN

Posterior a un tratamiento quirúrgico, el dolor es una de las condiciones de mayor preocupación para los odontólogos debido al daño tisular creado en el paciente. El término dolor es definido como «una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada con un daño tisular real o potencial». ¹ Su manejo agudo debe ir de la mano de alguna estrategia farmacológica local o sistémica ² y dentro del arsenal de primera elección disponible para el tratamiento de esta consecuencia quirúrgica, se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). ³

Los AINE son una familia de moléculas con propiedades analgésicas y comprobada efectividad clínica ante tratamientos en la cavidad oral que han tenido un incremento en su uso como analgésicos de primera opción, principalmente ante la creciente preocupación mundial por la crisis opioide, de la cual los odontólogos contribuían de manera considerable con la prescripción de estos fármacos con potencial de adicción. ⁴ La evidencia científica indica que los AINE pueden ser tan efectivos como los opioides y tienen menos efectos adversos, existiendo un claro beneficio para el paciente. ^{4,5} Las últimas guías de manejo de dolor agudo publicadas por la Asociación Dental Americana (ADA) recomiendan medicamentos no opioides como ibuprofeno y naproxeno con acetaminofén en casos de alergia o rescate como tratamiento de primera línea para el tratamiento del dolor dental agudo posterior a una extracción dental y en el tratamiento temporal del dolor de origen odontogénico, tanto en adultos como en niños. ^{6,7} Es necesario enfatizar que el uso de opioides debe reservarse para situaciones clínicas en las que el

tratamiento de primera línea es insuficiente para reducir el dolor o existe contraindicación para el uso de AINE, impidiendo el uso rutinario de prescripciones de opioides, y con extrema precaución en adolescentes y adultos jóvenes. ^{6,7}

Los AINE también acarrear consigo efectos secundarios de importancia que deben tomarse en consideración, principalmente ante el crecimiento del número de pacientes con múltiples patologías sistémicas y su respectivo tratamiento farmacológico, complicando aún más el abordaje al presentar potenciales interacciones. ⁸ Por ejemplo, el ibuprofeno es uno de los AINE más estudiados y con un importante perfil de seguridad; ⁹⁻¹¹ éste posee una incidencia relativamente baja de efectos adversos cardiovasculares y gastrointestinales reportados en pacientes con uso concomitante de otros medicamentos (como antiplaquetarios, anticoagulantes, corticosteroides e inhibidores de la recaptura de serotonina) y con factores de riesgo como edad mayor a 65 años, historia de infecciones por *Helicobacter pylori*, historia previa de úlceras pépticas, entre otros. ^{9,12,13} Problemas pulmonares, hematológicos y cutáneos también han sido reportados con la utilización de ácido acetilsalicílico, piroxicam, indometacina y diclofenaco. Por otro lado, los COX2 selectivos suelen considerarse con mayor potencial de efectos adversos cardiovasculares, a pesar de sus beneficios gastrointestinales. ^{14,15} La mayoría de estas complicaciones están relacionadas con procesos propiamente farmacocinéticos causados por la administración oral, de manera que la competencia de absorción a nivel intestinal o la afectación directa local a nivel gástrico podría evitarse utilizando otras vías de administración. ¹⁶

Con el fin de disminuir la comorbilidad asociada a los perfiles farmacocinéticos orales, se ha planteado la posibilidad de promover la colocación directa de estos fármacos en el sitio donde se espera se origine el dolor, apostando por la influencia de posibles mecanismos locales. La modalidad local de AINE ha mostrado ser efectiva en otras áreas de la medicina con diferentes usos como en el tratamiento

de lesiones musculoesqueléticas,¹⁷ osteoartritis,¹⁸ heridas dolorosas exudantes (úlceras arteriales, venosas y mixtas, arteriovenosas de las piernas, vasculitis y úlceras traumáticas),^{19,20} abordaje trans y postoperatorio de lesiones nerviosas, mejorando significativamente la tasa de crecimiento axonal y la recuperación sensorial^{21,22} y disminuyendo la población de células gigantes y la deposición colágena de tejido cicatricial, así como los procesos inflamatorios.²³ La creciente evidencia de uso local ha impulsado a los clínicos en odontología a explorar nuevos campos de la ciencia, tales como el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos, biomateriales poliméricos y nanotecnología, con el fin de potenciar su resultado clínico a nivel local.²⁴

Es así como, contrario al desarrollo de nuevas moléculas, los odontólogos vemos cómo moléculas consideradas como «clásicas» resurgen en nuevas modalidades de uso, manteniendo (o incluso aumentando) su efectividad, pero además potenciando su perfil de seguridad. Las técnicas farmacológicas más recientes apuestan por la disminución del uso sistémico, empleando estrategias locales de liberación. Por esta razón, el objetivo de esta revisión es describir la eficacia y usos de los AINE como moléculas de uso local en cirugía oral, así como exponer nuevas técnicas de liberación controlada y de bioingeniería tisular, con el fin considerar una alternativa a la administración sistémica de analgésicos.

FISIOLOGÍA DEL DOLOR, FARMACOLOGÍA DE LOS AINE Y DESAFÍOS ORALES PARA LA ADMINISTRACIÓN LOCAL

El dolor posterior a una cirugía oral suele originarse como resultado de la inflamación local (*Figura 1A*). Esta inflamación es producto de las prostaglandinas generadas de la actividad de la ciclooxigenasa (COX) (*Figura 1B*) sobre sustratos producidos del daño tisular, actuando como los principales agentes que sensibilizan las terminaciones nerviosas libres ante otras sustancias que inducen dolor como la histamina, la bradicinina y el trifosfato de adenosina (ATP) (*Figura 1C*).²⁵⁻²⁷ La presencia de estas moléculas, en un entorno altamente vascularizado que ahora cursa por un cuadro de vasodilatación importante, incrementará además la respuesta sobre las terminaciones nerviosas vecinas, ejerciendo no sólo una respuesta anterógrada en la transmisión de dolor, sino local al incrementarse la liberación local de sustancias proinflamatorias de origen neuro-

génico. Dichas terminaciones nerviosas albergan distintos receptores, incluyendo canales iónicos de receptor potencial valinoide transitorio (TRPV), canales de sodio (Nav) y de calcio (VGCC) dependientes de voltaje, así como canales iónicos que responden a la acidez (ASIC), entre otros, relacionados con la mediación del dolor. La activación de estos receptores desencadena potenciales de acción que se propagan a través de las fibras A delta o fibras C no mielinizadas, estableciendo conexiones sinápticas con neuronas secundarias en la zona dorsal de la médula espinal. Los compuestos liberados en las terminales centrales de estas terminaciones incluyen la sustancia P y el glutamato, un aminoácido excitador, los cuales provocan la despolarización de las neuronas secundarias y la generación de potenciales de acción adicionales.^{25,28,29} Finalmente, las conexiones sinápticas con neuronas de niveles superiores, situadas en el tálamo, el hipocampo y la corteza cerebral, son responsables de los componentes fisiológicos y emocionales de la percepción del dolor (*Figura 1D*).²⁵ La inhibición de la COX gracias al tratamiento con AINE permite la modulación de la conversión del ácido araquidónico en prostanoïdes, evitando los primeros pasos mencionados anteriormente generando efectos analgésicos y antiinflamatorios (*Figura 1E*).³⁰

La administración local de fármacos tiene como objetivo entregar la cantidad mínima necesaria a los tejidos afectados durante un periodo deseado. Los sistemas locales de administración de fármacos pueden suprimir los efectos secundarios no deseados, atenuar el metabolismo o la eliminación, reducir la frecuencia de administración y mejorar el cumplimiento del paciente.¹⁶ De esta manera, la cirugía oral y las enfermedades orales brindan la oportunidad de aplicar agentes terapéuticos directamente en el sitio del daño o del trauma quirúrgico. La dosis o concentración de formulación proporcionada al sitio puede ser mucho mayor porque no es necesario distribuir el agente terapéutico por todo el cuerpo antes de llegar al sitio de acción oral.³¹ Debido a la alta vascularización del ambiente bucal, las moléculas que se difunden a través de la mucosa tienen una acción sistémica directa, evitando el efecto de primer paso hepático que reduce fuertemente la biodisponibilidad del fármaco administrado por vía oral.³² Sin embargo, las difíciles condiciones de la cavidad bucal, como la presencia constante de saliva y la movilidad de la lengua, llevan a la dilución de alguna cantidad del fármaco o incluso a su deglución con saliva.³

USO CLÍNICO LOCAL DE AINE PARA DOLOR EN CIRUGÍA ORAL

Existen varias consideraciones en el análisis en la liberación de fármacos vía local; entre ellas podemos mencionar, el escenario clínico en el que se está realizando la liberación (piel, tejidos subcutáneos, en relación directa con el tejido/órgano a tratar), el sistema de liberación utilizado (parches, membranas, geles, enjuagues o aerosoles) y la concentración farmacológica inmersa en el sistema.³³⁻³⁵ De igual forma, considerarse que si bien todas estas moléculas se pueden agrupar bajo la misma clasificación de AINE, sus características químicas les darán un diferente perfil farmacodinámico, al igual que sucede con su administración sistémica. De esta manera, se abordarán individualmente los AINE que han demostrado efectividad en algún escenario clínico

quirúrgico oral, el método/material de liberación, el porcentaje del fármaco utilizado y la presencia de efectos adversos en comparación a su contraparte sistémica, según lo reportado en la literatura.

DICLOFENACO SÓDICO

El diclofenaco sódico es el AINE más estudiado, comprobando su eficacia clínica local en la cirugía oral con una gran gama de sistemas de liberación y presentaciones como esponjas y geles. Las esponjas se han utilizado en cirugía de terceros molares, en concentraciones de 0.5 mL de 1 mg/mL [0.1% p/v] de diclofenaco sódico diluido en solución salina fosfatada (PBS) e incorporado en una esponja de colágeno. Esta presentación, en comparación a PBS sin el fármaco colocado directamente en el lecho quirúrgico. Esta presentación demostró que los

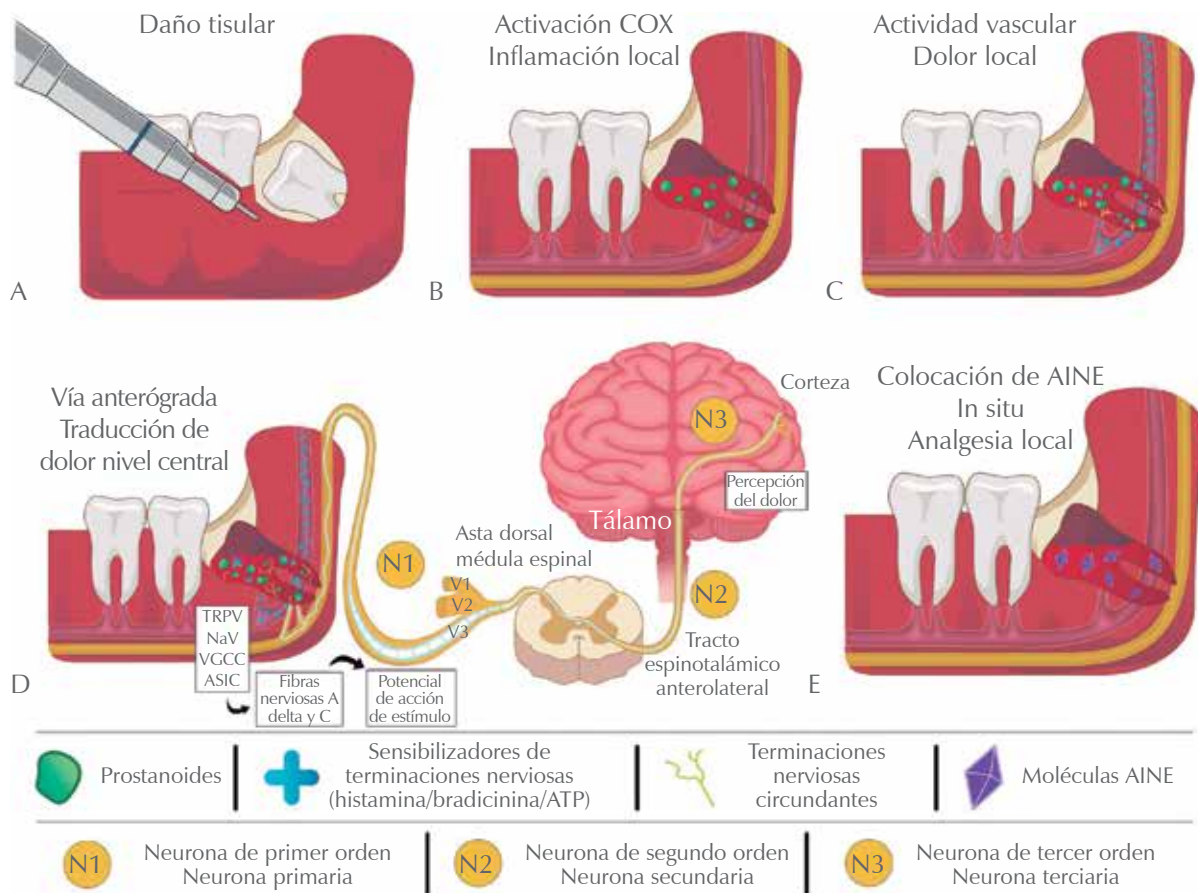


Figura 1: Diagrama de fisiología del dolor y propuesta para el uso local de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). ASIC = canales iónicos sensibles a la acidez (*acid-sensing ion channels*). COX = ciclooxigenasa. Nav = canales de sodio dependientes de voltaje. TRPV = receptor de potencial transitorio vaniloide (*transient receptor potential vanilloid*). VGCC = canales de calcio dependientes de voltaje (*voltage-gated calcium channels*).

valores de la escala visual análoga (EVA) de dolor fueron significativamente menores en el dolor inicial y seis horas después de la cirugía en el grupo de la esponja con diclofenaco ($p < 0.05$). Dos pacientes reportaron náuseas y mareos leves en el grupo de diclofenaco.³⁶ Por otro lado, los geles de diclofenaco utilizados en cirugía de terceros molares mostraron diferencia estadística significativa al evaluar el edema para el grupo que recibió gel de diclofenaco sódico, en comparación con un grupo control que no recibió el gel.³⁷

El método más reportado para lograr la liberación de diclofenaco es a través de parches transdérmicos. Varios estudios han utilizado parches de cargados con 100 mg (una vez al día por tres días) con fines analgésicos, coincidiendo en una eficacia analgésica adecuada, con menor reporte de efectos secundarios. De éstos, se reportó 6.6% de piel seca y 3.33% prurito; mientras que el grupo que consume el fármaco vía oral reportó 36.66% gastritis y 10% vómito; y finalmente la presentación parenteral, 100% indicó dolor a la inyección. El grupo transdérmico tuvo una mejor evaluación global por parte de los pacientes, donde 16.67, 46.67 y 20% de los participantes informaron un control del dolor excelente, muy bueno y bueno, respectivamente. Otro estudio demostró analgesia incompleta en el postoperatorio inmediato, recomendando acompañar la estrategia local con diclofenaco vía oral para el primer día.³⁷⁻³⁹ Esta vía de administración es de mucho interés por evitar el metabolismo de primer paso, absorción sostenida lenta, niveles plasmáticos estables (que pueden permanecer durante periodos prolongados), ausencia de dependencia del paciente a los medicamentos, prevención del malestar gástrico y flexibilidad para detener la administración de medicamentos simplemente al retirar el parche.⁴⁰

Otros medios de liberación encontrados son las inyecciones submucosas y los enjuagues. Las inyecciones submucosas locales de diclofenaco en conjunto con hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD), fueron analizadas en un estudio unicéntrico de fase II ($n = 75$), en el cual se aplicaron distintas concentraciones del medicamento en el tejido mucoso que rodea los terceros molares inferiores, después de lograr la anestesia local. El resultado primario se determinó mediante la cuantificación del área bajo la curva (AUC) de las puntuaciones de dolor acumuladas desde el final de la cirugía hasta las seis horas postquirúrgicas, donde la solución de 5 mg/mL fue superior a las soluciones de 12.5 y 25 mg/mL. Un

14% de los pacientes experimentaron reacciones adversas menores, de los cuales dos casos demostraron necrosis del colgajo. Los resultados generales del estudio indican eficacia, seguridad y tolerabilidad relativa del diclofenaco HP β CD utilizado localmente como inyección submucosa antes de la cirugía del tercer molar.⁴¹

Finalmente, los enjuagues se evaluaron en un ensayo clínico controlado, aleatorizado y simple ciego de 30 pacientes programados para cirugías de colgajo bucal completo por periodontitis, comparando su efecto contra tabletas de diclofenaco después de la cirugía. El uso de 15 mL de solución sin diluir durante 30 segundos, dos veces al día durante tres días, señaló que el enjuague bucal con diclofenaco es tan eficaz como la administración oral, siendo una buena alternativa a la administración sistémica posquirúrgica en términos de aceptación por parte del paciente y minimización de los efectos adversos del fármaco administrado por vía oral.⁴²

KETOROLACO

La administración conjunta de ketorolaco y lidocaína a los tejidos blandos para el control del dolor después de una gingivectomía fue estudiada en una oblea polimérica de alginato de sodio y polivinilpirrolidona K-25 (PVP K-25). En 20 pacientes se evaluó la oblea de ketorolaco/lidocaína frente a un producto de mercado, cuantificando los niveles de dolor mediante la EVA durante una semana. Adicionalmente, el nivel de cicatrización de la herida se evaluó durante la primera, segunda y cuarta semanas después del procedimiento. La oblea polimérica de ketorolaco/lidocaína demostró ser un método eficaz para reducir el dolor y el malestar, además de mejorar la cicatrización de heridas después de la gingivectomía en comparación al cemento periodontal comercial CoepackR.⁴³

En la cirugía periodontal, el ketorolaco se ha incorporado en una película adhesiva en dosis de 30 mg para superar las limitaciones asociadas a otras vías de administración del fármaco. En 68 pacientes con cirugías de injerto gingival libre, el grupo de tratamiento informó una reducción significativa de la intensidad del dolor durante las primeras dos horas después de la cirugía ($p < 0.05$), en comparación al grupo control, donde la intensidad del dolor se redujo a un nivel no significativo hasta la tercera hora después de la cirugía. No se observaron reacciones adversas ni efectos secundarios gastrointestinales.⁴⁴

IBUPROFENO

El ibuprofeno se ha utilizado en varias aplicaciones clínicas de cirugía oral. Un estudio evaluó en 100 pacientes sometidos a cirugía de terceros molares, el uso de microesferas a base de quitosano cargadas con ibuprofeno, en comparación con 400 mg del fármaco vía oral (control). Los resultados indicaron que las microesferas a base de quitosano con ibuprofeno presentaron propiedades analgésicas y antiinflamatorias comparativamente favorables, con una reducción importante del dolor, el edema y el trismus postoperatorio, así como una evolución positiva en el patrón de cicatrización de las heridas.⁴⁵

En otro estudio, un grupo de 43 pacientes fueron tratados con espuma de gel embebida en suspensión de ibuprofeno en el alveolo después de la extracción. Los resultados indicaron que la aplicación tópica de ibuprofeno obtuvo una mayor reducción de la alveolitis seguida de metronidazol, mientras que la aplicación de gelfoam sólo aumentó la incidencia de esta complicación en comparación con los grupos restantes, indicando que el uso tópico de ibuprofeno se puede utilizar como método profiláctico para reducir la incidencia de alveolitis seca después de la extracción de molares inferiores.⁴⁶

Otra estrategia de aplicación tópica del ibuprofeno es a través del uso de gárgaras como estrategia de manejo del dolor para pacientes que se han sometido a una extracción del tercer molar mandibular. Un estudio en 40 pacientes evaluó el efecto analgésico en pacientes utilizando un enjuague (100 mL) con 600 mg de ibuprofeno (0.6%) postextracción, concluyendo que las gárgaras con ibuprofeno fueron seguras, pero no proporcionaron un alivio significativo del dolor cuando se usaron después de la extracción del tercer molar mandibular.⁴⁷

KETOPROFENO

El ketoprofeno también se evaluó como parche transdérmico en analgesia posoperatoria, en comparación con parches de diclofenaco en la extracción terapéutica de los primeros premolares en pacientes sometidos a tratamiento de ortodoncia (n = 40). Los resultados del estudio prospectivo «*split-mouth*» indicaron que tanto el parche transdérmico de ketoprofeno como el de diclofenaco colocados en el deltoideo de lado de la extracción, fueron efectivos para lograr analgesia postoperatoria en pacientes después de la extracción, siendo el ketoprofeno superior al diclofenaco como medicamento transdérmico. No

se reportaron complicaciones, pero se recomendó el uso de analgésicos de rescate durante las primeras horas del seguimiento postoperatorio.^{48,49}

Tres ensayos clínicos en el modelo de cirugía oral de terceros molares impactados, evaluaron la eficacia analgésica y la farmacocinética del ketoprofeno administrado localmente una hora después de la cirugía oral, analizando la intensidad del dolor durante las primeras seis horas. En los tres ensayos se comparó la mejor dosis del gel colocado submucoso (10-30%), además de compararlo con la administración sistémica y determinando los parámetros farmacocinéticos obtenidos. Se demostró que la administración de 10 mg de gel de ketoprofeno suprimió significativamente la suma de los valores de intensidad del dolor en comparación con el gel placebo ($p < 0.01$), y no hubo diferencias entre las dos dosis de ketoprofeno en la suma de las puntuaciones de intensidad del dolor. En el segundo ensayo, la administración periférica de la dosis de 10 mg produjo mayor analgesia que la administración oral (dosis baja) de la misma formulación de dosis o el placebo. El tercer ensayo demostró niveles plasmáticos más bajos del fármaco siguiendo la vía de administración periférica en comparación con la administración oral de la misma dosis o la ingestión de una cápsula oral de 25 mg. Estos datos concluyen que la administración de un AINE en un sitio periférico de lesión tisular produce mayor analgesia que la administración oral y sugiere la posibilidad de menor toxicidad del fármaco a través de niveles circulantes más bajos.⁵⁰

FLURBIPROFENO

El uso terapéutico de una formulación de liberación sostenida de flurbiprofeno en una herida quirúrgica después de una cirugía oral para producir analgesia en el sitio de la lesión y al mismo tiempo minimizar la exposición a posibles objetivos de toxicidad, se ha evaluado en diversos estudios. Los sujetos (n = 98) recibieron uno de ocho tratamientos: flurbiprofeno en una formulación de micropartículas en dosis de 3.125, 6.25, 12.5, 25 o 50 mg; flurbiprofeno vía oral de 25 o 50 mg; o placebo. La formulación de micropartículas de flurbiprofeno o placebo equivalente se colocó en los sitios de extracción al final de la cirugía (extracción de dos terceros molares inferiores retenidos). La evaluación de dolor mediante EVA durante el periodo de observación de seis horas demostró un dolor significativamente menor ($p < 0.05$) con las micropartículas de flurbiprofeno en comparación con el placebo. Menos sujetos fueron remedicados

en los grupos de micropartículas de flurbiprofeno, principalmente en dosis de 12.5 mg y superiores. La incidencia de efectos adversos y complicaciones locales no difirió entre los grupos. Estos datos sugieren que la administración directa de flurbiprofeno en una formulación de micropartículas en un sitio de lesión tisular retrasa la aparición y reduce la intensidad del dolor posoperatorio en dosis más bajas que las administradas habitualmente por vía oral.⁵¹

De igual forma se ha utilizado flurbiprofeno en aerosol oral para el control de la morbilidad del paciente en el posoperatorio después de cirugías periodontales que requieren de un injerto palatino. Un estudio de 48 sujetos programados para injerto de tejido conectivo subepitelial (SCTG) e injerto gingival libre (FGG), comparó un aerosol oral de flurbiprofeno o placebo, tres veces al día durante una semana. Los resultados indicaron que el aerosol oral de flurbiprofeno reduce la morbilidad del paciente; sin embargo, podría tener efectos negativos sobre la epitelización de la cicatrización secundaria de heridas después de las operaciones de injertos gingivales libres.⁵²

AINE TÓPICOS Y BIOINGENIERÍA

Los alcances de la utilización de los AINE locales en odontología van más allá de su función analgésica como tratamiento paliativo de dolor; actualmente involucran procesos en la regeneración de tejidos. Para tal fin, nuevas tendencias utilizan materiales con características que permitan una proliferación y adhesión celular optimizada, para sintetizar los medios de liberación controlada ya analizados en este estudio (hidrogeles, membranas, microesferas, entre otros) y que utilizan polímeros naturales o sintéticos para lograr un mejor sanado de heridas o lesiones.²⁴

Ejemplo de lo anterior, es el desarrollo de andamios antiinflamatorios mediante la funcionalización de una membrana nanofibrosa de poli- ϵ -caprolactona electrohilada con ibuprofeno, la cual mostró *in vivo* una mejora significativa de la unión clínica de células gingivales y redujeron la destrucción ósea inducida por la inflamación, mostrando que podrían controlar de manera eficiente y diferencial las respuestas de las células gingivales inflamatorias y migratorias, promoviendo potencialmente la regeneración periodontal.⁵³

Considerando el tiempo de acción y para evitar complicaciones como infecciones, la síntesis de membranas a partir de poli(alcohol vinílico) (PVA) reticulado con quitosano oxidado (OxCS) y mejorado con nanopartículas de plata (AgNps), mostraron una

tasa de liberación de ibuprofeno mejorada y sostenida durante 72 horas en fluido artificial simulado. Además, las películas compuestas cargadas con el fármaco tuvieron un mayor efecto inhibitorio que las películas sin carga (mejor actividad antimicrobiana en *S. mutans* y *S. aureus* que en *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *P. gingivalis*).^{54,55}

El uso de aspirina ha sido evaluado en defectos locales y junto con fibrina rica en plaquetas (PRF) en defectos periodontales-óseos, siendo el complejo PRF/aspirina un andamio y un sistema de administración adecuado para transportar aspirina/ácido salicílico de liberación sostenida para promover la regeneración del hueso. El estudio concluye a nivel *in vitro* la promoción de la proliferación y migración de las células mesenquimales del ligamento periodontal, mejorando la formación de hueso periodontal ($p < 0.05$). Además, la formación de hueso nuevo fue dos veces mayor en el grupo del complejo PRF/aspirina que en el grupo PRF.⁵⁶

Por otro lado, el dexketoprofeno se ha evaluado en modelos *in vivo* en ratas, llevados a cabo con una combinación dexketoprofeno-clorhexidina mediante análisis isoblográfico en un modelo de dolor con formalina, teniendo un efecto antinociceptivo local y exhibiendo un comportamiento sinérgico cuando se combinaron en la fase 2 del modelo de formalina.⁵⁷

Otro modelo utilizado es una combinación de tramadol y dexketoprofeno cargada en una película de PVA, los cuales a nivel *in vitro* liberaron 80% de la combinación tramadol - dexketoprofeno cargado ($p < 0.05$) con una carga del 25 mg/mL de dexketoprofeno. Las películas de PVA control y cargadas indujeron un tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina en el rango normal. Los resultados mostraron que las películas poliméricas evaluadas tienen las propiedades apropiadas para permitir que las películas se coloquen directamente sobre heridas quirúrgicas y tienen la capacidad de liberación de fármacos para promover la analgesia local para el control del dolor postoperatorio.⁵⁸

A pesar de que la presente revisión se enfocó en analizar la evidencia clínica que apoya el uso local de AINE en cirugía oral, es importante recalcar que la investigación odontológica ha avanzado en demostrar que otras moléculas también podrían ser un importante aliado en el manejo del dolor postoperatorio. Medicamentos como tramadol,^{59,60} opioides como morfina,⁶¹ ketamina,⁶² e incluso medicamentos como el paracetamol, cuyos mecanismos de acción demostrado principalmente a nivel central, parecen tener un potencial efecto a nivel periférico.⁶³ El uso

combinado de estos medicamentos con mecanismos de acción local, y los avances nanotecnológicos en el desarrollo de modernos sistemas de liberación controlada de drogas, podrían abrir las puertas a una nueva tendencia para el manejo efectivo y seguro del dolor asociado a cirugía oral.

CONCLUSIONES

El manejo del dolor asociado a procedimientos quirúrgicos en cavidad oral está migrando del uso sistémico de dosificaciones clásicas, al manejo innovador local de moléculas en sistemas de liberación; que incluyen los avances nanotecnológicos en el área de la bioingeniería de tejidos. Nuevas investigaciones clínicas evaluando AINE, podrán aportar información necesaria para el desarrollo exitoso de futuros medicamentos. Mientras esperamos la entrada de estos nuevos sistemas, es recomendable que los cirujanos sigan generando evidencia pragmática sobre el uso de AINE locales, contribuyendo a definir la ruta de necesidades clínicas en este campo.

REFERENCIAS

- Chavarría-Bolanos D, Pozos-Guillén A, Montero-Aguilar M. 2020: renewing the paradigms for orofacial pain. *Odontos*. 2021; 24 (1): 10-15. doi: 10.15517/ijds.2022.49287. Available in: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/Odontos/article/view/49287/49079>
- De Geus JL, Wambier LM, Boing TF, Loguercio AD, Reis A. Effect of ibuprofen on the efficacy of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis: a meta-analysis. *Aust Endod J*. 2019; 45 (2): 246-258. doi: 10.1111/aej.12306. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30295006/>
- Kotowska-Rodziewicz A, Zalewska A, Maciejczyk M. A review of preclinical and clinical studies in support of the role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in dentistry. *Med Sci Monit*. 2023; 29: e940635. doi: 10.12659/MSM.940635. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37355769/>
- Thornhill MH, Suda KJ, Durkin MJ, Lockhart PB. Is it time US dentistry ended its opioid dependence? *J Am Dent Assoc*. 2019; 150 (10): 883-889. doi: 10.1016/j.adaj.2019.07.003. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31561762/>
- Fiore JF Jr, El-Kefraoui C, Chay MA et al. Opioid versus opioid-free analgesia after surgical discharge: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2022; 399 (10343): 2280-2293. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00582-7. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35717988/>
- Carrasco-Labra A, Polk DE, Urquhart O et al. Evidence-based clinical practice guideline for the pharmacologic management of acute dental pain in children: a report from the American Dental Association Science and Research Institute, the University of Pittsburgh School of Dental Medicine, and the Center for Integrative Global Oral Health at the University of Pennsylvania. *J Am Dent Assoc*. 2023; 154 (9): 814-825.e2. doi: 10.1016/j.adaj.2023.06.014. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37634915/>
- Carrasco-Labra A, Polk DE, Urquhart O et al. Evidence-based clinical practice guideline for the pharmacologic management of acute dental pain in adolescents, adults, and older adults: A report from the American Dental Association Science and Research Institute, the University of Pittsburgh, and the University of Pennsylvania. *J Am Dent Assoc*. 2024; 155 (2): 102-117.e9. doi: 10.1016/j.adaj.2023.10.009. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38325969/>
- Stanos SP, Galluzzi KE. Topical therapies in the management of chronic pain. *Postgrad Med*. 2013; 125 (4 Suppl 1): 25-33. doi: 10.1080/00325481.2013.1110567111. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24547601/>
- Varrassi G, Pergolizzi JV, Dowling P et al. Ibuprofen safety at the golden anniversary: are all NSAIDs the same? A narrative review. *Adv Ther*. 2020; 37: 61-82. doi: 10.1007/s12325-019-01144-9. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31705437/>
- Nguyen V, Chen Y-W, Johnson JD, Paranjpe A. *In vivo* evaluation of effect of pre-operative ibuprofen on pro-inflammatory mediators in irreversible pulpitis cases. *J Endod*. 2020; 46 (9): 1210-1216. doi: 10.1016/j.joen.2020.06.009. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32565333/>
- Haley RM, von Recum HA. Localized and targeted delivery of NSAIDs for treatment of inflammation: a review. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2019; 244 (6): 433-444. doi: 10.1177/1535370218787770. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29996674/>
- Bello AE, Kent JD, Holt RJ. Gastroprotective efficacy and safety of single-tablet ibuprofen/famotidine vs ibuprofen in older persons. *Phys Sportsmed*. 2015; 43 (3): 193-199. doi: 10.1080/00913847.2015.1066229. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26165391/>
- Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Maguire T, Roy YM, Tyrrell L. Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015 (11): CD010794. doi: 10.1002/14651858.CD010794.pub2. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26544675/>
- Ribeiro H, Rodrigues I, Napoleao L et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features. *Biomed Pharmacother*. 2022; 150: 112958. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112958. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35453005/>
- Chang RW, Tompkins DM, Cohn SM. Are NSAIDs safe? Assessing the risk-benefit profile of nonsteroidal anti-inflammatory drug use in postoperative pain management. *Am Surg*. 2021; 87 (6): 872-879. doi: 10.1177/0003134820952834. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33238721/>
- Klinge SA, Sawyer GA. Effectiveness and safety of topical versus oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a comprehensive review. *Phys Sportsmed*. 2013; 41 (2): 64-74. doi: 10.3810/psm.2013.05.2016. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23703519/>
- Wade AG, Crawford GM, Young D, Corson S, Brown C. Comparison of diclofenac gel, ibuprofen gel, and ibuprofen gel with levomenthol for the topical treatment of pain associated with musculoskeletal injuries. *J Int Med Res*. 2019; 47 (9): 4454-4468. doi: 10.1177/0300060519859146. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31353997/>
- Hawthorn C. A narrative review: the use of the topical NSAID ibuprofen for the treatment of knee osteoarthritis. Supporting clinician decision-making in the first-line treatment of osteoarthritis. *Rehabil Process Outcome*. 2020; 9: 1179572720914945. doi: 10.1177/1179572720914945. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34497464/>
- Arapoglou V, Katsenis K, Syrigos KN et al. Analgesic efficacy of an ibuprofen-releasing foam dressing compared with local best practice for painful exuding wounds. *J Wound Care*. 2011; 20 (7): 319-20, 322-5. doi: 10.12968/jowc.2011.20.7.319. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21841720/>

20. Romanelli M, Dini V, Polignano R et al. Ibuprofen slow-release foam dressing reduces wound pain in painful exuding wounds: preliminary findings from an international real-life study. *J Dermatolog Treat*. 2009; 20 (1): 19-26. doi: 10.1080/09546630802178232. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18622878/>
21. Dziemidowicz K, Kellaway SC, Guillemot-Legrès O et al. Development of ibuprofen-loaded electrospun materials suitable for surgical implantation in peripheral nerve injury. *Biomater Adv*. 2023; 154: 213623. doi: 10.1016/j.bioadv.2023.213623. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37837905/>
22. Rayner MLD, Grillo A, Williams GR et al. Controlled local release of PPAR γ agonists from biomaterials to treat peripheral nerve injury. *J Neural Eng*. 2020; 17 (4): 046030. doi: 10.1088/1741-2552/aba7cc. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32780719/>
23. Lin CY, Peng HH, Chen MH et al. Ibuprofen-conjugated hyaluronate/polygalacturonic acid hydrogel for the prevention of epidural fibrosis. *J Biomater Appl*. 2016; 30 (10): 1589-600. doi: 10.1177/0885328216635838. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935813/>
24. Wu DT, Munguia-Lopez JG, Cho YW et al. Polymeric scaffolds for dental, oral, and craniofacial regenerative medicine. *Molecules*. 2021; 26 (22): 7043. doi: 10.3390/molecules26227043. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34834134/>
25. Hersh EV, Moore PA, Grosser T et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids in postsurgical dental pain. *J Dent Res*. 2020; 99 (7): 777-786. doi: 10.1177/0022034520914254. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32286125/>
26. Chen L, Yang G, Grosser T. Prostanoids and inflammatory pain. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2013; 104-105: 58-66. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2012.08.006. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22981510/>
27. Ji RR, Chamesian A, Zhang YQ. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science*. 2016; 354 (6312): 572-577. doi: 10.1126/science.aaf8924. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27811267/>
28. Grosser T, Theken KN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibition: pain, inflammation, and the cardiovascular system. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; 102 (4): 611-622. doi: 10.1002/cpt.794. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28710775/>
29. Raffa RB, Ossipov MH, Porreca F. Opioid analgesics and antagonists. In: Dowd FJ, Johnson BS, Mariotti AJ. *Pharmacology and therapeutics for dentistry*. 7th ed. Elsevier. 2017. p. 241-256. doi: 10.1016/B978-0-323-39307-2.00016-3. Available in: https://www.researchgate.net/publication/314667454_Opioid_Analgesics_and_Antagonists
30. Chen YC, Gad SF, Chobisa D, Li Y, Yeo Y. Local drug delivery systems for inflammatory diseases: Status quo, challenges, and opportunities. *J Control Release*. 2021; 330: 438-460. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.12.025. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33352244/>
31. Hersh EV, Moore PA. Comment on controlling dental post-operative pain and the intraoral local delivery of drugs. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31 (12): 2185-2187. doi: 10.1185/03007995.2015.1109504. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26471741/>
32. Réthoré G, Kimakhe S, Cloitre A, Weiss P, Lesclous P. Topic delivery of analgesics in oral surgery. *J Oral Med Oral Surg*. 2019; 25: 23. doi: 10.1051/mbcb/2019008. Available in: https://www.researchgate.net/publication/333241597_Topic_delivery_of_analgesics_in_oral_surgery
33. Barkin RL. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of drug, delivery, and therapeutic outcome. *Am J Ther*. 2015; 22 (5): 388-407. doi: 10.1097/MJT.0b013e3182459abd. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22367354/>
34. Manoukian MAC, Migdal CW, Tembekar AR, Harris JA, DeMesa C. Topical administration of ibuprofen for injured athletes: considerations, formulations, and comparison to oral delivery. *Sports Med Open*. 2017; 3 (1): 36. doi: 10.1186/s40798-017-0103-2. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983850/>
35. Irvine J, Afrose A, Islam N. Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities. *Drug Dev Ind Pharm*. 2018; 44 (2): 173-183. doi: 10.1080/03639045.2017.1391838. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29022772/>
36. Siritham A, Powcharoen W, Wanichsaihong P, Supanchart C. Analgesics effect of local diclofenac in third molar surgery: a randomized, controlled trial. *Clin Oral Investig*. 2023; 27 (10): 6073-6080. doi: 10.1007/s00784-023-05221-w. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37606721/>
37. Sulfiana, Yusuf HY, Riawan L. Efficacy of natrium diclofenac gels application after odontectomy of lower third molar by assessment of swelling based on the level of alpha amylase and imunoglobulin-g: research. *J Dentomaxillofac Sci*. 2021; 6 (1): 22-26. doi: 10.15562/jdmfs.v6i1.1020. Available in: <https://jdmfs.org/index.php/jdmfs/article/view/1020>
38. Samal D, Mishra N, Meher B, Kar IB, Kar R, Saipooja RH. Comparison of safety, efficacy, patient compliance and cost-effectiveness of transdermal, oral and intramuscular diclofenac for pain control following oral surgical procedures. *J Maxillofac Oral Surg*. 2021; 20 (1): 63-69. doi: 10.1007/s12663-019-01260-7. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33584044/>
39. Ramvihari Thota, Senthilnathan Periasamy. Evaluation of effect of diclofenac patch for third molar surgeries. *J Res Med Dent Sci*. 2021; 9 (9): 94-98. Available in: <https://www.jrmds.in/articles/evaluation-of-effect-of-diclofenac-patch-for-third-molar-surgeries-83826.html>
40. Awachat A, Shukla D, Bholra ND. Efficacy of diclofenac transdermal patch in therapeutic extractions: a literature review. *Cureus*. 2022; 14 (10): e30411. doi: 10.7759/cureus.30411. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36407136/>
41. Gorecki P, Rainsford KD, Taneja P et al.. Submucosal diclofenac for acute postoperative pain in third molar surgery: a randomized, controlled clinical trial. *J Dent Res*. 2018; 97 (4): 381-387. doi: 10.1177/0022034517744207. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29202646/>
42. Mishra A, Amalakara J, Avula H, Reddy K. Effect of diclofenac mouthwash on postoperative pain after periodontal surgery. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11 (4): ZC24-ZC26. doi: 10.7860/JCDR/2017/22165.9658. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28571255/>
43. El-Feky GS, Farouk Abdulmaguid R, Zayed GM, Kamel R. Mucosal co-delivery of ketorolac and lidocaine using polymeric wafers for dental application. *Drug Deliv*. 2018; 25 (1): 35-42. doi: 10.1080/10717544.2017.1413445. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226726/>
44. Al-Hezaimi K, Al-Askar M, Selamhe Z, Fu JH, Alsarra IA, Wang HL. Evaluation of novel adhesive film containing ketorolac for post-surgery pain control: a safety and efficacy study. *J Periodontol*. 2011; 82 (7): 963-968. doi: 10.1902/jop.2010.100553. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21138358/>
45. Kp K, R B. Evaluation and comparison of anti-inflammatory properties of ibuprofen using two drug delivery systems after third molar surgery: using chitosan microspheres as a carrier for local drug delivery in to the third molar socket and through the oral route. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2021; 59 (2): 191-196. doi: 10.1016/j.bjoms.2020.08.025. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33483157/>
46. Al-Saffar M, Al-Sandook T, Suleiman M. Protective effect of topical ibuprofen against dry socket. *Dental Journal*. 2008; 8 (2): 136-143. doi: 10.33899/rden.2008.45382. Available in: https://www.researchgate.net/publication/332719842_Protective_Effect_of_Topical_Ibuprofen_Against_Dry_Socket

47. Iroji T, Kakei Y, Ito T et al. Efficacy and safety of ibuprofen gargle for postoperative pain after mandibular third molar extraction: a phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized crossover trial. *Clin Exp Dent Res.* 2023; 9 (6): 1058-1068. doi: 10.1002/cre2.821. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38031263/>
48. Bhargava D, Thomas S, Beena S. Comparison between efficacy of transdermal ketoprofen and diclofenac patch in patients undergoing therapeutic extraction-a randomized prospective split mouth study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019; 77 (10): 1998-2003. doi: 10.1016/j.joms.2019.04.007. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31077671/>
49. Pandey K, Shettar V, Kale T. Efficacy of transdermal ketoprofen patch in comparison to transdermal diclofenac patch in postoperative analgesia for orthodontic extractions: a randomized split-mouth study. *Cureus.* 2023; 15 (4): e37732. doi: 10.7759/cureus.37732. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37213950/>
50. Dionne RA, Gordon SM, Tahara M, Rowan J, Troullos E. Analgesic efficacy and pharmacokinetics of ketoprofen administered into a surgical site. *J Clin Pharmacol.* 1999; 39 (2): 131-138. doi: 10.1177/00912709922007679. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11563404/>
51. Dionne RA, Haynes D, Brahim JS, Rowan JS, Guivarc'h PH. Analgesic effect of sustained-release flurbiprofen administered at the site of tissue injury in the oral surgery model. *J Clin Pharmacol.* 2004; 44 (12): 1418-1424. doi: 10.1177/0091270004265703. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15545314/>
52. Isler SC, Eraydin N, Akkale H, Ozdemir B. Oral flurbiprofen spray for mucosal graft harvesting at the palatal area: A randomized placebo-controlled study. *J Periodontol.* 2018; 89 (10): 1174-1183. doi: 10.1002/JPER.17-0381. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30007054/>
53. Batool F, Morand DN, Thomas L et al. Synthesis of a novel electrospun polycaprolactone scaffold functionalized with ibuprofen for periodontal regeneration: an *in vitro* and *in vivo* study. *Materials (Basel).* 2018; 11 (4): 580. doi: 10.3390/ma11040580. Available in: <https://www.mdpi.com/1996-1944/11/4/580>
54. Constantin M, Lupei M, Bucatariu SM et al. PVA/Chitosan thin films containing silver nanoparticles and ibuprofen for the treatment of periodontal disease. *Polymers (Basel).* 2022; 15 (1): 4. doi: 10.3390/polym15010004. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36616354/>
55. Rohani Shirvan A, Hemmatinejad N, Bahrami SH, Bashari A. Fabrication of multifunctional mucoadhesive buccal patch for drug delivery applications. *J Biomed Mater Res A.* 2021; 109 (12): 2640-2656. doi: 10.1002/jbm.a.37257. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34190400/>
56. Du J, Mei S, Guo L, Su Y, Wang H, Liu Y, Zhao Z, Wang S, Liu Y. Platelet-rich fibrin/ aspirin complex promotes alveolar bone regeneration in periodontal defect in rats. *J Periodontol Res.* 2018; 53 (1): 47-56. doi: 10.1111/jre.12485. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28862325/>
57. Esparza-Villalpando V, Pozos-Guillén A, Zapata-Morales JR, Vértiz-Hernández A, Martínez-Aguilar VM, Chavarria-Bolaños D. Evaluation of the local synergistic effect of a dexketoprofen and chlorhexidine combination in the formalin test. *P R Health Sci J.* 2023; 42 (1): 35-42. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36941097/>
58. Flores-Arriaga JC, Chavarria-Bolaños D, Pozos-Guillén AJ, Escobar-Barrios VA, Cerda-Cristerna BI. Synthesis of a PVA drug delivery system for controlled release of a tramadol-dexketoprofen combination. *J Mater Sci Mater Med.* 2021; 32 (5): 56. doi: 10.1007/s10856-021-06529-3. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33961138/>
59. Goncalves KK, Santos MS, Barbirato DD et al. Is the injection of tramadol effective at control of pain after impacted mandibular third molar extractions? A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2022; 27 (6): e560-e568. doi: 10.4317/medoral.25498. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35975800/>
60. Gounari MM, Tsaousi G, Zouloumis L, Kouvelas D, Pourzitaki C. Efficacy and safety of parenteral and local application of tramadol in mandibular third molar extraction: a qualitative systematic review of current evidence. *Oral Maxillofac Surg.* 2024; 28 (2): 499-513. doi: 10.1007/s10006-023-01179-x. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37640978/>
61. Akural E, Jarvimaki V, Alaniska K, Oikarinen K, Alahuhta S. Peripheral morphine reduces acute pain in inflamed tissue after third molar extraction: a double-blind, randomized, active-controlled clinical trial. *Scand J Pain.* 2016; 11: 59-64. doi: 10.1016/j.sjpain.2015.11.013. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28850471/>
62. Esparza-Villalpando V, Ascencio-Padilla R, Pozos-Guillén A, Pozos-Guillén F, Hidalgo-Hurtado JA, Chavarria-Bolaños D. Local ketamine improves postoperative analgesia after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019; 77 (12): 2386-2400. doi: 10.1016/j.joms.2019.07.002. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31404519/>
63. Moore UJ, Seymour RA, Rawlins MD. The efficacy of locally applied aspirin and acetaminophen in postoperative pain after third molar surgery. *Clin Pharmacol Ther.* 1992; 52 (3): 292-296. doi: 10.1038/clpt.1992.144. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1526087/>