

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



Ensayo clínico aleatorizado, ciego y placebo controlado sobre el uso de profilaxis antibiótica en la prevención de la infección postoperatoria de terceros molares mandibulares impactados.

Un estudio piloto.

Trabajo De Fin De Master Oficial En Ciencias Odontológicas

Presentado por Nicolás Yanine Montaner

Tutor: Dr. Mariano Sanz Alonso

MADRID 2011

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN	4
3. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....	5
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
5. HIPÓTESIS.....	9
6. OBJETIVO GENERAL.....	9
7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
8. MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
9-. RESULTADOS	20
10-.DISCUSIÓN	23
11. CONCLUSIONES	28
12. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS	29
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
ANEXOS	34

1. RESUMEN

Objetivo: Determinar la utilidad de la administración de profilaxis antibiótica (PA) para la prevención de complicaciones infecciosas e inflamatorias en la cirugía de terceros molares mandibulares impactados y mesioangulados (TMMim) y verificar la factibilidad de llevar a cabo un protocolo de investigación bajo condiciones ideales, aportando información para un posterior estudio.

Diseño del Estudio: Ensayo clínico aleatorizado piloto, ciego y placebo controlado.

Materiales y Métodos: 34 pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos de 17 pacientes. Al grupo experimental se le administró 2 gramos de amoxicilina 1 hora antes de la intervención, mientras que al grupo control se le administró 2 comprimidos placebo en las mismas condiciones. Los pacientes fueron controlados a los 3, 7 y 30 días.

Resultados: Del grupo placebo 1 paciente presentó una complicación infecciosa (alveolitis), mientras que en el grupo experimental ningún paciente presentó infección. ($p>0.05$) Sin embargo, hubo diferencias significativas en la necesidad de analgesia de rescate en el grupo placebo. ($p<0.05$)

Conclusiones: Los resultados obtenidos en este ensayo clínico piloto determinaron que el uso de amoxicilina 2 gramos una hora antes de la cirugía no es efectiva en la prevención de complicaciones infecciosas postquirúrgicas de TMMim, pero sí disminuyen la necesidad de analgesia de rescate. El presente estudio demostró tener un protocolo factible de realizar en un ensayo clínico definitivo, cuyo tamaño muestral debería alcanzar 362 pacientes sanos con TMMim, para lograr una potencia estadística satisfactoria.

2. INTRODUCCIÓN

Antiguamente la cirugía era una actividad que se asociaba con infección y muerte. Antes de la mitad del siglo XIX, los pacientes que se sometían a intervenciones quirúrgicas desarrollaban fiebre postoperatoria, seguida de la secreción purulenta de la herida. Este cuadro evolucionaba frecuentemente a un shock séptico que ocasionaba la muerte. Recién a fines de la década de 1860 disminuyó sustancialmente la morbilidad por las infecciones postquirúrgicas, después que Joseph Lister introdujo los principios de antisepsia. Con esto la cirugía pasó a ser una disciplina que eliminaba el sufrimiento y prolongaba la vida.¹ Sin embargo, la infección de la herida quirúrgica sigue constituyendo la complicación más frecuente de los pacientes sometidos a cirugía.² Cuando ésta se establece aumenta la morbilidad, se requiere el uso de antibióticos, se retarda la recuperación del enfermo, aumentan los eventuales tiempos de hospitalización y se arriesga el éxito de la intervención, con todo el costo adicional que esto implica.²

La prevención de la infección en cirugía involucra una serie de factores entre ellos la eventual administración de profilaxis antibiótica (PA).³ Su eficacia y principios han sido ampliamente documentados en la literatura, sin embargo, su utilidad en la prevención de complicaciones infecciosas en cirugía oral es controversial.⁴⁻¹⁶

La cirugía de terceros molares, dentro de la cirugía oral, es la más representativa. Existen registros que estiman en 10 millones los terceros molares extraídos por año en los Estados Unidos.¹⁷ En la actualidad no existe consenso sobre la eficacia de la PA en la prevención de complicaciones infecciosas derivadas de la cirugía de terceros molares mandibulares.⁴⁻¹⁶

En el presente ensayo clínico piloto se buscó determinar la utilidad de la PA en la prevención de infección postquirúrgica de terceros molares mandibulares impactados mesioangulados (TMMim) y aportar nueva información para estudios posteriores.

3. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

La extracción quirúrgica de terceros molares mandibulares es el procedimiento más común realizado en cirugía oral y máxilofacial en el mundo. La complicación postoperatoria más frecuente es la infección de la herida quirúrgica.⁴ Sin embargo, en la literatura no existen estimaciones claras sobre la frecuencia de este tipo de complicaciones, las que varían entre un 0% y un 16%, tomando en cuenta los últimos ensayos clínicos publicados.^{5-7, 9-13}

La prevención de la infección en cirugía oral y máxilofacial involucra muchos factores, tales como: la selección y preparación del paciente, la experiencia del cirujano, duración y tipo de procedimiento, el manejo cuidadoso de los tejidos y la eventual administración de PA.³ Esta última medida, se considera uno de los factores más significativos en la prevención de la infección postoperatoria en cirugía.^{2, 18} Se define como PA “la administración de cualquier agente antimicrobiano a un paciente sin evidencia de infección, para prevenir la aparición de ésta en el sitio quirúrgico posterior a la intervención”.² El fármaco debe estar presente en la circulación sistémica en un alto nivel en el momento del acto quirúrgico, por lo que debe administrarse previo a la cirugía. Usualmente se utiliza una dosis única.² El antibiótico que cumple mejor con las características requeridas en el territorio oral y que está mejor indicado como PA es la penicilina y sus derivados.^{19, 20}

Actualmente, no existe consenso o información que argumente el uso de PA para prevenir la infección postoperatoria en pacientes sistémicamente sanos con terceros molares mandibulares impactados.⁴⁻¹⁶ Un tercer molar se considera impactado cuando: no es capaz de erupcionar por completo, se observa clínicamente su corona de manera parcial, se posiciona adyacente al segundo molar o a la rama mandibular y cuando no hay signos que hagan suponer una evolución hacia una posición correcta.²¹ Además, se pueden clasificar según la angulación en horizontales, mesioangulados, distoangulados y verticales. Por

último, la clasificación de Pell y Gregory nos entregan información sobre la posición en sentido vertical y el espacio retromolar disponible.²²

Esta misma polémica se ha trasladado al ejercicio clínico diario, donde los cirujanos según sus propias apreciaciones de la evidencia determinan la efectividad o no del uso preventivo de antibióticos.⁴⁻¹⁶ Por otra parte la aparición de patógenos multiresistentes, principalmente por el uso indiscriminado de antibióticos por parte de los clínicos y los pacientes, hace necesario tener evidencia de buena calidad que apoye o no el uso de antibióticos profilácticos en esta intervención.^{23, 24} El uso racional de antibióticos conlleva a una disminución de la probabilidad de toxicidad, alergias, sobreinfección y aumento de la resistencia bacteriana. Además, disminuye la utilización y coste de los antibióticos.^{23, 24}

En la literatura existen disponibles una serie de ensayos clínicos, sobre el uso de PA en la prevención de infecciones postoperatorias, derivadas de la extracción de terceros molares mandibulares impactados en pacientes sanos.^{5-7, 9-13} Al comparar los resultados obtenidos por estos estudios se obtienen recomendaciones absolutamente controversiales. En cuatro de ellos se encontraron resultados beneficiosos derivados del uso de PA, reduciéndose el porcentaje de infecciones postoperatorias de forma significativa.^{5, 6, 9, 13} Los autores de estos estudios recomiendan su uso. En cambio, en los restantes cuatro ensayos clínicos no se obtuvieron resultados beneficiosos por lo que los autores no recomiendan su uso en pacientes sanos.^{7, 11, 12, 16}

Una reciente revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados publicada en octubre del 2007⁴, reportó que el uso de una única dosis profiláctica de penicilina o sus derivados 1 hora antes del procedimiento quirúrgico, comparado con placebo, sería útil en reducir las proporciones de infecciones postoperatorias. Sin embargo, en el mismo artículo se menciona la baja calidad metodológica de los estudios primarios que la componen y la ausencia de reporte de reacciones

adversas, situaciones que introducen sesgo a los resultados y dificultan la implementación de este procedimiento en la práctica diaria por falta de evidencia. El mismo autor sugiere la realización de ensayos clínicos aleatorizados de mejor calidad metodológica para dilucidar esta inquietud.

Otros autores atribuyen efectos beneficiosos de la PA en este tipo de cirugías al disminuir las complicaciones inflamatorias postoperatorias como el dolor.^{9, 13} Por el contrario, en otras publicaciones no se han encontrado efectos beneficiosos en la reducción del dolor, trismus ni el edema.^{7, 11, 12, 16}

Realizando un análisis detallado de las debilidades metodológicas que presentan los ensayos clínicos en esta temática, destacan la ausencia del cálculo del tamaño muestral o la inadecuada obtención de éste, la variabilidad clínica en la posición de los terceros molares extraídos, la asignación de eventos en torno a variables pobremente definidas o cuyas definiciones varían entre los estudios, la ausencia de aleatorización y la presencia de variables confundentes. Así, gran número de artículos concluyen que no existe evidencia suficiente con adecuada validez interna y externa ni la potencia estadística necesaria, que pueda ser citada para apoyar o refutar el uso de antibioterapia sistémica en forma profiláctica para disminuir el riesgo de complicaciones infecciosas.^{5-7, 9-13}

Todo lo anterior justifica la necesidad de llevar a cabo un ensayo clínico aleatorizado que ponga especial atención en la calidad metodológica y que permita clarificar el rol de la PA en la prevención de complicaciones infecciosas postquirúrgicas de TMMim. Además, la falta de una estimación clara y la variabilidad en las publicaciones sobre los porcentajes de infección asociada a esta cirugía, plantean la necesidad de realizar un estudio piloto previamente, para de esta forma obtener la información necesaria para poder estimar un cálculo de tamaño muestral, que entregue una potencia y precisión estadística adecuada para una futura investigación.^{25, 26}

En resumen y por todos los antecedentes descritos anteriormente, planteamos la interrogante sobre si la administración de PA comparada con placebo, reduce la infección postoperatoria, en los pacientes sometidos a la exodoncia de TMMim.

El objetivo de este trabajo de investigación fue determinar la utilidad de la administración de PA, a través de un ensayo clínico aleatorizado piloto, en la prevención de infección postquirúrgica de TMMim y sentar las bases para futuros estudios.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿En pacientes sistémicamente sanos, sometidos a la exodoncia de TMMim, el uso profiláctico de 2 gr de amoxicilina vía oral, una hora antes de la intervención, comparado con placebo reduce las complicaciones infecciosas postoperatorias?

5. HIPÓTESIS

El uso de PA (2 gr. de Amoxicilina por vía oral 1 hora antes) reduce la proporción de complicaciones infecciosas postoperatorias, en la exodoncia de TMMim, comparado con el uso de placebo.

6. OBJETIVO GENERAL

Determinar si el uso de 2 gr. de Amoxicilina como PA reduce la proporción de complicaciones infecciosas postoperatorias en la exodoncia de TMMim, comparado con el uso de placebo.

7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1-. Determinar la proporción de complicaciones infecciosas postoperatorias del grupo experimental (2 gr. Amoxicilina) y del grupo control (placebo) derivado de la exodoncia de TMMim.

2-. Comparar la proporción de complicaciones infecciosas postoperatorias del del grupo experimental con el grupo control.

3-. Comparar la proporción de requerimiento de medicación de rescate asociado a dolor postoperatorio entre el grupo experimental y el grupo control.

4-. Describir eventuales reacciones adversas derivadas del uso de 2 gr. Amoxicilina como PA.

5-. Determinar la factibilidad de llevar a cabo este ensayo clínico piloto en condiciones ideales y explorar eventuales dificultades que surjan durante el desarrollo de éste, para posteriormente realizar un ensayo clínico definitivo.

7-. Estimar el tamaño muestral requerido para realizar un ensayo clínico definitivo con una potencia y precisión estadística adecuada.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

- *Diseño del estudio.*

Ensayo clínico piloto, aleatorizado, paralelo de 2 grupos, ciego y controlado por placebo.

- *Locación, Población y Muestra.*

El estudio se llevó a cabo en la unidad de Cirugía Máxilofacial del Complejo Hospitalario San Borja Arriarán en Santiago de Chile, entre Marzo y Julio del año 2011. Este Complejo Hospitalario de nivel terciario recibe usuarios del sistema público de salud, de distintas áreas de Santiago, contando con una población heterogénea desde el punto de vista sociocultural y educacional, lo que lo hace representativo de la población de esta ciudad.

Para llevar a cabo esta investigación se obtuvo previamente la aprobación del Comité de Ética del Complejo Hospitalario y del Servicio de Salud Metropolitano respectivo. Se llevó a cabo un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Para ingresar al estudio se solicitó la autorización del paciente mediante un consentimiento informado. ^(Anexo 1)

-Población Diana: todos los pacientes con indicación de exodoncia de TMMim.

-Población Accesible: todos los pacientes con indicación de exodoncia de TMMim en el Complejo Hospitalario San Borja Arriarán en el año 2011.

-Muestra: pacientes con indicación de exodoncia de TMMim, que aprobaron su participación en el estudio entre marzo y julio del 2011 y que cumplieron con todos los criterios de selección definidos a continuación:

Criterios de inclusión:

- Pacientes entre 15 y 30 años, sistémicamente sanos, que presentaron clínica y radiográficamente al menos un TTMim.
- Tercer molar mandibular impactado y mesioangulado con su corona cubierta parcialmente con tejido óseo, siguiendo la posición B clasificación

I, II o III según la clasificación de Pell y Gregory, ^(Anexo 2)

- Cirugía realizada en el Complejo Hospitalario San Borja Arriarán, a partir de Marzo 2011, por los cirujanos máxilofaciales participantes del ensayo clínico.

El rango de edad mencionado en los criterios de inclusión se definió porque consideramos que los pacientes menores de 15 años no cumplen en su gran mayoría con las características clínicas requeridas en este ensayo clínico. Además, a partir de los 15 años, la autonomía para otorgar su asentimiento a participar se encuentra mejor definida, no dependiendo exclusivamente de la opinión de padres o apoderados.

Por otro lado, los pacientes mayores de 30 años fueron excluidos porque se ha demostrado la influencia de la edad en el incremento de complicaciones infecciosas postoperatorias como la alveolitis^{27, 28} y porque representan un grupo etéreo poco representativo que se somete a este tipo de cirugía.

Los pacientes con enfermedades sistémicas no fueron incluidos en este estudio porque en muchos casos la profilaxis en este grupo está indicada, su respuesta biológica es diferente y los medicamentos que reciben por su condición médica es otro factor que podría alterar los resultados. En definitiva, su respuesta postoperatoria no es comparable con los pacientes sanos.

Criterio de exclusión:

- Embarazo.
- Alergia a penicilina y sus derivados.
- Alergia a los anti-inflamatorios no esteroideos.
- Pacientes con úlcera gástrica.
- Pacientes que hayan sido sometidos a cualquier tipo de tratamiento antibiótico al menos 30 días antes la cirugía.
- Pacientes con episodio de pericoronaritis hasta 7 días antes de la

intervención.

- Pacientes con enfermedades psiquiátricas.
- Inmunocomprometidos
- Pacientes con adicción a estupefacientes o sustancias ilícitas.

Los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico al menos 30 días antes de la cirugía fueron excluidos debido a que podrían tener algún efecto residual del antibiótico, modificando la microbiota normal. Las pericoronaritis aumentan la contaminación e inflamación del sitio quirúrgico agregando un riesgo adicional de infección postoperatoria. Los pacientes con enfermedades psiquiátricas requieren de procedimientos especiales, como sedación o anestesia, que muchas veces modifican la manera habitual de realizar la cirugía de terceros molares. En el caso de adicción a estupefacientes o sustancias ilícitas los pacientes fueron excluidos por disminución en la adherencia a las indicaciones, controles postoperatorios y por eventuales alteraciones derivadas del uso de drogas.

Los cirujanos también debieron cumplir con criterios de selección que se describen a continuación:

Criterios de inclusión de los cirujanos:

- Especialista en cirugía oral y máxilofacial.
- Más de 10 años de experiencia como especialista, con un promedio de 10 exodoncias de terceros molares por semana.
- Pertenecer al Servicio de Cirugía del Complejo Hospitalario San Borja Arriarán.
- Aprobar su participación en el ensayo clínico

Criterios de exclusión de los cirujanos:

- Aquellos cirujanos máxilofaciales que sobrepasaron su periodo profesional de jubilación (mayores de 65 años).

En Chile existen cirujanos que siguen desempeñándose en sus labores profesionales, a pesar, de haber cumplido la edad de jubilación. Si bien algunos podrían presentar mayor habilidad y experiencia que los cirujanos más jóvenes, otros podrían tener disminuidas sus habilidades clínico-quirúrgicas por la edad.

- Intervención

Grupo experimental: amoxicilina oral en comprimidos, 2 gramos (2 comprimidos de 1 gramo) una hora antes de la cirugía de terceros molares.

Grupo control: placebo oral en comprimidos, 2 comprimidos una hora antes de la cirugía de terceros molares. (El placebo presentó el mismo color, tamaño, textura y sabor que los comprimidos de amoxicilina).

Finalmente 2 cirujanos (JAVM, JEAP) participaron realizando las cirugías, y un tercer cirujano actuó como primer ayudante (IAAC), de ambos cirujanos principales, resguardando que se cumpliera el siguiente protocolo quirúrgico:

1. Todas las cirugías fueron realizadas en un quirófano ambulatorio de cirugía bucal de la Unidad de Cirugía Máxilofacial.
2. Los cirujanos se realizaron lavado de manos quirúrgico por 4 minutos con jabón gel de gluconato clorhexidina al 2%.
3. Se aplicó antiséptico tópico en base a clorhexidina solamente en piel como preparación del campo operatorio y luego se procedió a cubrir al paciente con el campo estéril.
4. Todas las cirugías fueron realizadas bajo anestesia locoregional usando la técnica Spix (anestesia del nervio alveolar inferior, lingual y bucal) con reforzamiento del plexo cervical superficial. Se usaron 2 tubos de 1.8 ml al 2% de lidocaina con vasoconstrictor epinefrina (1:50.000) por sitio operatorio.
5. Se realizó un colgajo mucoperióstico intracrevicular de espesor total con

una descarga posterior.

6. Cuando estuvo indicado se realizó osteotomía y/u odontosección de la forma más conservadora y cuidadosa posible, usando una fresa redonda de baja velocidad e irrigación abundante con suero fisiológico 0.9%. La osteotomía se clasificó en leve (1/3 de la altura coronaria), moderada (2/3 de la altura coronaria o primer tercio radicular) y mayor (más de 2/3 de la altura coronaria o segundo tercio radicular).
7. Se usó elevador recto para la exodoncia de todos los molares.
8. Después de la exodoncia completa de la pieza dentaria, se procedió a realizar la exéresis del capuchón pericoronario y acondicionamiento alveolar. Inmediatamente después se irrigó profusamente el alvéolo con suero fisiológico 0.9% por 30 segundos.
9. Se suturaron con seda 3/0 todas las heridas quirúrgicas, sin el uso adicional de ningún apósito ni antiséptico intra o extraalveolar.
10. Se entregaron y explicaron las indicaciones postoperatorias tanto de forma oral como por escrito. ^(Anexo 3)
11. A todos los pacientes se les extrajo solo un tercer molar por cirugía

Se indicó el uso de ibuprofeno en comprimidos de 400 mg y paracetamol en comprimidos de 500 mg cada 8 horas por 3 días como medicación postoperatoria analgésica y antiinflamatoria. Cuando el paciente requirió analgesia complementaria se utilizó ketorolaco en comprimidos de 10 mg, repitiéndose la dosis, según los requerimientos de cada paciente. En caso de no ser utilizada, se solicitó la devolución de los comprimidos por parte del paciente. (Ver condiciones en las que se administró la medicación de rescate en el apartado: variable independiente secundaria)

Co-intervenciones:

No se permitió el uso adicional de ningún otro medicamento o antiséptico como por ejemplo corticoides, enjuagues de clorhexidina pre o postquirúrgicos salvo indicación específica del cirujano para tratar complicaciones postoperatorias.

Para mejorar la adherencia al protocolo, el día de la cirugía, uno de los investigadores entregó el frasco a los pacientes que contenía los medicamentos (amoxicilina o placebo) una hora antes de la intervención. El mismo investigador cronometraba el tiempo para que se cumpliera una hora exacta desde la toma de los comprimidos y el comienzo de la cirugía.

Cualquier tipo de complicación postoperatoria recibió el tratamiento estándar o habitual.

- Variable independiente

Variable independiente primaria: Consideró la presencia o ausencia de complicaciones infecciosas postoperatorias (*alveolitis y/o infección del sitio quirúrgico*).

Para determinar las complicaciones infecciosas se utilizaron los criterios de la pauta de clasificación CDC (Center for Disease Control and Prevention) para infección nosocomial de cavidad oral. Los pacientes fueron evaluados a los 3, 7 y 30 días.¹

La presencia de *alveolitis* fue definida cuando en el examen clínico se observó desintegración o ausencia del coágulo asociado a dolor moderado o intenso (sobre 4 en la escala visual analógica, de 0 a 10) después de las 48 horas de la intervención.

La *presencia de infección del sitio quirúrgico* fue considerada cuando el paciente presentó al menos una de las siguientes características:

A.- Drenaje purulento o absceso.

B.- Aislamiento de microorganismos patógenos en un cultivo de líquido o tejido del sitio quirúrgico.

C.- Dehiscencia espontánea en el sitio de la incisión en pacientes que manifestaron por lo menos uno de los siguientes signos o síntomas:

-fiebre (>38° C)

-dolor espontáneo o a la palpación

-tumefacción localizada, eritema o calor.

El análisis de estas variables dicotómicas se realizó mediante el cálculo de

proporciones comparando la ausencia o presencia de la variable en cada grupo utilizando el test chi-cuadrado.

- Variable independiente secundaria: Se consideró la necesidad de analgesia complementaria o analgesia de rescate asociada a dolor postquirúrgico, evaluándose como una variable dicotómica. La analgesia de rescate fue administrada en pacientes que refirieron dolor mayor a 4 en la escala visual análoga (EVA 0-10) o que solicitaron recibir dicha medicación. Esta variable se controló a los 3, 7 y 30 días respectivamente. Se instruyó a los pacientes de comunicarse inmediatamente con el investigador principal, en caso de necesidad de analgesia de rescate y se concertó ese mismo día una cita adicional para descartar cualquier otra complicación

Se planificó registrar la presencia o ausencia de reacciones adversas relacionadas con la ingesta de PA en el grupo experimental (amoxicilina 2 gramos una hora antes de la intervención).

- Cálculo del tamaño muestral

Se consideró una muestra de 34 individuos, ya que, con este número de pacientes se puede asumir una distribución normal de los datos, incluyendo un 10% de eventuales pérdidas. Al ser un estudio piloto, esta investigación no estaba enfocada a determinar diferencias estadísticamente significativas entre 2 tratamientos, sino a establecer la factibilidad de llevar a cabo este ensayo clínico en condiciones ideales, ajustándose a un protocolo metodológicamente exigente y explorando eventuales dificultades que surgieran durante el desarrollo de éste. Se planificó la obtención de la frecuencia de riesgo de infección para terceros molares para calcular el tamaño muestral de un futuro estudio con una potencia estadística adecuada. (Fórmula en anexo 4)

-Reclutamiento

Todos los cirujanos máxilofaciales de la Unidad de Cirugía Máxilofacial del

Complejo Hospitalario San Borja Arriarán fueron informados sobre el ensayo clínico y sus objetivos. Los pacientes con indicación de extracción de TMMim y que cumplían con los criterios de selección fueron informados sobre el estudio y se les preguntó sobre su interés en participar. Cuando el paciente estuvo de acuerdo, se citó para ser evaluado por el investigador principal y para explicar en detalle las características del ensayo clínico, contestando todas las inquietudes de los pacientes. En esta sesión se les entregó el consentimiento informado, otorgando a los pacientes un tiempo de 30 minutos para su lectura y para aclarar dudas. También se dio la posibilidad de que los pacientes retiraran el consentimiento para revisarlo con más tiempo y discutirlo con su entorno familiar. Esta etapa fue realizada exclusivamente por el investigador principal y no fue delegada a ningún co-investigador. Los pacientes que no quisieron participar fueron sometidos a la intervención habitual fuera del estudio. Los pacientes que aceptaron participar y firmaron el consentimiento fueron informados sobre la fecha y hora de presentación para realizar la intervención. También se les informó que en cualquiera de las etapas del estudio podían retirarse si así lo estimaban necesario.

El día de la intervención los pacientes fueron sometidos a una evaluación clínica para descartar pericoronaritis o cualquier signo de infección o inflamación en el sitio quirúrgico. Siendo excluidos los pacientes con la presencia de las características clínicas descritas anteriormente. Finalmente los pacientes que cumplieron con los criterios de selección se les hizo entrega del frasco con 2 comprimidos (amoxicilina o placebo). Luego de los controles a los 3, 7 y 30 días a cada paciente se le hizo entrega de 4.000 pesos chilenos (6 euros) por conceptos de transporte.

- Aleatorización

Aleatorización en bloques permutados asignada en bloques de 4 y 6 pacientes ordenados al azar, en 2 grupos de pacientes, en relación 1:1, realizado a través de una lista generada al azar por ordenador (Stata 11.0) y bajo la supervisión de un investigador que participó sólo en esta etapa del ensayo clínico.

También se aleatorizaron previamente los terceros molares a intervenir por cada paciente. Cada frasco se rotuló con un código adicional para identificar el sitio que sería sometido a la cirugía (tercer molar mandibular izquierdo o derecho). Este código se consideró solo en aquellos casos que los dos TMMim cumplieron con los criterios de selección.

Ocultamiento de la secuencia de aleatorización: El ocultamiento de la secuencia de aleatorización se realizó usando envases idénticos rotulados con números de serie no asociables a cada una de ellos (salvo el tercer molar, 3.8 o 4.8, sometido a cirugía cuando esto aplicó), y dejando una copia de este número en la ficha clínica de cada paciente, siendo estas series ocultas hasta el análisis final de los resultados del estudio. A cada paciente se le asignó un número a medida que iba siendo reclutado en el estudio. Cada frasco fue entregado siguiendo el orden correlativo al número de cada paciente por un co-investigador que desconocía el contenido del frasco. Los comprimidos de amoxicilina y placebo que contenían los frascos fueron del mismo color, tamaño y sabor.

- Ciego

El cirujano, los pacientes, el adjudicador de eventos, el recopilador de datos, el estadístico, el asegurador de recursos, y el monitor de ensayos clínicos permanecerán ciegos durante el estudio. La adjudicación y registro de las variables estudiadas estuvieron a cargo de dos investigadores (RACL-NIYM) que fueron previamente entrenados y calibrados. (kappa: 0.95)

- Recopilación de datos

Los datos se registraron en un formulario de reporte de caso (Case Form Report, CRF) ^(Anexo 5) para cada paciente por triplicado. Una copia quedó adjunta en la ficha clínica del paciente, otra se usó para la para la digitación de la información en la base de datos electrónica. La tercera copia quedó en poder del investigador principal como copia de seguridad. Cada documento fue firmado por la persona responsable.

- Análisis estadístico

Para la variable independiente primaria se planificó calcular la diferencia de proporciones entre de cada grupo, utilizando el test estadístico chi-cuadrado con un nivel de significancia del 5%. (Stata 11.0, StataCorp 2009, Stata Statistical Software: Release 11 College Station, TX: StataCorp LP). La hipótesis nula consistió en que no hay asociación entre la administración de PA de amoxicilina y la prevención de las complicaciones infecciosas postoperatorias. La hipótesis alternativa postuló que los pacientes que reciben PA tienen menor riesgo de presentar complicaciones infecciosas postoperatorias comparado con los que recibieron placebo. Para evaluar la magnitud de las asociaciones los resultados se expresaron como estimadores de riesgo (riesgo absoluto, reducción de riesgo absoluto, riesgo relativo y número necesario a tratar), utilizando un 95% de intervalo de confianza.

En cuanto a la variable independiente secundaria se planificó calcular la diferencia de proporciones entre los pacientes que necesitaron el uso de medicación de rescate, utilizando el test estadístico chi-cuadrado con un nivel de significancia del 5%.

Se realizó el seguimiento completo de ambos grupos de pacientes y el análisis de resultados se hizo de acuerdo al principio de intención de tratar. En el caso de presentar pérdidas o abandonos durante el transcurso del ensayo clínico se planificó usar el análisis de mejor y peor escenario.

Los aspectos metodológicos de este estudio siguieron las recomendaciones contenidas en la declaración CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) poniendo especial énfasis en su apartado para el reporte de estudios pilotos.²⁹

9. RESULTADOS

Un total de 34 pacientes, 22 (64.7%) mujeres y 12 (35.3%) hombres, participaron del estudio. Las edades fluctuaron entre los 15 y 27 años con un media de 19.26 años, desviación estándar (DE) 2,92. Si bien las mujeres fueron más numerosas en relación al total de pacientes, con la aleatorización se obtuvieron 2 grupos de 17 pacientes con las variables balanceadas, entre ambos grupos, lográndose que la única diferencia entre ellos fuera la intervención (amoxicilina/placebo). (Tabla I) El periodo de reclutamiento fue desde marzo a julio del 2011 y se detuvo una vez completado el tamaño muestral definido previamente en el protocolo. Los controles postoperatorios se realizaron a los 3, 7 y 30 días en todos los pacientes. (Ver diagrama de flujo en figura 1)

Sólo un paciente del total (grupo placebo) presentó una complicación infecciosa postoperatoria (alveolitis en el tercer día del postoperatorio) lo que representó un 3% del total de la muestra. Del grupo experimental ningún paciente presentó complicaciones infecciosas. Al comparar la infección postoperatorias entre los grupos no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,31$). El riesgo absoluto del grupo placebo fue de 0.06 (6%) y del grupo experimental fue 0 (0%). Se obtuvo una reducción de riesgo absoluto de 0.06 (IC 95% $\bar{0}.17-0.05$, $p>0.05$). El riesgo relativo en estos casos no es posible calcularlo, ya que, la ausencia de eventos en el grupo experimental no permite calcular el cociente entre los riesgos. El número necesario a tratar fue de 17.

Cuando se analizó la necesidad de analgesia de rescate, 4 pacientes del grupo control requirieron su uso (dentro de la primera semana del postoperatorio). Del grupo experimental ningún paciente la utilizó. Al comparar ambos grupos respecto de esta variable se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.03$). El riesgo absoluto del grupo placebo fue de 0.24 (24%) y del grupo experimental 0 (0%). Se obtuvo una reducción del riesgo absoluto de 0.24 (IC 95% $\bar{0}.44-\bar{0}.03$, $p<0.05$). El riesgo relativo en este caso tampoco es

posible calcularlo por la ausencia de eventos en el grupo experimental. El número necesario a tratar fue de 5.

Ninguno de los pacientes refirió reacciones adversas medicamentosas durante el desarrollo del estudio. Los pacientes fumadores no estuvieron presentes en las complicaciones infecciosas ni en el uso de medicación de rescate. El nivel de osteotomía fue leve en todos los pacientes. Los tiempos operatorios fueron muy similares entre los grupos. Una media de 9,82 DE (2,78) minutos para el grupo placebo y 10,17 DE (3,04) minutos para el grupo experimental. Los pacientes que presentaron complicaciones infecciosas y los que se asociaron al uso de medicación de rescate, mantuvieron tiempos operatorios dentro de la media.

El análisis de los resultados se hizo bajo el principio de intención de tratar. Sólo un paciente fue excluido (grupo experimental), debido al retraso del comienzo de la cirugía (en más de 1 hora), por problemas técnicos con el motor quirúrgico. De todas formas, se hizo el seguimiento de este paciente, quién no presentó complicaciones infecciosas ni requirió medicación de rescate.

El seguimiento de todos los pacientes fue completo y no se presentaron pérdidas ni abandonos durante el ensayo clínico.

Tabla 1. Características Clínicas, Demográficas y Resultados.

	GRUPO EXPERIMENTAL	GRUPO CONTROL	TOTAL	<i>Media (DE)</i>	<i>p value</i>
n	16-1#	17	34	-	-
Edad	19,05 (3,07)	19,47 (2,85)	-	19,26 (2,92)	>0.05
Género			-	-	>0.05a
<i>Género Femenino (F)</i>	12	10	22	-	-
<i>Género Masculino (M)</i>	5	7	12	-	-
Tercer molar				-	>0.05b
<i>Tercer molar Izquierdo(I)</i>	9	7	16	-	-
<i>Tercer molar Derecho(D)</i>	8	10	18	-	-
Alveolitis	0	1	1	-	>0.05
Infección del sitio quirúrgico	0	0	0	-	-
Analgesia de Rescate	0	4	4	-	<0.05
Tiempo operatorio*	10,17 (3,04)	9,82 (2,78)	-	10 (2,88)	>0.05
Osteotomía					
<i>Leve**</i>	17	17	34	-	-
<i>Moderada**</i>	0	0	-	-	-
<i>Mayor**</i>	0	0	-	-	-
Fumadores	7	3	10		> 0.05c
<i>0-10</i>	7	3	10	-	-
<i>11-20</i>	0	0	-	-	-
<i>>20</i>	0	0	-	-	-

* *Tiempo operatorio medido en minutos, iniciándose al realizar la primera incisión.*

** *Osteotomía leve (1/3 de la altura coronaria), moderada (2/3 de la altura coronaria o primer tercio radicular) y mayor (más de 2 2/3 altura coronaria o segundo tercio radicular).*

Se excluyó un paciente del grupo experimental. Los análisis de datos se hicieron incluyendo y excluyendo a este individuo, sin observarse diferencias en los resultados. Se siguió el principio de intención de tratar.

a *No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar género entre ambos grupos*

b *No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar el lado del tercer molar entre ambos grupos*

c *No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar pacientes fumadores entre ambos grupos*

10. DISCUSIÓN

En este trabajo de investigación se determinó que no existen diferencias entre el uso de PA comparado con placebo en la prevención de complicaciones infecciosas postquirúrgica de TMMim. Por otro lado, se encontraron diferencias significativas en el requerimiento de medicación de rescate asociado a dolor postquirúrgico, por parte de los pacientes que recibieron placebo.

Un 3% del total de pacientes operados presentó complicaciones infecciosas. Este porcentaje de infecciones estaría dentro de los rangos esperables. Recientes ensayos clínicos han publicado un porcentaje de infección que varía entre un 0% y un 16%, sin embargo, los mismos autores declaran que actualmente un porcentaje aceptable no debiera ser mayor a un 6%.^{5-7, 9-13}

En este estudio un 6% (1 paciente) del grupo placebo presentó alveolitis. Muy similar a lo obtenido por Poeschl et al⁷ en el grupo placebo de un reciente ensayo clínico que contó con un total de 288 pacientes.

El grupo que recibió PA en nuestro estudio no presentó infecciones. El mismo resultado obtuvo Halpern et al.⁶ administrando PA al grupo experimental en una estudio placebo controlado similar al nuestro. En cambio, se presentaron 5 infecciones en el mismo número de pacientes que conformaron el grupo placebo, en una muestra total de 108 pacientes. Por otro lado, existen publicaciones como la de Sekhar et al.¹⁶ donde en el grupo placebo no presentaron infecciones pero si las presentaron en el grupo con PA, en un total de 151 pacientes.

El hecho de no encontrar infecciones en el grupo experimental y un porcentaje tan bajo en el total de la muestra podría deberse a los rigurosos parámetros en los criterios de selección, la participación de cirujanos altamente capacitados (que se tradujo en tiempos operatorios muy reducidos que disminuyen el riesgo de infección), a las estrictas condiciones de asepsia, al riguroso control del cumplimiento del protocolo por parte de los investigadores y pacientes (en todas las etapas del estudio un monitor de ensayos clínicos fiscalizó el cumplimiento del protocolo) y al seguimiento acucioso de cada paciente.

Resulta interesante mencionar que este estudio podría clasificarse como un ensayo clínico aleatorizado “explicativo” (*“explanatory randomized clinical trial”*).³⁰ Esto hace referencia fundamentalmente, a que en el presente ensayo clínico se intentó estudiar el resultado de una intervención realizada bajo condiciones ideales. Se prefirió este enfoque dado que se utilizó un tamaño muestral reducido por lo que se intentó desarrollar este estudio con especial énfasis en disminuir los riesgos de sesgos. Para diferenciarlo de un ensayo clínico pragmático (*“pragmatic randomized clinical trial”*), es decir, un estudio donde se investigan los resultados de una intervención realizada en condiciones habituales.³⁰ Este último diseño tiene la ventaja de parecerse más a la realidad clínica a la que se ven sometidos usualmente los pacientes, sin embargo, al tener una muestra pequeña los resultados podrían acercarse menos a los reales, porque al tener las variables menos controladas, la influencia del sesgo condicionaría una mayor magnitud en los resultados.

Otra característica de este ensayo clínico que pudo influir en el bajo porcentaje de infección sumado a las características metodológicas recién descritas, es que solo se incluyeron los terceros molares mandibulares en posición mesioangulada. No hay ensayos clínicos disponibles que estudien específicamente las complicaciones asociadas a la posición del tercer molar mandibular en esta posición. La mayoría de los estudios considera la inclusión de pacientes con la posición horizontal de sus terceros molares. Esta última disposición espacial tendría asociada mayor dificultad quirúrgica y morbilidad postoperatoria.⁵ Al ser considerada una posición con mayor riesgo de infección, debería ser distinguida o estudiada aparte de los terceros molares en posición mesioangulada, distoangulada y vertical. En la mayoría de los estudios disponibles no se especifica la posición exacta de los terceros molares o se estudian tres o cuatro posiciones en conjunto entregando finalmente un porcentaje de infección general, sin diferenciar el riesgo de infección de cada posición por separado.

Un ensayo clínico aleatorizado realizado en España el 2005⁵ diferenció cada una de las posiciones de los terceros molares (vertical, distoangulada,

mesioangulada y horizontal) encontrando diferencias significativas en infecciones postquirúrgicas en la posición horizontal respecto de terceros molares en posiciones mesioanguladas, distoanguladas y verticales. Finalmente, este autor propone que la PA es más efectiva para evitar infecciones en terceros molares en posición horizontal.

La falta de diferenciación específica en el reporte final de una serie de artículos podrían explicar la gran controversia respecto de recomendar o no recomendar el uso de PA en este tipo de cirugías para prevenir complicaciones infecciosas. Según los resultados obtenidos de recientes ensayos clínicos aleatorizados, algunos autores recomiendan su uso rutinario para la prevención de complicaciones infecciosas^{5, 6, 9, 13}, mientras otros no la consideran beneficiosa e incluso potencialmente perjudicial, asociando su uso al aumento de reacciones adversas, reacciones de hipersensibilidad y costes.^{7, 11, 12, 16}

Otra razón que explica la gran variabilidad de resultados en la literatura es la asignación de eventos en torno a variables pobremente definidas o cuyas definiciones varían entre los estudios, la ausencia de aleatorización con el ocultamiento respectivo de su secuencia y la presencia de variables confundentes como el uso de antisépticos orales intra o extraalveolares.

Una fortaleza de este estudio fue eliminar el uso de antisépticos en la herida quirúrgica previo, durante y después de la intervención. La no eliminación de esta variable la estimamos como una importante cointervención que puede introducir sesgo en los resultados, como se observa en 2 ensayos clínicos recientes.^{5, 12}

Los mismos resultados contradictorios se han obtenido cuando se ha estudiado el uso de PA para la prevención de complicaciones inflamatorias. En este estudio se obtuvieron diferencia significativas en el grupo placebo al requerir medicación de rescata en 4 pacientes comparado con ninguno del grupo experimental. Otros investigadores como Monaco et al⁹, obtuvieron una disminución significativa del dolor postquirúrgico y una menor necesidad de medicación de rescate en una muestra de 59 pacientes. En un estudio realizado

en España con una muestra de 225 pacientes, Lacasa et al¹³, también obtuvieron resultados que asociaron el uso de PA con una disminución de complicaciones inflamatorias. Por otro lado, una serie de autores no encontraron una asociación beneficiosa con el uso de PA que disminuyera el dolor, trismus ni el edema postoperatorio.^{7, 11, 12, 16}

El tiempo operatorio y la cantidad de osteotomía requerida en las cirugías fueron muy homogéneas por lo que no influenciaron los resultados de este estudio. Pensamos que esto se vio condicionado por las características tan específicas de los criterios de selección, obteniéndose individuos con una dificultad quirúrgica muy similar.

La limitación de la potencia estadística de este estudio piloto, no permiten sacar conclusiones que permitan recomendar el uso de PA de forma rutinaria en pacientes sanos sometidos a la exodoncia de TMMim. Sin embargo, a través de la realización de este ensayo clínico piloto, se pudieron mantener las condiciones ideales propuestas previamente en el protocolo de investigación, disminuyendo el riesgo de sesgo y mejorando aspectos metodológicos de los ensayos clínicos aleatorizados disponibles hasta la fecha.

Otra limitación de este estudio es que los criterios de inclusión fueron muy estrictos porque solo se incluyeron pacientes con características clínicas muy específicas e intervinieron cirujanos con gran preparación. Esto reduce la validez externa, ya que las conclusiones de este estudio solo se podrían aplicar a un grupo con exactamente las mismas características de la muestra estudiada, considerando además, que los resultados serían extrapolables de en una futura investigación con una potencia estadística adecuada. Sin embargo, se sugiere que en futuros estudios diferencien de forma específica la posición exacta de los terceros molares. No considerar esta variable induciría sesgo.

No existen datos en la literatura que nos indiquen porcentajes de complicaciones infecciosas de estudios que se enfoquen específicamente en infecciones postquirúrgicas asociadas a la posición del TMMim. Los estudios que incluyen esta posición, no cuentan con un tamaño muestral específico para este tipo de molares. Con los resultados de esta investigación se estimó un cálculo de tamaño muestral de 332 pacientes, considerando un 80% de potencia con un 5% de nivel de confianza. Estimando una eventual pérdida del 10%, el tamaño muestral final debiera alcanzar 362 individuos en total. ^(Fórmula en anexo 4)

Finalmente se sugiere realizar un ensayo clínico definitivo, con un tamaño muestral de 362 pacientes, manteniendo el protocolo propuesto en esta investigación, ya que se demostró la factibilidad de ser desarrollado adecuadamente. Son deseables más estudios en relación a la extracción de terceros molares mandibulares que estudien la utilidad de la PA, considerando un tamaño muestral específico para cada una de sus disposiciones espaciales.

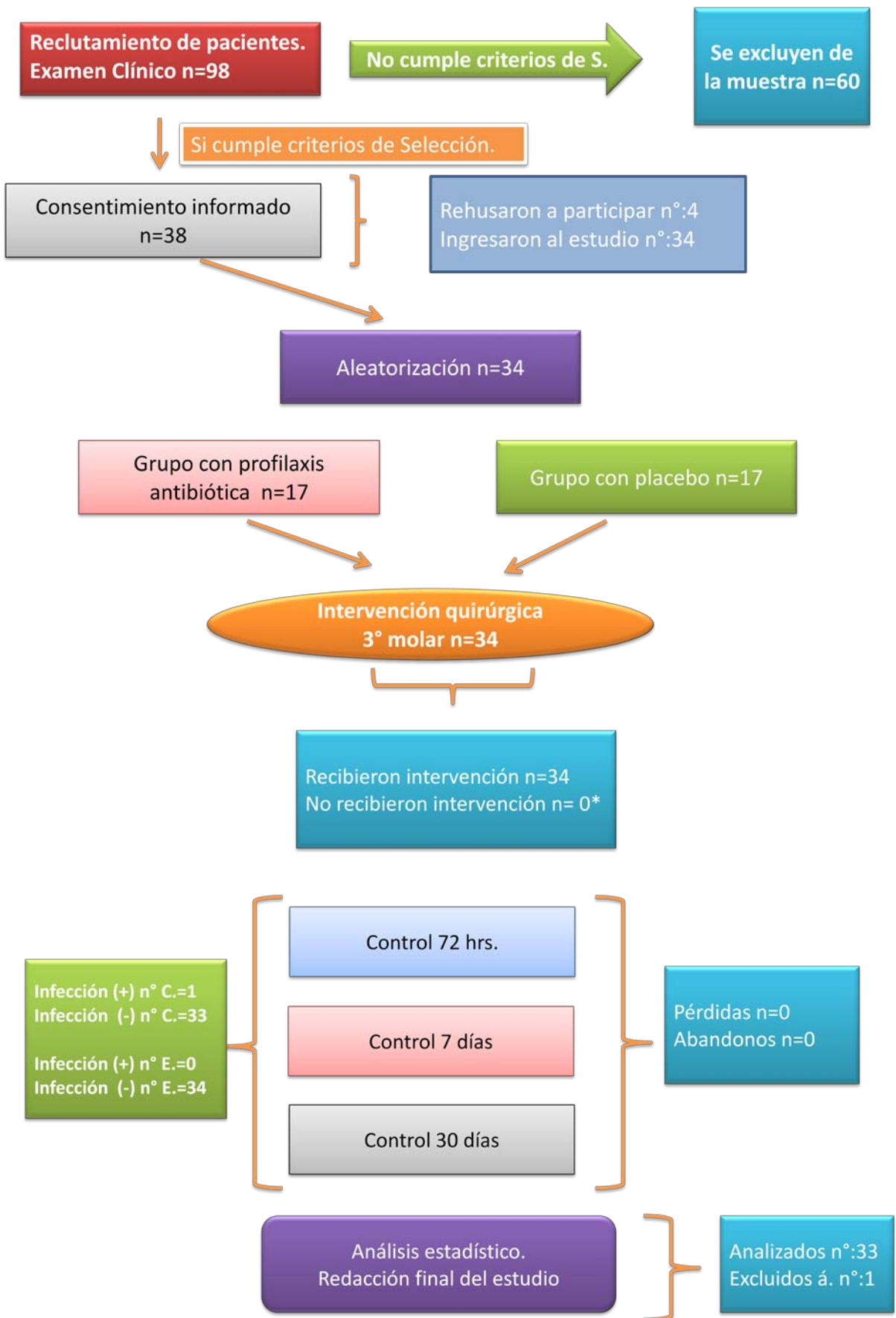
11. CONCLUSIONES

- Con los resultados obtenidos en este ensayo clínico piloto, se determinó que el uso de amoxicilina 2 gramos una hora antes de la cirugía no es efectiva en la prevención de complicaciones infecciosas postquirúrgicas de TMMim.
- El porcentaje de infección total alcanzó un 3%, lo que se encuentra dentro de los rangos descritos en la literatura.
- Los pacientes sometidos a PA requirieron significativamente menos analgesia de rescate comparado con el grupo placebo.
- No se reportaron reacciones adversas derivadas del uso de amoxicilina.
- El presente ensayo clínico demostró tener un protocolo factible de realizar adecuadamente en un ensayo clínico definitivo, cuyo tamaño muestral debería alcanzar 362 pacientes sanos con TMMim.

12. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno de los investigadores que participaron en este estudio declara tener conflictos de interés ni haber obtenido fondos ni apoyo de empresas privadas. El financiamiento de esta investigación fue realizado íntegramente por la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

Figura 1. Diagrama de Flujo



13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital infection control practices advisory committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20:250-278; quiz 279-280
2. Munckhof W. Antibiotics for surgical prophylaxis *Aust Prescr.* 2005;28:38-40
3. Salmeron-Escobar JI, del Amo-Fernandez de Velasco A. Antibiotic prophylaxis in oral and maxillofacial surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11:E292-296
4. Ren YF, Malmstrom HS. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in third molar surgery: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:1909-1921
5. Arteagoitia I, Diez A, Barbier L, Santamaria G, Santamaria J. Efficacy of amoxicillin/clavulanic acid in preventing infectious and inflammatory complications following impacted mandibular third molar extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100:e11-18
6. Halpern LR, Dodson TB. Does prophylactic administration of systemic antibiotics prevent postoperative inflammatory complications after third molar surgery? *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:177-185
7. Poeschl PW, Eckel D, Poeschl E. Postoperative prophylactic antibiotic treatment in third molar surgery--a necessity? *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:3-8; discussion 9
8. Kaczmarzyk T. Abuse of antibiotic prophylaxis in third molar surgeries. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:2551-2552
9. Monaco G, Tavernese L, Agostini R, Marchetti C. Evaluation of antibiotic prophylaxis in reducing postoperative infection after mandibular third molar extraction in young patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:1467-1472
10. Limeres J, Sanroman JF, Tomas I, Diz P. Patients' perception of recovery after third molar surgery following postoperative treatment with moxifloxacin versus amoxicillin and clavulanic acid: A randomized, double-blind, controlled study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:286-291
11. Kaczmarzyk T, Wichlinski J, Stypulkowska J, Zaleska M, Panas M, Woron J. Single-dose and multi-dose clindamycin therapy fails to demonstrate efficacy in preventing infectious and inflammatory complications in third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36:417-422

12. Ataoglu H, Oz GY, Candirli C, Kiziloglu D. Routine antibiotic prophylaxis is not necessary during operations to remove third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46:133-135
13. Lacasa JM, Jimenez JA, Ferras V, Bossom M, Sola-Morales O, Garcia-Rey C, Aguilar L, Garau J. Prophylaxis versus pre-emptive treatment for infective and inflammatory complications of surgical third molar removal: A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial with sustained release amoxicillin/clavulanic acid (1000/62.5 mg). *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36:321-327
14. Yoshii T, Hamamoto Y, Muraoka S, Furudo S, Komori T. Differences in postoperative morbidity rates, including infection and dry socket, and differences in the healing process after mandibular third molar surgery in patients receiving 1-day or 3-day prophylaxis with lenampicillin. *J Infect Chemother.* 2002;8:87-93
15. Bulut E, Bulut S, Etikan I, Koseoglu O. The value of routine antibiotic prophylaxis in mandibular third molar surgery: Acute-phase protein levels as indicators of infection. *J Oral Sci.* 2001;43:117-122
16. Sekhar CH, Narayanan V, Baig MF. Role of antimicrobials in third molar surgery: Prospective, double blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2001;39:134-137
17. Friedman JW. The prophylactic extraction of third molars: A public health hazard. *Am J Public Health.* 2007;97:1554-1559
18. Laskin DM. The use of prophylactic antibiotics for the prevention of postoperative infections. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2003;15:155-160
19. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90:600-608
20. Rega AJ, Aziz SR, Ziccardi VB. Microbiology and antibiotic sensitivities of head and neck space infections of odontogenic origin. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64:1377-1380
21. Miloro M. Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery. 2nd Edition. Volume I. Hamilton, On: BC Decker Inc;. 2004:P. 140
22. Gay C. Cirugía bucal. 1ra edición. *Ediciones Argon.* 1999;367:371-372
23. Normark BH, Normark S. Evolution and spread of antibiotic resistance. *J*

Intern Med. 2002;252:91-106

24. Lockhart PB, Brennan MT, Fox PC, Norton HJ, Jernigan DB, Strausbaugh LJ. Decision-making on the use of antimicrobial prophylaxis for dental procedures: A survey of infectious disease consultants and review. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1621-1626
25. Arain M, Campbell MJ, Cooper CL, Lancaster GA. What is a pilot or feasibility study? A review of current practice and editorial policy. *BMC Med Res Methodol.* 2010;10:67
26. Thabane L, Ma J, Chu R, Cheng J, Ismaila A, Rios LP, Robson R, Thabane M, Giangregorio L, Goldsmith CH. A tutorial on pilot studies: The what, why and how. *BMC Med Res Methodol.* 2010;10:1
27. Baqain ZH, Karaky AA, Sawair F, Khraisat A, Duaibis R, Rajab LD. Frequency estimates and risk factors for postoperative morbidity after third molar removal: A prospective cohort study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:2276-2283
28. Chuang SK, Perrott DH, Susarla SM, Dodson TB. Age as a risk factor for third molar surgery complications. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:1685-1692
29. Schulz KF, Altman DG, Moher D. Consort 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *PLoS Med.* 2010;7:e1000251
30. Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, Treweek S, Furberg CD, Altman DG, Tunis S, Bergel E, Harvey I, Magid DJ, Chalkidou K. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (precis): A tool to help trial designers. *CMAJ.* 2009;180:E47-57

ANEXO 1: Consentimiento Informado:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Usted ha sido invitado a participar a en el estudio:

Ensayo clínico aleatorizado, ciego y placebo controlado sobre el uso de profilaxis antibiótica en la prevención de la infección postoperatoria de terceros molares mandibulares impactados. Un estudio piloto.

Antes de que usted decida tomar parte en este trabajo de *investigación*, es importante que lea detenidamente este documento. El investigador discutirá con usted el contenido de este informe y le explicará todos aquellos puntos en los que tenga dudas. Si después de haber leído y entendido toda la información usted decide participar en este estudio, deberá firmar este consentimiento en el lugar indicado y devolverlo al investigador.

- 1 El propósito del estudio es analizar la efectividad de un antibiótico (amoxicilina) para la prevención de infección luego de la extracción de terceros molares impactados (muela del juicio). Actualmente no existe evidencia de que su uso sea beneficioso para esta indicación, así como tampoco existe evidencia de que el no tomarlos aumente el riesgo de infecciones.
- 2 Los pacientes con terceros molares impactados (muela del juicio) que acepten participar en esta investigación, serán sometidos a un proceso de selección.
- 3 Si usted está embarazada, en etapa de lactancia, o tiene antecedentes de úlcera gástrica o duodenal, hipersensibilidad (alergia) a la penicilina, sus derivados o hipersensibilidad (alergia) a antiinflamatorios no esteroidales, usted **no puede** participar en este estudio y debe comunicárselo al investigador.
- 4 El estudio requiere que se le realice una radiografía panorámica dental, que no significará ningún costo para usted.
- 5 Los pacientes participantes, serán asignados a un subgrupo del estudio.
- 6 Existirán dos subgrupos de estudio, uno que recibirá profilaxis (prevención de infección) con antibióticos (amoxicilina) y un segundo grupo que recibirá placebo. Posteriormente, ambos grupos de pacientes serán sometidos a la correspondiente cirugía de extracción del molar y se evaluará su evolución.
- 7 El placebo corresponde a un comprimido de iguales características externas que los comprimidos de amoxicilina, pero que **no tiene efecto antibiótico**. El uso del placebo no ejercerá efectos negativos sobre su salud y su uso se justifica, ya que no existe evidencia de que sea necesaria la administración de antibióticos como profilaxis (prevención de infección) para este procedimiento. Es precisamente lo que este estudio pretende comprobar.

- 8 Al acceder a participar, usted será asignado a uno de los dos subgrupos del estudio, por medio de un proceso de **randomización** (como tirar una moneda al aire), pudiendo quedar asignado en el grupo que recibirá el antibiótico (2 comprimidos de 1gr. de amoxicilina), o bien en el grupo que recibirá placebo (dos comprimidos).
- 9 Estos comprimidos, tanto el antibiótico (amoxicilina) como el placebo, deberán ser tomados por boca, 1 hora antes de la cirugía, acompañados de un vaso de agua.
- 10 La operación de extracción del tercer molar (muela del juicio), será realizada por especialistas en Cirugía Maxilofacial (con experiencia), bajo anestesia local. Esta intervención dura aproximadamente 15 minutos.
- 11 Como todo procedimiento quirúrgico, no está exento de posibles complicaciones. Si usted llegara a presentar alguna complicación postoperatoria durante su participación en el estudio, recibirá el tratamiento oportuno y gratuito correspondiente, en las dependencias del mismo Servicio.
- 12 En presencia de alguna eventual complicación durante la cirugía, el especialista tratante podría modificar el procedimiento con el fin último de proteger su salud. Al participar en este estudio, usted accede a dichas modificaciones a criterio del especialista, en busca de un mejor resultado de su operación.
- 13 Durante los días posteriores a la cirugía, usted podría presentar inflamación de la cara, y dolor, para lo cual se le entregarán medicamentos analgésicos (paracetamol e ibuprofeno). Además, puede existir la posibilidad de hemorragia (sangramiento) postoperatoria, que es de muy escasa ocurrencia, y que no suele presentar mayores complicaciones.
- 14 Le serán entregados 9 comprimidos de Paracetamol de 500 mg y 9 comprimidos de Ibuprofeno de 400 mg, ambos antiinflamatorios no esteroideos de eficacia clínica comprobada. Estos fármacos deben ser consumidos por boca, cada 8 horas por 3 días para disminuir el dolor e inflamación postoperatoria.
- 15 La amoxicilina y los antiinflamatorios (paracetamol y ibuprofeno), son medicamentos de efectividad comprobada. Sin embargo, se ha descrito que en un bajo porcentaje de pacientes, se pueden presentar los siguientes efectos secundarios: Epigastria (dolor abdominal), pirosis, diarrea, distensión abdominal, náuseas, vómitos, cólicos abdominales, constipación, mareos, rash, prurito, tinitus (zumbido en los oídos), disminución del apetito, edema, neutropenia (disminución de los glóbulos blancos) y agranulocitosis (alteraciones hematológicas). Cabe señalar que la aparición de estos síntomas se asocia en la mayoría de los casos al uso prolongado de estos medicamentos, y no a la indicación en la que se utilizarán en este estudio.

- 16 Usted deberá asistir a 3 controles postoperatorios (al cabo de tres días, siete días y 4 semanas posteriores a la intervención quirúrgica), en los cuales se controlará su evolución postquirúrgica.
- 17 El fumar, uso de alcohol u otras drogas puede afectar la cicatrización, por lo que durante este estudio, usted deberá abstenerse de dichos hábitos, por al menos una semana después del procedimiento quirúrgico.
- 18 Si usted acepta participar en este estudio recibirá una compensación económica que incluye: honorarios médicos, pabellón, fármacos y un bono por conceptos de movilización (\$ 4000).
- 19 La participación en este estudio es de carácter voluntario.
- 20 En caso que no desee participar el estudio, se le proporcionará la atención de salud que normalmente se brinda en el servicio, sin existir ningún perjuicio para usted.
- 21 La información privada obtenida en este estudio es confidencial, teniendo acceso a ella solo el equipo de investigación.
- 22 Los resultados de este estudio pueden ser publicados en congresos y revistas científicas, sin embargo su identificación no aparecerá en ningún informe, ni publicaciones resultantes del presente estudio. En caso de tener dudas al respecto, el investigador puede resolverlas antes de que decida participar en el estudio.
- 23 Este estudio tiene una duración de 5 meses.

Si usted tiene alguna pregunta acerca de la investigación o de sus derechos como sujeto de investigación puede dirigirse al Comité Ético – Científico del Servicio de Salud Metropolitano Central, su presidente es el Doctor Víctor Hanna Ruz, fono 574 8922, Santa Rosa 1234, Santiago Centro. O al coinvestigador que le está haciendo entrega de este documento, manifestarlo por escrito en este mismo documento en el área especialmente diseñada para esto, o bien dirigirse directamente con el investigador responsable Dr. Nicolás Yanine Montaner, en la Unidad de Cirugía Maxilofacial ubicada en el CDT del Complejo Hospitalario San Borja-Arriarán. (Amazonas 619. Teléfono 574 8850).

Recuerde que al firmar este consentimiento, usted establece estar en conocimiento de los pormenores de dicha investigación y acepta los puntos previamente establecidos para participar en este estudio.

Su participación es de carácter **voluntario y no remunerado**.

No es necesario que tome la decisión en este momento, si lo desea puede retirar este documento, analizarlo detalladamente, clarificar sus dudas y responderlo cuando lo estime conveniente. Usted es libre de retirarse en el curso del estudio, dando aviso al investigador para no interferir con los resultados del mismo, sin que esto implique ningún perjuicio para usted o para su relación con su equipo tratante.

En las siguientes líneas punteadas Ud. podrá manifestar por escrito, si lo desea, preguntas o dudas:

.....
.....
.....
.....

Las dudas planteadas han sido clarificadas por el equipo de investigación: Sí____
No_____.

Certifico ser mayor de edad y tener la capacidad legal para consentir.

Declaro haber leído detenidamente y comprendido este consentimiento. El investigador me ha explicado y he entendido claramente en que consiste el estudio y mi participación en él. Tuve la posibilidad de aclarar todas mis dudas, tomando mi decisión libremente y sin ningún tipo de presiones.

Mi firma en este documento certifica mi deseo de participar en el estudio.

Nombre.....
....

RUT:.....

Firma:.....

Fecha:.....

Testigo

Nombre.....
.....

RUT:.....

Firma:.....

Fecha:.....

Coinvestigador

He discutido el contenido de este consentimiento con el participante. Le he explicado los riesgos y beneficios potenciales del estudio y se han clarificado todas sus inquietudes.

Nombre.....
.....

RUT:.....

Firma:.....

Fecha:.....

Investigador Responsable

Nombre
investigador:.....

RUT:.....
Firma:.....

Fecha:.....

Director del Complejo Hospitalario San Borja – Arriarán.

Nombre:.....

RUT:.....
Firma:.....

Fecha:.....

En pacientes menores de edad

Asentimiento informado:

Declaro haber leído este consentimiento en compañía y con el apoyo de mi representante legal o tutor. El investigador me ha explicado y he entendido claramente en que consiste el estudio y mi participación en él, tuve la posibilidad de aclarar todas mis dudas, tomando mi decisión libremente y sin ningún tipo de presiones.

Mi firma y la de mi representante legal en este documento certifican que presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Nombre

Fecha de nacimiento

Edad

Firma

Fecha

Como representante legal del paciente, por medio de mi firma, certifico que se ha realizado un proceso de información detallada, que el paciente representado ha clarificado sus dudas y ha decidido libremente y sin ningún tipo de presiones externas, participar en el estudio.

Nombre del representante legal (tutor)

Firma

Fecha

Coinvestigador

He discutido el contenido de este consentimiento con el participante y su representante legal o tutor. Les he explicado los riesgos y beneficios potenciales del estudio y se han clarificado todas sus inquietudes.

Nombre.....
.....

RUT:.....

Firma:.....

Fecha:.....

Investigador Responsable

Nombre
investigador:.....
.....

RUT:.....

Firma:.....

Fecha:.....

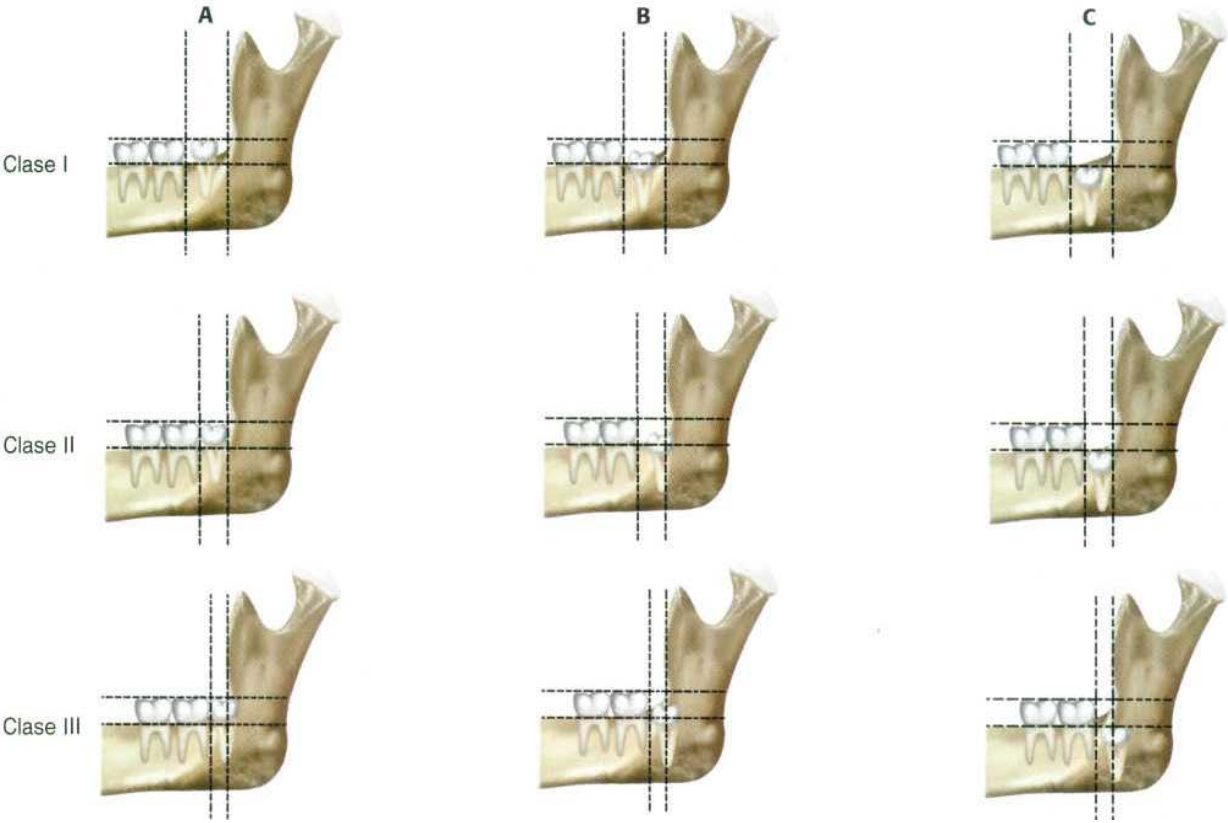
Director del Complejo Hospitalario San Borja – Arriarán.

Nombre:.....

RUT:.....

Firma:.....

ANEXO 2: Clasificación de localización de cordales, según Pell y Gregory²²



ANEXO 3: Indicaciones pre y post operatorias a los pacientes participantes del estudio

Este documento contiene las indicaciones o conductas que usted debe seguir previamente y posteriormente a la cirugía. Ante cualquier duda diríjase al equipo médico o al cirujano responsable para resolver su inquietud (Dr. Nicolás Yanine Montaner, en la Unidad de Cirugía Maxilofacial ubicada en el CDT del Complejo Hospitalario San Borja-Arriarán. (Amazonas 619. Teléfono 574 8850).

Indicaciones preoperatorias:

1. Mantenga su dieta diaria habitual, sin comer más de lo necesario.
2. Preséntese el día del procedimiento con la boca y dientes limpios.
3. Ingiera los medicamentos indicados. Le serán entregados 9 comprimidos de Paracetamol 500 mg y 9 comprimidos de Ibuprofeno 400mg, estos fármacos deben ser consumidos cada 8 horas por 3 días. La primera dosis debe ser tomada 30 minutos después de la cirugía. Le será entregado además, otro frasco de 6 comprimidos de ketorolaco, no los tome, con excepción de sentir dolor intenso o que no considere normal. Antes de ingerirlo comuníquese con el investigador llamando al teléfono que aparece arriba.

Indicaciones postoperatorias:

1. Muerda el apósito durante los siguientes 30 minutos posteriores a la cirugía.
2. Trague la saliva y la sangre, sin escupirla.
3. Si presenta sangrado luego de retirar el apósito, coloque otro durante 20 min.
4. No enjuagarse con ningún líquido durante 3 días.
5. Aplique frío local durante las primeras 48 horas intermitentemente, no más de 15 min.
6. Después de las primeras 48 horas aplique calor local intermitentemente.
7. No escupa durante 3 días.
8. No soplar o succionar por 3 días.
9. Duerma con la cabeza más alta que el resto del cuerpo (dos almohadas).
10. Cepille sus dientes cuidadosamente, sin pasta de dientes durante el primer día.
11. Luego cepille sus dientes de forma habitual, con suavidad en la zona próxima a la herida.
12. No fume durante 7 días.
13. No realice actividad física durante 7 días.
14. Evite agacharse durante 3 días.
15. Dieta blanda y no caliente durante 2 días.
16. Los comprimidos dispensados de Paracetamol y de Ibuprofeno deben ser consumidos cada 8 horas por 3 días.
17. Usted deberá asistir a 3 controles postoperatorios (al cabo de tres, siete días y 4 semanas posteriores a la intervención quirúrgica), en los cuales se controlará su evolución postquirúrgica.
18. No consuma ningún fármaco en forma espontánea y automedicada, sin antes consultar al con el equipo médico. El frasco con los comprimidos de ketorolaco deberá ser devuelto cuando se lo soliciten.

Ante cualquier situación no prevista diríjase al equipo investigador, o espere hasta el primer control

ANEXO 4: Fórmula para realizar el cálculo de tamaño muestral una vez obtenidos los resultados de este estudio.

$$n = \frac{\left(z(1 - \alpha/2) \cdot \sqrt{2 \cdot P_o q_o} + z(1 - \beta) \cdot \sqrt{P_1 q_1 + P_2 \cdot q_2} \right)^2}{(P_2 - P_1)^2}$$

P1: Porcentaje infección grupo control

P2: Porcentaje de infección grupo experimental

Anexo 5. Formulario de Reporte de Caso. (Página 1)

“Ensayo clínico aleatorizado, ciego y placebo controlado sobre el uso de profilaxis antibiótica en la prevención de la infección postoperatoria de terceros molares mandibulares impactados. Un estudio piloto.”

Fecha	N° Ficha		Género	F M	Teléfono
N° paciente					
Nombre					
Dirección					
Diagnóstico					
Antecedentes mórbidos					
Alergias					
Medicamentos					
Cigarrillos	Al día	A la semana	Comienzo		Alcohol Drogas
Estado de salud oral general					
ASA	I	II	III	IV	

Posición tercer molar	sí	no	comentarios
Tercer molar impactado			
Tercer mesioangulado			
Clasificación Pell y Gregory	A	I	
(marcar con un círculo)	B	II	
	C	III	

Protocolo Quirúrgico			
Fecha cirugía	Exodoncia diente n°		Tiempo operatorio
N° frasco			
Anestesia			
Antiséptico cutáneo utilizado			
Incisión y Colgajo			
Osteotomía	Leve	Moderada	Severa
Odontosección			
Tipo de sutura y N°			
Complicación intraoperatoria			
Redacción protocolo (nombre)			
Cirujano Principal	Primer Ayudante		Arsenalera

Anexo 5. Formulario de Reporte de Caso. (Página 2).

Primer Control Postoperatorio (3 días)

Integridad coágulo

Ausencia del coágulo

Coágulo Disgregado

Dolor (EVA 0-10)

Absceso o supuración

Toma de Cultivo

Dehiscencia

Temperatura corporal

Tumefacción, eritema o calor

Medicación de rescate

Consulta previa de urgencia

Definir complicación y fundamentar si corresponde.

Tratamiento en caso de complicación

Segundo Control Postoperatorio (7 días)

Integridad coágulo

Ausencia del coágulo

Coágulo Disgregado

Dolor (EVA 0-10)

Absceso o supuración

Toma de Cultivo

Dehiscencia

Temperatura corporal

Tumefacción, eritema o calor

Medicación de rescate

Consulta previa de urgencia

Definir complicación y fundamentar si corresponde.

Tratamiento en caso de complicación

Tercer Control Postoperatorio (30 días)

Integridad coágulo

Ausencia del coágulo

Coágulo Disgregado

Dolor (EVA 0-10)

Absceso o supuración

Toma de Cultivo

Dehiscencia

Temperatura corporal

Tumefacción, eritema o calor

Medicación de rescate

Consulta previa de urgencia

Definir complicación y fundamentar si corresponde.

Tratamiento en caso de complicación