



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA**

**EFFECTO DE LA APLICACIÓN DE MELATONINA
DESPUÉS DE LA EXTRACCIÓN DE UN TERCER
MOLAR MANDIBULAR RETENIDO**

PRESENTA:

MARÍA DE GUADALUPE BRAVO ROCHA

LICENCIADO EN MÉDICO ESTOMATÓLOGO

CONBIOÉTICA-24-CEI-001-20190213

Noviembre 2023, UASLP

DIRECTOR DE TESIS.....CMF Miguel Ángel Noyola Frías
Profesor-Investigador
Posgrado de Cirugía Oral y Maxilofacial, UASLP
San Luis Potosí, S.L.P.

ASESOR.....PhD Diana María Escobar García
PhD en Ciencias Ambientales
San Luis Potosí, S.L.P.

ASESOR.....PhD Marco Felipe Salas Orozco
PhD en Ciencias Odontológicas
San Luis Potosí, S.L.P.

Este trabajo tiene licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/> © 2 por m

DEDICATORIA

Con todo mi amor y cariño por ayudarme a lograr mi sueño, dedico esta tesis:

A Dios y mi familia

AGRADECIMIENTOS

Recordemos que la investigación es un tarea en equipo. Este estudio no hubiera sido posible sin todos ustedes por lo cual me gustaría agradecer:

A Dios, mi familia y amigos

A mis profesores

Que tuvieron la dedicación en algún momento de mi vida de enseñarme de la mejor manera posible para el desarrollo de mi aprendizaje y poder culminar mi formación profesional.

A la Facultad de Estomatología de la UASLP

Por abrirme las puertas y ser mi casa por estos 6 años.

Al CMF Ricardo Martínez Rider

Por brindar su apoyo en el financiamiento de esta investigación.

Al CMF Miguel Ángel Noyola Frías

Que siempre he sentido admiración y un gran respeto por haberme brindado su tiempo, conocimientos, voluntad y apoyo incondicional en el transcurso de la investigación hasta su feliz culminación.

A la PHD Diana María Escobar García y el PHD Marco Felipe Salas Orozco

Por su asesoría durante todo el proyecto, paciencia para introducirme a este ambiente de trabajo totalmente diferente para mí, por su apoyo y ayuda constante.

Al Dr. Kevin Orlando Rincón Cárdenas y residentes de la especialidad de Cirugía Oral y Maxilofacial de la UASLP- Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

Por su ayuda y colaboración en este proyecto realizando las más de 60 extracciones de terceros molares mandibulares. Por todo el aprendizaje y su amistad.

Al personal administrativo y de servicio de las clínicas estomatológicas de la UASLP y de enfermería del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

Por su apoyo en la investigación y por los años que nos brindaron sus servicios.

A los pacientes

Que me brindaron su confianza para ingresar a la investigación. Así como a los que atendí en el transcurso de la carrera.

A mí misma

Por haberme esforzado y perseverado en todo el transcurso de mi formación. Hoy puedo decir que alcancé la meta de haber hecho realidad el sueño que comenzó hace 6 años = culminar mi carrera universitaria.

1. INTRODUCCIÓN	15
2. MARCO TEORICO	16
2.1 TERCER MOLAR MANDIBULAR RETENIDO.....	16
2.1.1 Incidencia.....	16
2.1.2 Clasificación.....	16
2.2 COMPLICACIONES POSOPERATORIAS	18
2.2.1 Dolor	18
2.2.2 Trismus	19
2.2.3 Inflamación.....	19
2.2.3.1 Fisiología.....	19
2.2.3.2 Reacción de fase aguda	20
2.2.4 Tratamiento.....	26
2.3 MELATONINA	26
2.3.1 Fisiología	26
2.3.2 Biosíntesis.....	27
2.3.3 Metabolismo.....	28
2.3.4 Farmacocinética.....	29
2.3.5 Receptores de melatonina	29
2.3.6 Localización del receptor de melatonina	29
2.3.7 Activación del receptor de melatonina.....	30
2.3.8 Mecanismo de acción de la melatonina.....	31
2.4 ACCIÓN ANTIOXIDANTE DE LA MELATONINA	31
2.4.1 Especies reactivas de oxígeno (ROS).....	31
2.5 ACCIÓN INMUNITARIA DE LA MELATONINA	32
2.5.1 Efectos de la melatonina sobre los glóbulos blancos	32
2.5.2 Efectos de la melatonina en la apoptosis de los leucocitos	33
2.6 ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA DE LA MELATONINA	34
2.6.1 Melatonina e inflamación.....	34
2.7 EFECTO DE LA MELATONINA EXÓGENA SOBRE LA INFLAMACIÓN.....	36
2.7.1 Efectos secundarios.....	37
2.7.2 Interacción con otros medicamentos	37
2.8 ANTECEDENTES DEL USO DE MALATONINA EN EL ÁREA DENTAL.....	37
2.9 HIDROXIETILCELULOSA (HEC)	38
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	39
4. JUSTIFICACIÓN	40
5. HIPÓTESIS	41

6. OBJETIVOS	42
6.1 OBJETIVO GENERAL.....	42
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	42
7. PACIENTES Y MÉTODOS	43
7.1 LUGAR DE REALIZACIÓN.....	43
7.2 DISEÑO DE ESTUDIO	43
7.3 TAMAÑO DE MUESTRA.....	43
7.4 GRUPOS.....	43
7.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	44
7.5.1 Criterios de inclusión	44
7.5.2 Criterios de no inclusión	44
7.5.3 Criterios de eliminación	44
7.6 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	44
7.6.1 Independientes	44
7.6.2 Dependientes.....	46
7.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	47
7.7.1 Comité de bioética	48
7.7.2 Consentimiento	49
8. PLAN DE TRABAJO	51
8.1 FASE I: SÍNTESIS DEL GEL DE HIDROXIETILCELULOSA + MELATONINA	51
8.1.1 Elaboración del gel de hidroxietilcelulosa.....	52
8.1.2 Elaboración y esterilización del gel de hidroxietilcelulosa + melatonina.....	52
8.1.3 Empaquetamiento del medicamento	53
8.1.4 Almacenamiento	53
8.2 FASE II: EXPERIMENTAL EN VIVO	54
8.2.1 Elección de candidatos	54
8.2.2 Día 0	55
8.2.3 Día 3	62
8.2.4 Día 7	62
9. ESTANDARIZACIÓN	63
10. ANALISIS ESTADÍSTICO	64
11. RESULTADOS	65
12. DISCUSIÓN.....	69
13. CONCLUSIÓN.....	72
14. PERSPECTIVA.....	73
15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74
BRAVO ROCHA MARÍA DE GUADALUPE	10

INDICE DE FIGURAS

Fig. 1 Respuesta de la inflamación (17)	19
Fig 2 Respuesta del organismo ante la agresión (17)	20
Fig. 3 Adhesión leucocitaria (17)	22
Fig. 4 Mediciones antropométricas de la inflamación (41)	25
Fig. 5 Estructura química de la melatonina (15)	26
Fig. 6 Control de la síntesis de melatonina (23)	27
Fig. 7 Síntesis de melatonina (23).....	28
Fig. 8 Dianas de melatonina intracelular (15)	30
Fig. 9 Efectos de la melatonina sobre la lipooxigenasa (15).....	35
Fig. 10 Efectos de la melatonina en la inflamación (15)	36
Fig. 11 Carta de aceptación del Comité de Ética en Investigación	48
Fig. 12 Consentimiento informado (Frente)	49
Fig. 13 Consentimiento informado (Reverso)	50
Fig. 14 Ficha de datos de la hidroxietilcelulosa	51
Fig. 15 Ficha de datos de la melatonina.....	51
Fig. 16 Material e instrumental para la realización del gel de hidroxietilcelulosa. A- Hidroxietilcelulosa pesada en la balanza. B. 147 mL de H ₂ O inyectable. C. Instrumental: frasco de vidrio, termómetro y barra de agitación.....	51
Fig. 17 Elaboración del gel de hidroxietilcelulosa + melatonina. A- Elaboración del gel en agitador. B- Melatonina pesada en balanza. C- Esterilización de melatonina y gel de hidroxietilcelulosa.....	52
Fig. 18 Empaquetamiento del medicamento. A- Campana de flujo laminar. B- Extracción del medicamento. C- 2 mL de gel de hidroxietilcelulosa + melatonina en jeringas de 3 mL. 53	
Fig. 19 Almacenamiento. A- Entrada principal al laboratorio de Ciencias Básicas. B- Conservador con temperatura de 4° C donde se almacenaba. C. Espacio dentro del refrigerador.	53
Fig. 20 Cartel para elegir candidatos a ingresar a la investigación	54
Fig. 21 Recolección del medicamento. A- Ingreso al Laboratorio de Ciencias Básicas. B- Conservador donde se almacenaban las jeringas. C. Extracción de la jeringa.....	55
Fig. 22 Firma del consentimiento. A- Firma del consentimiento informado por el paciente y los investigadores. B- Realización del pago correspondiente.....	55
Fig. 23 Puntos antropométricos: tragus, gonion y pogonion.	56
Fig. 24 Medición de tragus- comisura labial	56
Fig. 25 Medición de Tragus a Pogonion.....	57
Fig. 26 Medición Gonion- Canto externo.	57
Fig. 27 Medición de Gonion – comisura labial.....	58
Fig. 28 Campo operatorio. A. Instrumental quirúrgico. B. Antiséptico- Yodo.	58
Fig. 29 Preparación del paciente. A- Asepsia del paciente. B- Técnica de anestesia en Nervio Dentario Inferior.	59
Fig. 30 Cirugía tercer molar mandibular retenido. A- Colgajo de espesor total. B. Osteotomía periférica.....	59
Fig. 31 Cirugía tercer molar mandibular retenido. A- Odontosección Corona- raíz del tercer molar. B- Avulsión de la corona del tercer molar.	60

Fig. 32 Cirugía tercer molar mandibular retenido. A- Alveolo. B- Investigadores realizando cirugía de tercer mandibular retenido.....	60
Fig. 33 Cirugía tercer mandibular retenido. A- Jeringa de 3 mL con el medicamento. B- Colocación del medicamento en alvéolo.	61
Fig. 34 Investigadora dando indicaciones al paciente de manera oral y escrita.....	61
Fig. 35 Retiro de puntos de sutura.	62
Fig. 36 Gráfica de Grupo Control.	65
Fig. 37 Gráfica de Grupo Experimental.	65

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resultados de edad	65
Tabla 2. Resultados de tiempo de la cirugía.	66
Tabla 3. Resultados de la medición de Tragus a Comisura.....	66
Tabla 4. Resultados de la medición de Tragus a Pogonion.....	67
Tabla 5. Resultados de la medición de Gonion a Canto Externo.....	68
Tabla 6. Resultados de la medición de Gonion a Comisura.	68

RESUMEN

Introducción: La extracción de terceros molares retenidos es una intervención quirúrgica común en la odontología. A pesar de los avances en la técnica quirúrgica y el manejo del dolor, la inflamación sigue siendo un problema común en los pacientes que se someten a esta cirugía. La melatonina posee propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y analgésicas que pueden ser beneficiosas para reducir la inflamación postoperatoria.

Objetivo: Este estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto de la melatonina aplicada de manera local en el alvéolo sobre la inflamación posoperatoria después de la extracción del tercer molar mandibular retenido.

Metodología: Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego en 2 grupos de 30 pacientes cada uno sometidos a extirpación quirúrgica de terceros molares inferiores retenidos bajo anestesia local. Al grupo experimental se le aplicó 3 mg de melatonina en 2 mL de gel de hidroxietilcelulosa. El grupo control solo recibió 2 mL de gel de hidroxietilcelulosa. Se registró el grado de tumefacción al inicio del tratamiento, al tercer y séptimo día en ambos grupos.

Resultados y discusión: Los datos fueron evaluados mediante las pruebas de Shapiro-Wilks y prueba de ANOVA usando el programa JASP Team versión 0.18. El grupo experimental incluyó 20 mujeres y 10 hombres con una media de edad de 22.9 años. Mientras que el grupo control tuvo 15 mujeres y 15 hombres con una media de edad de 22.4. No hubo diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) al comparar las medidas antropométricas del grado de tumefacción entre grupos.

Conclusiones: De acuerdo con los objetivos e hipótesis planteada en la presente tesis concluimos que la aplicación de melatonina en el alvéolo posterior a la extracción de un tercer molar mandibular retenido no ayuda a reducir la inflamación posoperatoria.

PALABRAS CLAVE: melatonina, tercer molar retenido, inflamación, cirugía bucal.

1. INTRODUCCIÓN

La extracción de terceros molares retenidos es una intervención quirúrgica común en la odontología. Por lo general, la remoción del tercer molar genera un impacto negativo durante los primeros 4 a 7 días después de la cirugía, pero se ha observado que hay una mejoría en la calidad de vida del paciente al eliminar la inflamación. A pesar de los avances en la técnica quirúrgica y el manejo del dolor, la inflamación sigue siendo un problema común en los pacientes que se someten a esta cirugía.

La melatonina, es una neurohormona de crecimiento secretada principalmente por la glándula pineal y otras estructuras como la retina, la piel, el tubo digestivo, los linfocitos y la médula ósea. Posee propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y analgésicas que pueden ser beneficiosas para reducir la inflamación postoperatoria.

La melatonina reduce el proceso inflamatorio al reducir la producción de prostaglandinas (PGs). La melatonina previene la expresión de ciclooxigenasa- 2 (COX 2) e inhibe la liberación de ácido araquidónico (AA) en las glándulas pineales, actuando como endógeno negativo regulador de la proteína fosfolipasa A2 citosólica (cPLA2) y expresión de ARNm. La melatonina se considera segura y bien tolerada.

Recientemente, la investigación y aplicaciones de la melatonina en los tejidos duros, huesos y dientes, han recibido gran atención. La melatonina se ha investigado en relación con la remodelación ósea, la osteoporosis, la osteointegración de implantes dentales, la formación de dentina, cáncer oral, lesiones precancerosas, pulpitis y posterior a la extracción dental.

Por lo tanto, creemos que este estudio es importante porque puede proporcionar una alternativa segura y efectiva para el manejo de la inflamación postoperatoria de terceros molares mandibulares retenidos y así contar con una opción adicional a las que se tienen en el mercado.

2. MARCO TEORICO

2.1 TERCER MOLAR MANDIBULAR RETENIDO

2.1.1 Incidencia

Los terceros molares son los dientes retenidos más comunes porque son los últimos dientes en salir (1,2,3). Representan el 98% de todos los dientes retenidos (1,4). La tasa de retención es más alta para los terceros molares que para cualquier otro diente, oscila entre el 33% y el 58,7% (1,2). La calcificación del tercer molar se inicia entre los 7 y 10 años, la calcificación de la corona se completa entre los 12 y 16 años y la erupción comienza entre los 17 y 21 años (3). Aunque, la erupción activa comienza a los 25 años (5).

2.1.2 Clasificación

Un diente se considera retenido cuando ha pasado su tiempo de erupción o cuando la erupción interfiere con la oclusión funcional normal con otros dientes, el hueso o tejidos blandos encima de la cavidad oral (1). La impactación se define como la erupción incompleta y desalojada de su sitio normal del tercer molar (3) debido a la falta de espacio en el arco alveolar entre la porción distal del segundo molar y la rama ascendente (2, 3) o la impactación vertical debido a la falta de espacio (3). El grado de retención se clasifica con el sistema de Pell y Gregory. Incluye dos clases principales: 1, 2, 3 y A, B, C. Las clases 1, 2, y 3 corresponden con la relación del tercer molar con el borde anterior de la rama. Clase 1 cuando el ancho mesiodistal del diente es completamente anterior a la rama, Clase 2 cuando está parcialmente dentro de la rama y Clase 3 cuando está completamente dentro de la rama. Las clases A, B y C se relacionan con la altura oclusal en comparación con el segundo molar adyacente. Clase A cuando está al nivel del diente adyacente, Clase B cuando está entre los márgenes oclusal y cervical del diente adyacente, y Clase C cuando la oclusal está por debajo del margen cervical (2).

Todos los molares retenidos mandibulares son asintomáticos y potencialmente patológicos, aunque a veces pueden causar complicaciones como dolor, infección, quistes, tumores, fracturas mandibulares, malposición de los dientes anteriores mandibulares, caries y reabsorción radicular de los dientes adyacentes. Por lo tanto, la eliminación profiláctica elimina el riesgo de futuras enfermedades. Además, la extracción durante la edad adulta joven reduce los riesgos de complicaciones operatorias y postoperatorias en comparación con la extracción en pacientes mayores (3).

La extracción quirúrgica de terceros molares retenidos bajo anestesia local es una práctica común tanto en la práctica dental general como en la mayoría de los departamentos de Cirugía Oral y Maxilofacial de los hospitales (1,6,7,8,9).

Si bien su indicación es clara cuando provoca síntomas o enfermedad como: Quiste o tumor desarrollado a partir del folículo dental, repetidos episodios de pericoronitis, lesiones cariosas irreversibles, defectos periodontales distales en el segundo molar, lesiones cariosas distales del segundo molar en relación con el tercer molar, razones ortodónticas y de manera profiláctica para reducir riesgos de secuela, morbilidad quirúrgica, complicaciones que involucren a los dientes vecinos y mejorar la higiene oral (9, 10).

La decisión de extraer los dientes retenidos no es sencilla ya que afecta significativamente la calidad de vida del paciente, particularmente durante los 3 días después de la extracción en varios aspectos físicos, sociales y psicológicos de la vida como: la limitación en la rutina diaria, la capacidad para abrir la boca, para hablar y la autodeterminación. La evaluación de la calidad de vida ahora se considera un componente esencial para evaluar los resultados de la atención de la salud dental. Aunque, se han utilizado diferentes métodos para evaluarla es difícil de medir, ya que puede significar diferentes cosas para las personas. Además, depende de la propia percepción del paciente. Por lo tanto, estas medidas son subjetivas y multidimensionales (1, 6, 8, 10).

El manejo óptimo de los terceros molares mandibulares retenidos continúa siendo un desafío para los médicos. Un tema importante que abordar es el riesgo de desarrollar defectos periodontales en la cara distal de los segundos molares mandibulares después de la extracción de terceros (11). Los factores como: la edad del paciente, el área de contacto grande, defecto periodontal preexistente o la posición del tercer molar presentan mayor riesgo de complicaciones postoperatorias periodontales (1, 9, 11).

La edad de los pacientes tiene su propia relevancia en la regeneración ósea ya que se demostró que los pacientes mayores de 25 años tienen una mala cicatrización periodontal, lo que puede causar bolsas periodontales detrás del segundo molar mandibular. A lo largo de los años, se han investigado diferentes técnicas (es decir, diseños de incisión, sutura de tejidos blandos, raspado y alisado radicular o regeneración periodontal) y materiales (es decir, concentrados de plaquetas, sustitutos óseos o membranas oclusivas) para resolver este problema (9).

El tercer molar mandibular mesioangular u horizontal con gran contacto con el segundo molar mandibular tiene mayor riesgo de complicaciones postoperatorias periodontales. Además, la cirugía en sí misma también puede causar un defecto intraóseo residual detrás del segundo molar mandibular (1, 9, 11). El 43% de los pacientes presentan una profundidad de bolsa periodontal de 7 mm en la raíz distal del segundo molar mandibular en los años posteriores a la extracción de un tercer molar mandibular impactado (1, 9).

La profundidad de sondaje periodontal del segundo molar o los niveles de inserción permanecen sin cambios o mejoran después de la extracción del tercer molar. Para sujetos con periodonto del segundo molar saludable antes de la operación, la indicación para la extracción del tercer molar debe evaluarse cuidadosamente ya que estos sujetos tienen un mayor riesgo de empeoramiento de las profundidades de sondaje o los niveles de inserción después de la extracción del tercer molar (11).

Tras un traumatismo quirúrgico suele aparecer un proceso inflamatorio asociado con varias secuelas postoperatorias como dolor, inflamación, trismus y alteraciones sensoriales (6,7,8). El dolor, la tumefacción y el trismus son las complicaciones más frecuentes tras la extracción quirúrgica de terceros molares inferiores retenidos (8, 10). Además, existe el peligro de daño periodontal en la cara distal del molar adyacente que podría afectar la cicatrización (1).

2.2 COMPLICACIONES POSOPERATORIAS

La remoción quirúrgica de los terceros molares está asociada a una moderada incidencia de complicaciones (10%), las más comunes son: sangrado, fractura de porciones de raíz del tercer molar, osteítis alveolar o alvéolo seco, infecciones, lesión a nervios, fractura de mandíbula o desplazamiento de terceros molares completos hacia fosa infratemporal, seno maxilar, piso de boca presentan una baja incidencia y su tratamiento por lo general requiere procedimientos quirúrgicos más extensos (10).

El dolor, la inflamación y el trismus se observan típicamente en el periodo posoperatorio después de la extracción del tercer molar mandibular. Signos y síntomas desagradables que llevan a un periodo de convalecencia más largo que imposibilita al paciente a realizar sus actividades diarias (10).

2.2.1 Dolor

La sensación de dolor depende del umbral de dolor subjetivo de cada individuo, que puede estar influido por diversos factores como: edad, género, ansiedad, dificultad quirúrgica y duración de la intervención. El dolor se debe al daño tisular y comienza cuando el efecto del anestésico local disminuye o desaparece y este llega a su máxima intensidad en las primeras 12 horas (7, 8, 10). También se ha sugerido que los factores del paciente (edad, género y la raza) pueden tener un impacto importante en la dificultad quirúrgica en las extracciones de terceros molares inferiores (7).

Se han propuesto diversos procedimientos y escalas para la evaluación verbal semicuantitativa: la escala de OhnaHaus y Adler, el McGill Pain Questionnaire de Melzack, la Escala Visual Análoga (EVA) de Scott y Huskinsson (7).

2.2.2 Trismus

Consiste en la incapacidad para la apertura normal de la boca relacionada con dos aspectos: el espasmo muscular debido a la inflamación producida por la cirugía y el dolor postoperatorio que limita la función de la musculatura (12). Su evaluación se realiza midiendo la máxima apertura interincisal (MIO) mediante reglas milimétricas, calibradores como el TheraBite donde si la (MIO) es inferior a 35 mm en adultos se dice que el paciente presenta trismus (12, 13). Es común después del tratamiento de tumores de cabeza y cuello; y de la extracción de terceros molares (13, 14).

El trismus puede autolimitarse y mejorar con el tiempo, pero en muchos pacientes cierto grado de trismus es permanente e incluso progresivo, influyendo en la salud y la calidad de vida del paciente al afectar la masticación, la nutrición y el acceso a la cavidad bucal, con efectos en la higiene bucal y el cuidado dental (13).

2.2.3 Inflamación

Es la respuesta fisiopatológica del organismo para defenderse frente a la agresión producida por el trauma quirúrgico (12). Su intensidad máxima es al 2° día, disminuyendo entre el 5° y 7° día. A medida que disminuye el dolor y la inflamación, el trismus también (8). Uno de los factores que más se relaciona con el dolor y la inflamación postoperatoria es el tipo de regeneración de la herida quirúrgica (10).

2.2.3.1 Fisiología

La inflamación es una respuesta esencial a las lesiones tisulares inducidas por agresiones físicas, químicas o biológicas (15). Actúa como un mecanismo homeostático y pretende adaptar al organismo a circunstancias anormales (16). La respuesta inflamatoria es benéfica si es breve y se localiza en el sitio del daño; al contrario, se torna patológica, si tiene una duración excesiva (17) [Fig.1].

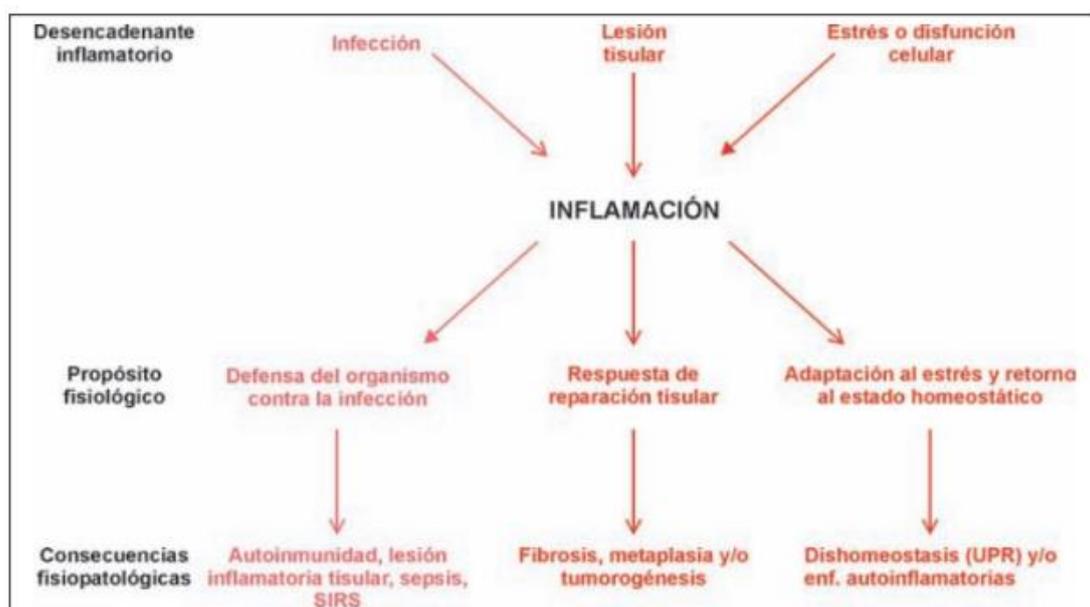


Fig. 1 Respuesta de la inflamación (17)

Cualquier agresión local a un organismo desencadena respuesta: celular, tisular y sistémica (17) [Fig. 2]. Los objetivos de la inflamación son: localizar el proceso, remover el agente causal y/o reparar el área dañada. El proceso inflamatorio puede ser agudo o crónico (16).

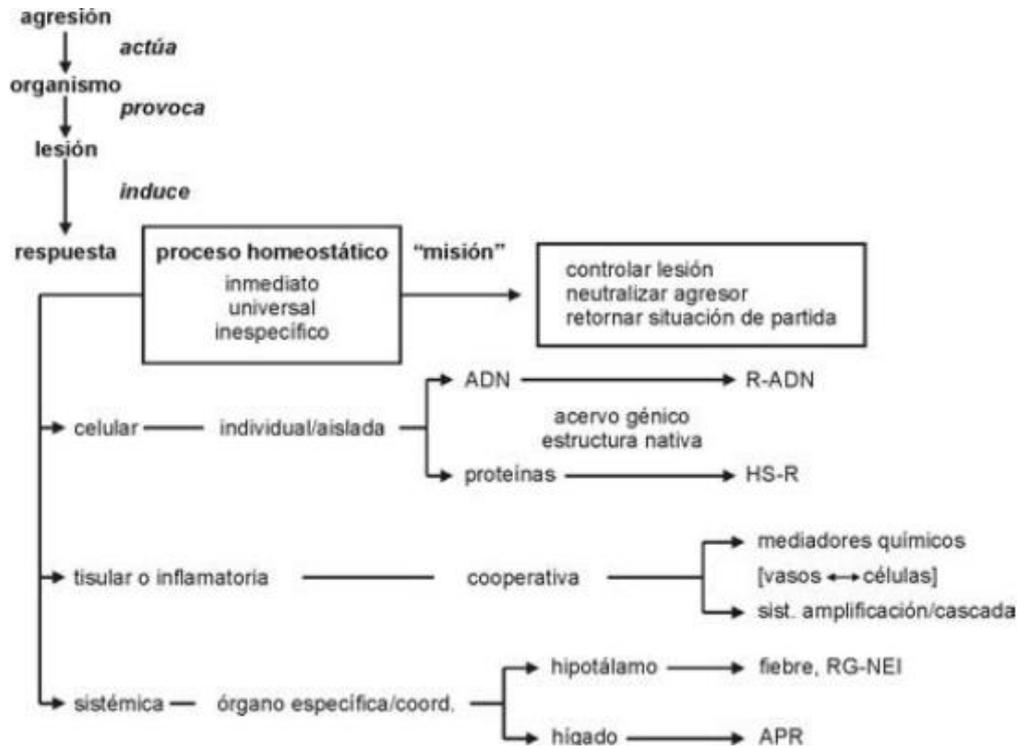


Fig 2 Respuesta del organismo ante la agresión (17)

2.2.3.2 Reacción de fase aguda

El proceso inflamatorio agudo puede ser local o sistémico (16).

INFLAMACIÓN AGUDA LOCAL

Tras la lesión las fibras nerviosas liberan sustancia P y neuroquininas que representan el estímulo inicial de los mastocitos, que exponen sobre su membrana receptores específicos para tales mediadores proinflamatorios. Así, inicia la respuesta inflamatoria (17).

- **Reguladores del proceso**

Mediadores de la inflamación

Son la histamina; la serotonina; la bradicinina; los eicosanoides como las PGs, prostaciclina, tromboxano y leucotrieno; las quimiocinas; las enzimas como las triptasas y proteasas; el factor activador de plaquetas; la fibrina; factores del complemento (C3a y C5a); y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (16).

Citocinas

Tempranas o de «alarma»: Interleucina (IL)-1, IL-6, TNF, son las conductoras del proceso. Y las citocinas quimioatrayentes (IL-8); inductoras de la respuesta linfocítica (IL-12, IL-18); generadoras de células en médula ósea (IL-3, Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)); supresoras del proceso (IL-10, Factor de crecimiento transformante beta (TGF β)) (16).

- **Etapas**

1. Quimiotaxis

Es el desplazamiento que realiza una célula a lo largo de un gradiente de concentración de una molécula atrayente. Se le denomina atracción y mediante el llegar y se acumulan células en el sitio dañado (16).

Por la acción de una citocina quimioatrayente como el C5a, IL-8, el factor activador de plaquetas (PAF), histamina, lipopolisacáridos, restos de fibrina o de colágena, las áreas lesionadas reclutan, además de células de la circulación, aquellas que se encuentran en reposo adheridas a las paredes endoteliales. Inicialmente se captan neutrófilos y en un lapso de 24 a 72 horas, participan monocitos, fagocitos y linfocitos. Las células tisulares como los fibroblastos, queratinocitos; adyacentes a la zona infectada o lesionada, son las primeras en llegar, en ser activadas y en promover la inflamación (16, 17).

Los mastocitos actuando sobre receptores activados por proteasas (PAR2 y EPR1) refuerzan la respuesta incrementando la producción y liberación de Calcitonin gene related product (CGRP) y de sustancia P (17).

2. Aumento del diámetro vascular

Inducido principalmente por las sustancias inflamatorias como la histamina, bradicinina, eicosanoides, triptasas, que son secretadas desde los primeros segundos por los mastocitos locales, los basófilos y las células endoteliales activadas. La producción y liberación de CGRP actúa sobre receptores arteriolares y provoca vasodilatación aumentando así el flujo de sangre hacia el área inflamada, lo que genera elevación de la temperatura y enrojecimiento local (calor y rubor) (16, 17).

3. Aumento de la permeabilidad vascular

Los mastocitos actuando sobre PAR2 y EPR1 producen y liberan sustancia P, que actúa sobre receptores venulares provocando un incremento en la permeabilidad vascular lo que permite el paso de líquido y proteínas sanguíneas (entre las que se encuentran complemento e inmunoglobulinas), éstos al acumularse producen edema (tumor) (16, 17).

La distensión de los tejidos, la acción de la bradicinina y el estímulo que todo lo anterior ejerce sobre las terminaciones nerviosas, originan el dolor, última de las cuatro manifestaciones clínicas cardinales de la inflamación: calor, rubor, tumor y dolor, descritas por Aulo C. Celso, en su libro De Medicina. Más tarde, Galeno de Pérgamo añadió un quinto signo: *functio laesa* (16, 17).

4. Adherencia y rodamiento celular

Inicialmente los neutrófilos y después los monocitos se unen a las células endoteliales a través de las selectinas. Mediante un mecanismo denominado rodamiento los leucocitos se desplazan por el endotelio (16) [Fig. 3].



Fig. 3 Adhesión leucocitaria (17)

Las quimiocinas (IL-8) se adhieren a la superficie de los leucocitos en rodamiento e inducen en ellos la expresión de otros grupos de moléculas de adherencia de alta afinidad, las integrinas; a su vez la IL-1 y el TNF actúan sobre las células endoteliales para que aumente la expresión de los ligandos (moléculas unidoras) para las integrinas de los leucocitos, con lo que se establece una unión firme entre ambas células (16).

5. Estimulación de la coagulación

Los eventos de la inflamación inician esta vía (16). La activación del receptor activado por proteasa del subtipo 1 (PAR1) por trombina, representa un vínculo de unión entre las vías inflamatoria y de la coagulación (17).

En la superficie de las plaquetas, neutrófilos y endotelios se expresa PAR1. La activación de:

- PAR1e por trombina conduce a la liberación de mediadores proinflamatorios (PGs y óxido nítrico (NO)) por las células endoteliales vasculares.

- PAR1n induce la migración de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y la liberación de factor activador plaquetario (PAF), que actuando sobre el endotelio potencia su adhesividad para las plaquetas.
- PAR1p provoca la adhesión de las plaquetas al endotelio y la agregación plaquetaria, que activan la vía intrínseca de la coagulación (17).

Aunque primero, el endotelio lesionado libera factor VII de la coagulación que pone en marcha la vía extrínseca de la coagulación e inicia la producción de trombina. La adhesión plaquetaria y el depósito de fibrina sobre el endotelio vascular potencian la producción de PGs y NO. Por su parte, el factor X de la coagulación, activado por ambas vías de la coagulación, actúa directamente sobre las células endoteliales mediante la activación de otro receptor de la clase PAR, receptor effector cell protease receptor 1 (EPR1), también presente en las terminaciones nerviosas en las que se expresa junto con el subtipo PAR2—, induciendo la producción de NO y de IL-6 (17).

El proceso culmina con la formación de fibrina y un estado procoagulante, lo que impide la diseminación de microorganismos a través de la circulación sanguínea (16).

6. Transmigración o diapédesis celular

El rodamiento de leucocitos termina con su paso hacia el foco infeccioso o el tejido lesionado a través de las uniones intercelulares. También pueden pasar de manera transcelular con ayuda de quimiocinas. Cuando los leucocitos han pasado la barrera endotelial llegan al tejido inflamado guiados por señales quimioatrayentes que este genera (16).

En el sitio de la inflamación, los fagocitos endocitan al antígeno convirtiéndolo en péptidos, los que unidos a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) pueden ser presentados a los linfocitos T. De esta manera, se induce la participación de la inmunidad específica, con lo que se potencializa notablemente la respuesta inmune ante los agresores o causantes de la inflamación (16).

Si la respuesta inflamatoria aguda local tiene éxito: el antígeno es eliminado, no hay manifestaciones sistémicas, el daño no se extiende, la respuesta es inhibida oportunamente, finaliza en poco tiempo y el tejido es reparado satisfactoriamente. Por el contrario, si el proceso no limitó el daño, la inflamación aguda inicialmente local, se transforma en un proceso sistémico o crónico (16).

INFLAMACIÓN AGUDA SISTÉMICA

La respuesta de fase aguda la inducen principalmente las citocinas IL-1, IL-6 y TNF liberadas por las células participantes en la inflamación. Las citocinas liberadas en grandes cantidades actúan sobre distintos órganos lo que origina una reacción sistémica (16):

– Síntesis de proteínas de fase aguda. El hígado, estimulado principalmente por la IL-6, sintetiza grandes cantidades de factores requeridos para destruir microorganismos y modular el fenómeno inflamatorio. Este grupo incluye, entre otras, a las siguientes proteínas: C reactiva, amiloide sérico, complemento, alfa2-macroglobulina, lectina unidora de manosa, fibrinógeno, alfa-1 antitripsina, haptoglobina (16).

– Cambios endocrinos. Aumentando la secreción de hormonas tiroideas, glucagón, catecolaminas y cortisol que es un regulador importante que disminuye la secreción y acción de las citocinas inflamatorias (16).

– Aumento del catabolismo de grasas y proteínas: el TNF participa en la movilización de aminoácidos del músculo para que puedan ser utilizados por el hígado; generando pérdida de peso. Si el proceso se torna crónico, la pérdida de peso aunada a la disminución del apetito que induce el TNF, puede llegar a producir caquexia (16).

– Leucocitosis. El número de leucocitos circulantes aumenta, tanto por la liberación de los que se encuentran adheridos a las paredes de los vasos sanguíneos, como por la producción de células que las citocinas hematopoyéticas (IL-3, GM-CSF) inducen en la médula ósea (16).

– Fiebre. El aumento de las citocinas inflamatorias y los productos celulares inducen un aumento de la temperatura corporal, lo que inhibe el crecimiento de muchos microorganismos (16).

El proceso inflamatorio llega a su término cuando desaparece el estímulo que lo origina. Simultáneamente, varios elementos, entre ellos el cortisol, la proteína C reactiva y un número considerable de citocinas, intervienen en la regulación final. Las citocinas reguladoras IL-10 y TGF β , con funciones clave en el control de la inflamación, limitan la magnitud de la respuesta inmune a los antígenos microbianos e inhiben la actividad de IL-1, IL-6 y TNF. Al detener la inflamación, TGF β promueve la cicatrización, induce angiogénesis, activa fibroblastos, aumenta la producción de colágena y fibrina, lo que termina con la reparación del tejido dañado (16).

Si el proceso inflamatorio se vuelve crónico, a la exacerbación de la inflamación aguda se sumará la destrucción tisular y el depósito de fibrina en los sitios inflamados. Esto llevará a la limitación o pérdida de la función, así como al daño orgánico y sistémico (16).

El método más utilizado para medir la inflamación en el área Maxilofacial es el descrito por Amin y Laskin en 1983; en se determinan las siguientes distancias:

- Distancia desde el canto externo hasta el gonion.
- Distancia desde el tragus hasta la comisura.
- Distancia desde el tragus hasta el pogonion (12, 18).

Una cuarta medida que va de gonion a la parte externa del borde externo de la comisura labial propuesta por Amarillas Escobar y cols en 2010 (19, 20) [Fig. 4].

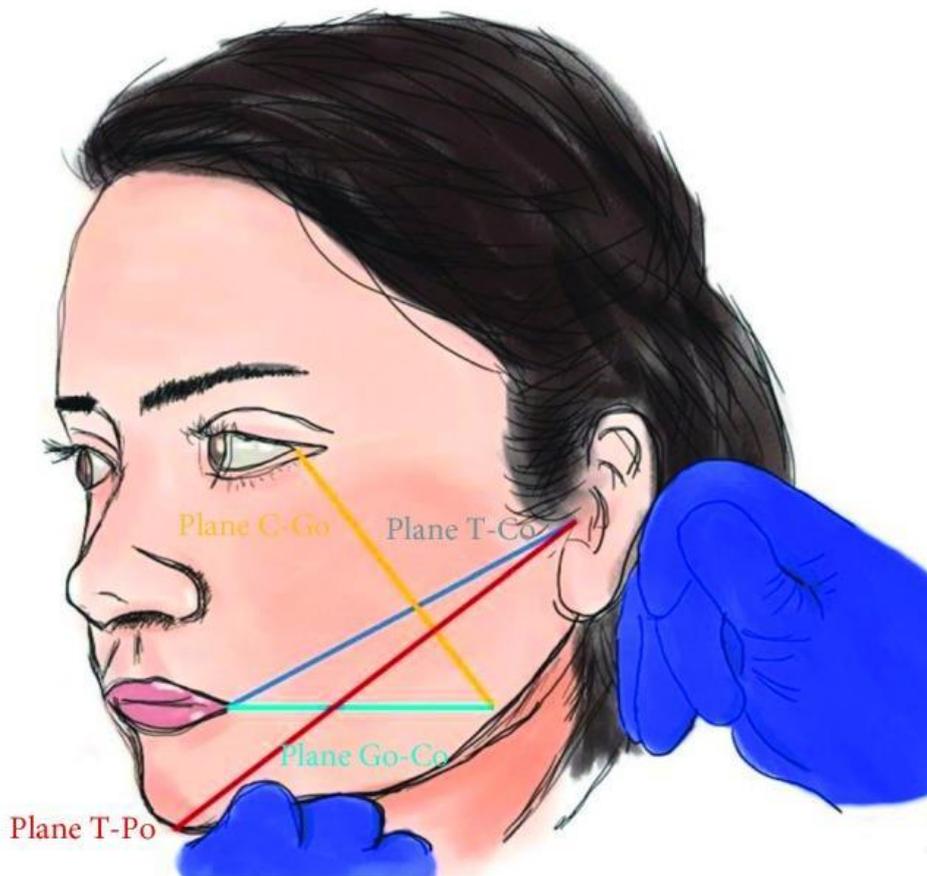


Fig. 4 Mediciones antropométricas de la inflamación (41)

La inflamación aguda y crónica son esenciales para restaurar la homeostasis. Sin embargo, los mecanismos por los cuales los leucocitos activados combaten los gérmenes y las células tumorales o eliminan los restos de tejido en el área inflamada, conducen a la producción de oxidantes y/o de citocinas citotóxicas. Estos procesos están finamente regulados, pero en ocasiones pueden escapar del control y prolongar la respuesta inflamatoria creando una condición que se perpetúa a sí misma y produce más daño al tejido lesionado. Dado que la inflamación es una de las principales causas de muchas afecciones patológicas graves, es crucial investigar enfoques farmacológicos novedosos que permitan reducir la inflamación sin afectar la respuesta

inflamatoria fisiológica, ya que muchos agentes antiinflamatorios sintéticos generan efectos secundarios considerables (15).

2.2.4 Tratamiento

Para evitar las complicaciones anteriores, se han propuesto estrategias terapéuticas alternativas, como diferentes diseños de incisiones, sutura de tejidos blandos, técnicas de conservación y regeneración de tejidos con material autólogo, aloinyectores, xenoinyectores, compuestos farmacéuticos que modulan su acción de forma sutil de origen natural, capaces de controlar, regular y vencer la inflamación crónica (1, 15). Es urgente identificar un material que pueda utilizarse para prevenir las consecuencias de la cirugía de extracción de un diente retenido (1). La melatonina es atractiva, ya que puede actuar como regulador del compartimento celular inflamatorio con un potente potencial antioxidante capaz de reducir el entorno oxidativo de la inflamación crónica y regular la función y el número de leucocitos (15).

2.3 MELATONINA

La melatonina, N-acetil-5-metoxitriptamina, es una neurohormona de crecimiento secretada principalmente por la glándula pineal y otras estructuras como la retina, la piel, el tubo digestivo, los linfocitos y la médula ósea. Los primeros indicios de su existencia fueron en 1917. La estructura de la melatonina la describió en 1958 por Lerner (1, 15, 21, 22, 23, 24, 25) [Fig. 5].

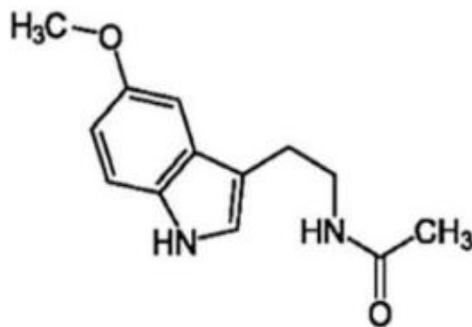


Fig. 5 Estructura química de la melatonina (15)

2.3.1 Fisiología

La glándula pineal está en el centro del cerebro, detrás del tercer ventrículo. Los pinealocitos, producen indolaminas (melatonina) y péptidos vasoactivos. La producción y secreción de melatonina es estimulada por fibras del nervio postgangliónico de la retina, que pasan a través del tracto retinohipotalámico hacia el núcleo supraquiasmático, luego atraviesan el ganglio cervical superior y finalmente, llegan a la glándula pineal. Este sistema neuronal se estimula con la oscuridad y se inactiva con la luz (25) [Fig. 6].

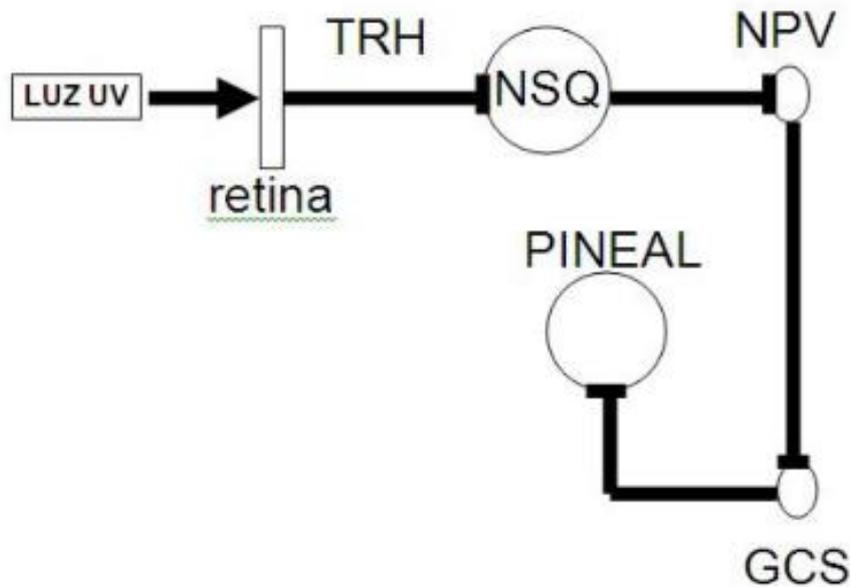


Fig. 6 Control de la síntesis de melatonina (23)

La secreción circadiana de melatonina está controlada por un marcapaso endógeno independiente situado en el núcleo supraquiasmático, los niveles más altos se producen durante la noche (15, 21, 22). La hormona entra por difusión en el torrente sanguíneo, donde tiene un pico de concentración entre las 2 y las 4 a.m. y luego, cae gradualmente durante el resto del periodo de oscuridad (25).

Además de la glándula pineal, que es la principal fuente de melatonina, otros tejidos como la retina, el tracto gastrointestinal, la piel y los leucocitos (tanto en sangre periférica como en la médula ósea) sintetizan melatonina. Sin embargo, no están reguladas por ciclos circadianos (15, 25).

La secreción disminuye con la inmovilización, pero aumenta con el ejercicio físico. Hasta los tres meses el organismo segrega poca melatonina. En los niños mayores el pico de concentración sanguínea nocturna puede alcanzar 325 pg/mL, mientras que en los adultos jóvenes es de 10 a 60 pg/mL. La concentración de melatonina a los 30 años comienza a disminuir progresivamente y decrece durante el envejecimiento (25, 26, 27).

2.3.2 Biosíntesis

Inicia a partir del triptófano, que es un aminoácido esencial proveniente de los alimentos que consumimos. El triptófano se convierte en 5-hidroxitriptófano mediante la enzima triptófano-hidroxilasa, luego, este compuesto se descarboxila y forma la serotonina. La oscuridad activa el sistema neuronal y se produce una descarga del neurotransmisor norepinefrina, que al unirse a los receptores adrenérgicos β_1 de los

pinealocitos activa la adenilciclase, se incrementa la adenosina-3',5'-monofosfato cíclico (AMP cíclico) y la síntesis de novo de arilalquilamina N-aciltransferasa (serotonina –N-acetiltransferasa [NAT], enzima limitante de la síntesis de melatina). Mediante NAT, la serotonina se transforma en melatonina, en un proceso de dos pasos sucesivos: la N-acetilación y la O-metilación. El primer paso es catalizado por la enzima arilalquilamina N-acetiltransferasa (NAT) y el segundo, por la enzima hidroxindol-O-metiltransferasa (22, 25) [Fig. 7].

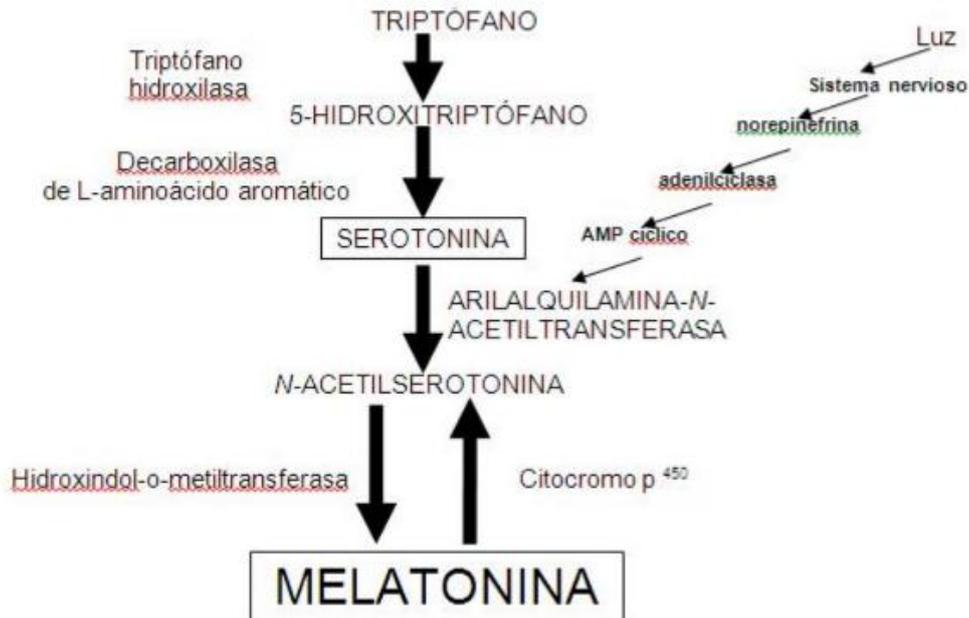


Fig. 7 Síntesis de melatonina (23)

La melatonina tiene dos grupos funcionales importantes que determinan su especificidad y afinidad: el grupo 5-metoxi y la cadena lateral N-acetilo. Tiene una alta capacidad de difusión, ya que es una molécula lipofílica (27) y su pKa, le permite cruzar fácilmente la barrera hematoencefálica. Una vez sintetizada, la mayor parte de la melatonina se difunde directamente hacia el líquido cefalorraquídeo del tercer ventrículo del cerebro, mientras que otra fracción se libera al torrente sanguíneo donde se distribuye a todos los tejidos (22).

Los niveles de melatonina en la circulación general van de 1 a 5 pg/mL en el día y hasta 50 pg/mL por la noche (28).

2.3.3 Metabolismo

La melatonina se metaboliza en las mitocondrias y el citocromo p450 del hepatocito, convirtiéndose rápidamente en 6-hidroximelatonina (25). A esta reacción le sigue la conjugación con ácido sulfúrico o glucurónico para producir el principal metabolito urinario, la 6-sulfatoximelatonina, forma en que se excreta en la orina. En el cerebro, una cantidad sustancial de melatonina se metaboliza en derivados de quinuramina, marcador de generación de radicales libres (22, 25, 29).

2.3.4 Farmacocinética

La melatonina es ampliamente biodisponible. No existen barreras morfológicas para esta molécula, puede absorberse rápidamente a través de la mucosa nasal, oral o gastrointestinal y distribuirse intracelularmente en todos los organelos (25).

Después de la administración oral, el nivel máximo en el plasma se alcanza entre los 20 y 30 min. Esta concentración se mantiene unos 90 min y luego, declina rápidamente con una vida media entre unos 40 y 50 min (25).

2.3.5 Receptores de melatonina

Hay cuatro subtipos diferentes de receptores de melatonina. Dos son receptores asociados a la membrana y los otros dos son receptores nucleares. Los receptores de membrana están acoplados a proteína G de alta afinidad: MT1 y MT2. Aunque varios autores propusieron un subtipo de receptor de melatonina MT3, se ha demostrado que es una enzima quinina reductasa 2 citosólica. Por esta razón, el subtipo de receptor de melatonina MT3 ya no se reconoce en la clasificación (15, 19, 22, 29).

Los receptores MT1 y MT2 tienen una longitud de 350 y 362 aminoácidos respectivamente, con pesos moleculares calculados de 39 a 40 kDa. Emiten señales al acoplarse a proteínas G heterotriméricas formadas por subunidades α , β y γ (19). Los receptores nucleares de alta afinidad por la melatonina pertenecen a la familia de receptores hormonales nucleares RZR α y RZR β se encuentran en el sistema nervioso central y periférico y se han asociado con la diferenciación celular y la regulación de la respuesta inmunitaria. RZR β juega un papel específico como factor de transcripción en el sistema sensorial y RZR α se ha implicado en reacciones inflamatorias (15, 22, 29).

2.3.6 Localización del receptor de melatonina

Se han detectado receptores de melatonina MT1 y MT2 en retina, cerebro, núcleo supraquiasmático, pars tuberalis, ovarios, arterias cerebrales y periféricas, riñón, páncreas, adipocitos y células inmunitarias. En estas regiones, la melatonina tiene un papel paracrino o autocrino (15, 21, 29).

Los receptores nucleares RZR α y RZR β están presentes en los sistemas nerviosos central y periférico. La distribución anatómica de los receptores de melatonina en las neuronas sensoriales y la médula espinal respalda el papel de esta hormona en la transmisión nociceptiva (22, 29).

2.3.7 Activación del receptor de melatonina

Las células que expresan cualquiera de estos receptores son objetivos del efecto hormonal de la melatonina y responden a sus bajos niveles plasmáticos nano molares nocturnos. Se han informado enlaces adicionales a objetivos intracelulares en el rango micro molar, como las enzimas hidroquinona y calmodulina. Estas interacciones activan señales que incluyen la regulación de los microtúbulos y la activación de la cPLA2; dado que la hidroquinona y la calmodulina son ubicuas, la mayoría de las células son objetivos de la melatonina. La baja afinidad permite la interacción productiva solo en concentraciones mucho más altas que las producidas por la glándula pineal, lo que sugiere que pueden ocurrir otros mecanismos de producción o pueden ocurrir su acumulación (15) [Fig. 8].

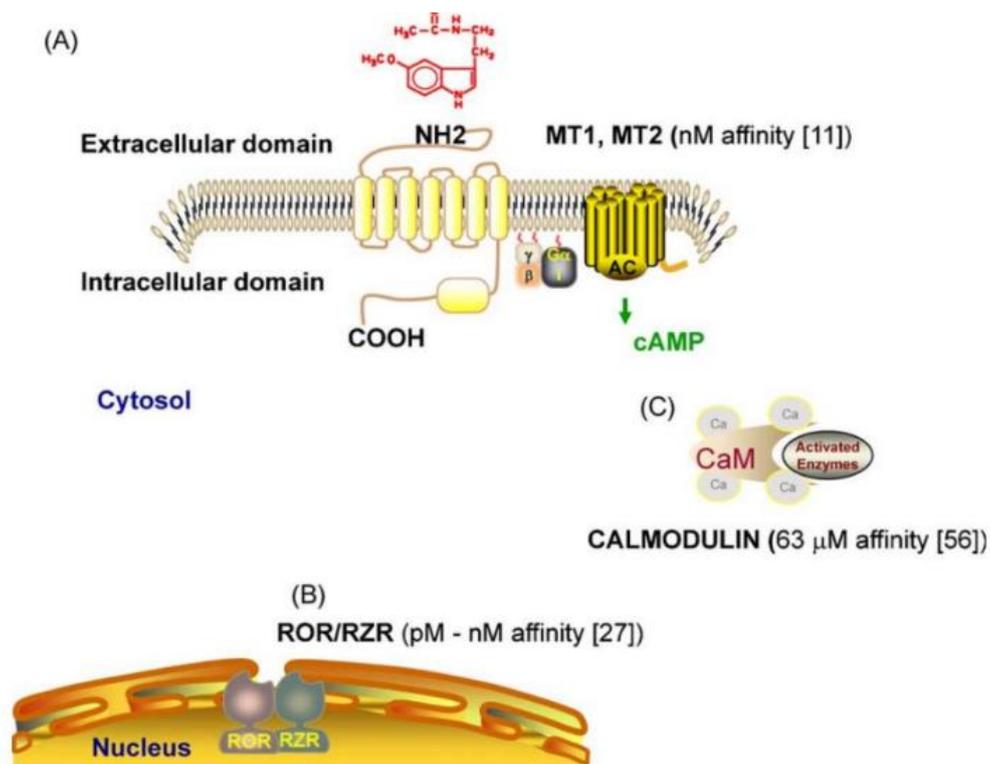


Fig. 8 Dianas de melatonina intracelular (15)

Los receptores de melatonina están vinculados a su sistema de segundo mensajero a través de una proteína G sensible a la toxina de la tos ferina acoplada negativamente a la adenilil ciclasa. Los efectos de la melatonina resultan de la activación de los receptores de melatonina MT1 y MT2, lo que conduce a una reducción de la formación de AMP cíclico y una reducción de la nocicepción. La melatonina se une con gran afinidad a RZR-beta. Tras la activación, este complejo regula la 5-lipoxigenasa (LOX) y COX 2, inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias, modula la función del receptor GABAA y derivados del AA (15, 22, 29).

2.3.8 Mecanismo de acción de la melatonina

La melatonina puede utilizarse en trastornos de diferentes etiologías, ya que controla el inicio y la progresión de muchos estados patológicos humanos mediante múltiples mecanismos. Las alteraciones de los ritmos circadianos que implican variaciones del ciclo de luz/oscuridad de 24 horas juegan un papel crítico en el desarrollo y progresión de muchas enfermedades (15, 22).

Tanto a nivel terapéutico como preventivo, la melatonina contribuye para el manejo de los trastornos del sueño. Tiene una fuerte acción antioxidante, preventiva y antiinflamatoria. La melatonina también tiene acciones reguladoras sobre la actividad y el desarrollo sexual, posee propiedades antienviejimiento y oncostáticas. Además, esta hormona ha sido implicada como una de las principales sustancias antinociceptivas (1, 15, 21, 22, 26, 29).

2.4 ACCIÓN ANTIOXIDANTE DE LA MELATONINA

En 1993 se descubrió que la melatonina es un potente eliminador de radicales libres (23, 25) tanto en concentraciones fisiológicas como farmacológicas. Estas propiedades se probaron en tejidos homogeneizados y en organismos vivos, ejerciéndose directamente y a través de sus metabolitos, incluso en baja concentración (1, 15, 21, 22, 30).

2.4.1 Especies reactivas de oxígeno (ROS)

Se considera que las especies reactivas de oxígeno (ROS) desempeñan un papel clave en la carcinogénesis mediada por inflamación. Las ROS participan en varios procesos celulares que van desde respuestas fisiológicas hasta patológicas. Pueden promover la supervivencia, proliferación y diferenciación celular a niveles fisiológicos, pero también la muerte celular por apoptosis o necrosis a niveles más altos. La melatonina previene las lesiones inducidas por el estrés oxidativo a nivel molecular, celular, tisular, de órganos y de sistemas de órganos (15, 23, 31).

La melatonina desintoxica numerosas ROS, incluido el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), radical hidroxilo (OH), radicales peróxido (ROO) y el oxígeno singlete (1O₂), y también especies reactivas de nitrógeno (RNS), como el radical de NO y peroxinitrito (ONOO⁻); también neutraliza el ácido hipocloroso. Además, la melatonina juega un papel importante en la activación de las defensas antioxidantes como: superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GSH Px), glutatión reductasa (GSH-Rd) y la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (15, 23, 31).

Ambos efectos permiten a la melatonina debido a su alta liposolubilidad reducir la extensión de las ROS, mejorando patologías relacionadas con la oxidación como la hipertensión, la aterosclerosis, el cáncer, la isquemia o las enfermedades

neurodegenerativas. Además, se sugirió que la melatonina previene el envejecimiento (15, 22, 30).

Los fenómenos oxidativos juegan un papel clave en la señalización y el manejo de la fase inicial de la inflamación. Los neutrófilos activados generan un estallido oxidativo que dirige la toxicidad hacia los microbios invasores. La generación de ROS en el tejido dañado produce un gradiente de concentración que dirige el reclutamiento de leucocitos al sitio de la lesión tisular. Además, las ROS inducen la maduración de los monocitos y promueven la adhesión a las células endoteliales permitiendo la diapédesis. Así, más allá de su acción antiséptica, la generación de ROS puede regular el reclutamiento y la maduración de los leucocitos. La generación de ROS también activa las vías de señalización inflamatoria intracelular que conducen a la liberación de mediadores inflamatorios, incluidas las citoquinas producidas por la activación de factores de transcripción regulados por redox como NF- κ B. Por lo tanto, ROS puede promover e impulsar la respuesta inflamatoria en varios tejidos y puede estimular las vías de señalización desencadenadas por condiciones inflamatorias (15).

Si la cicatrización del tejido se retrasa o falla, la inflamación puede volverse crónica, aumentar el daño tisular e inducir el reclutamiento de leucocitos adicionales, lo que genera un círculo vicioso y conduce a la insuficiencia orgánica o, finalmente, al cáncer. Esto se caracteriza por la producción crónica de ROS. Una estrategia terapéutica antiinflamatoria eficiente requiere antioxidantes para detener este círculo vicioso y reducir la carga de mediadores inflamatorios en el sitio inflamatorio. La melatonina es un poderoso antioxidante, ya que se ha demostrado que elimina diferentes tipos de radicales libres *in vitro*, en los fluidos corporales y en las células (15).

2.5 ACCIÓN INMUNITARIA DE LA MELATONINA

La melatonina modula las funciones inmunitarias con su acción neuroendocrina. Los leucocitos responden a la melatonina de forma circadiana y sintetizan melatonina por sí mismos. Además, modula diferencialmente las enzimas proinflamatorias, controla la producción de mediadores inflamatorios como citocinas y leucotrienos y regula la vida útil de los leucocitos al interferir con los procesos apoptóticos (1, 15, 21, 22).

2.5.1 Efectos de la melatonina sobre los glóbulos blancos

Los leucocitos poseen receptores específicos de melatonina (MT1, MT2 y RZR nuclear). La melatonina activa linfocitos T, monocitos, células Natural Killer e incluso granulocitos; activa la citotoxicidad dependiente de células e induce respuestas dependientes de anticuerpos. Además, induce la producción de citoquinas inflamatorias y NO (15, 21).

La melatonina está implicada en el control del número y función de linfocitos. Los linfocitos T expresan receptores de melatonina de la membrana celular y sintetizan melatonina. La activación de estos receptores induce la liberación de citocinas como interferón e IL-2, así como citocinas opioides. La melatonina aumenta la producción de IL-1, 6 y 12 en monocitos humanos. La producción de IL-2 se ve obstaculizada por la inhibición específica de la señalización de melatonina por el antagonista MT1/MT2. En la médula ósea, la melatonina alcanza concentraciones micromolares, más altas que en la sangre lo que sugiere que el papel inmunorregulador paracrino/autocrino de la melatonina también podría estar mediado por la unión a objetivos de baja afinidad; una supuesta vía de transducción de señales desencadenada por la unión de la melatonina a la calmodulina conduce a la activación transitoria de la cPLA2 y la activación de la LOX. Por lo cual, la melatonina mediante su acción proinflamatoria puede empeorar las enfermedades autoinmunes (15, 21).

2.5.2 Efectos de la melatonina en la apoptosis de los leucocitos

La apoptosis juega un papel importante en las respuestas inflamatorias, pero también en la regulación de la tasa de maduración de las células B y T. La melatonina regula su apoptosis a través de sus propiedades antioxidantes; tras el silenciamiento de Bcl-2, la melatonina adquiere capacidades proapoptóticas, lo que indica que los cambios muy finamente regulados en los niveles de Bcl-2 durante la maduración de los linfocitos pueden conferir una susceptibilidad diferente a la melatonina, modulando un efecto proapoptótico o antiapoptótico según a la cantidad intracelular de Bcl-2. Bcl-2 ejerce su conocido efecto antiapoptótico al inhibir la acción de Bax, que induce la apoptosis al formar poros en la membrana mitocondrial externa, permeabilizando el paso de factores proapoptóticos como el citocromo c. El equilibrio entre Bax y Bcl-2 determina la propensión de las células a responder a una determinada agresión mediante apoptosis o supervivencia (15).

La melatonina puede cambiar el equilibrio hacia un estado de protección celular. De hecho, muchos estudios han demostrado que su efecto antiapoptótico implica la regulación negativa de Bax y/o la regulación positiva de Bcl-2 que se produce a través de la activación de NF- κ B. Además de alterar su abundancia, la melatonina podría alterar la actividad de Bax y Bcl-2 de otras formas. Las alteraciones oxidativas causan la dimerización del disulfuro de Bax, y los cambios conformacionales resultantes son suficientes para su translocación a las mitocondrias independientemente de la apoptosis. Sin embargo, la melatonina mantiene a Bax en un estado monomérico dentro de las mitocondrias. La inhibición de la activación de Bax puede deberse a la capacidad antioxidante de la melatonina y/o a la relocalización simultánea de Bcl-2 en las mitocondrias. La persistencia de monómeros Bax en células inducidas a la apoptosis en presencia de melatonina resulta de la prevalencia de un heterodímero Bax-Bcl-2 sobre los dímeros Bax activos en las mitocondrias, bloqueando la liberación de citocromo c y la apoptosis. La melatonina ha desarrollado varias estrategias

independientes para inhibir la vía intrínseca de la apoptosis a nivel de activación de Bax, induciendo una vía pro-supervivencia y de esta manera manteniendo la viabilidad de las células en el sitio inflamatorio (15).

2.6 ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA DE LA MELATONINA

La melatonina reduce el proceso inflamatorio al reducir la producción de PGs. La melatonina previene la expresión COX 2 e inhibe la liberación de AA en las glándulas pineales, actuando como endógeno negativo regulador de la proteína cPLA2 y expresión de ARNm (1, 15, 22).

2.6.1 Melatonina e inflamación

La respuesta inflamatoria comienza con un factor que activa y recluta leucocitos al tejido inflamado mediante el reclutamiento de diferentes mediadores moleculares: la cPLA2, que escinde los fosfolípidos de la membrana y libera AA unido a la membrana. El AA luego es procesado por COX y LOX para producir mediadores inflamatorios como PGs y leucotrienos, respectivamente (15, 22).

La melatonina previene o reduce la activación derivada de la inflamación de PLA2, LOX y COX; a través de mecanismos no oxidativos, en donde participan los receptores MT1/MT2 o ROR/RZR; por lo tanto, muchas acciones diferentes de la melatonina, incluida la estimulación del receptor o la eliminación de radicales, parecen cooperar para lograr el mismo objetivo final, es decir, interferir con la cascada inflamatoria (1, 15, 22).

Además, la melatonina activa PLA2 y 5-LOX como consecuencia de su unión a la calmodulina, lo que conduce a la movilización del AA de los fosfolípidos. El AA activa la 5-LOX y desencadena la producción de ácidos hidroxieicosatetraenoicos endógenos (HETE). Curiosamente, la regulación a la baja de 5-LOX y PLA2 requiere la participación de los receptores RZR (o MT1/MT2). En cambio, su activación requiere que la melatonina se una a la calmodulina (15, 23) [Fig. 9].

La activación de la actividad de 5-LOX y PLA2 por la melatonina es un fenómeno transitorio y se extingue en 2 a 3 h, debido a la regulación a la baja de 5-LOX o PLA2. Estos efectos apoyan a que la melatonina favorece las primeras fases de la inflamación; de hecho, la LOX induce la producción de leucotrieno B, que promueve la diapédesis por permeabilización de los vasos y actúa como quimioatrayente (15).

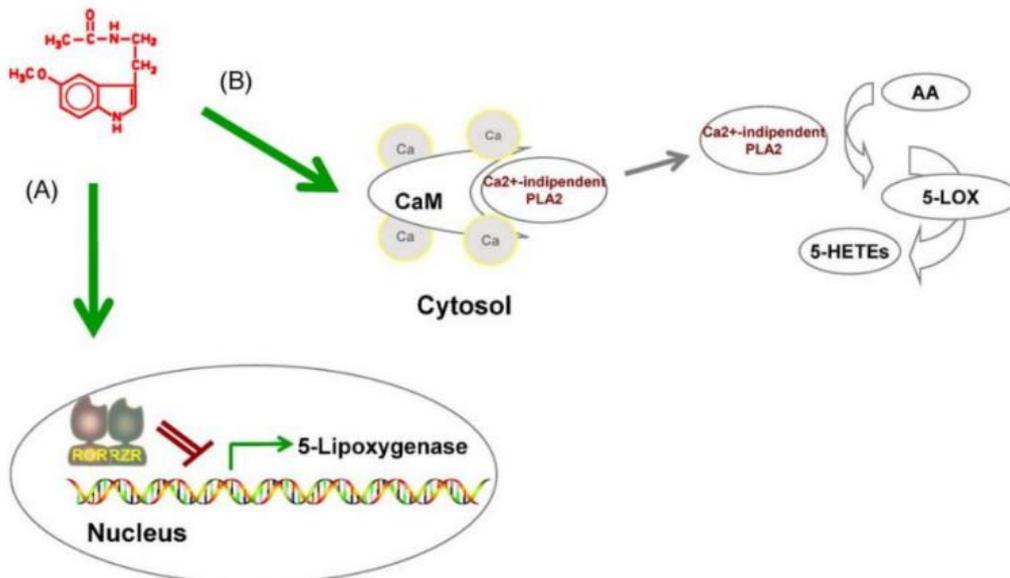


Fig. 9 Efectos de la melatonina sobre la lipooxigenasa (15)

Además, la melatonina inhibe la producción de oxidantes reactivos como la enzima óxido nítrico en sintasa (NOS), que cataliza la formación de tejidos inflamados por NO, el NO liberado después de la estimulación con citoquinas contribuye al desarrollo de daño en microvasos e hiporreactividad vascular. Por lo tanto, la regulación a la baja de NOS relacionada con la melatonina podría contribuir a la prevención de la inflamación. También, la melatonina inhibe la expresión de iNOS a través de la regulación a la baja de NF-kB, por un lado, pero también puede activar NF-kB, regulando así la expresión de moléculas de adhesión en los leucocitos circulantes. La melatonina reduce los contenidos de NO y PGE2 como consecuencia de una regulación a la baja en la expresión de iNOS y COX-2 (1, 15, 22).

La melatonina posee una extraordinaria versatilidad para reducir el estrés oxidativo y la inflamación [Fig. 10]. En conjunto, estas características hacen de la melatonina una herramienta terapéutica potencial para mejorar la salud humana. Los agentes antiinflamatorios de uso común distinguen entre inflamación fisiológica y patológica; el uso indiscriminado de agentes antiinflamatorios puede conducir a una desregulación de la respuesta inflamatoria, con el riesgo de no combatir patógenos o lesiones. Las funciones diferenciales pro y antiinflamatorias de la melatonina podrían promover, regular y contrarrestar la inflamación simultáneamente. De hecho, la melatonina, como molécula antiinflamatoria, podría reducir las lesiones tisulares oxidativas por sus propiedades antioxidantes e inhibir selectivamente las fases tardías/crónicas de la respuesta inflamatoria. Además, la melatonina podría actuar en las primeras fases de la inflamación al estimular mediadores proinflamatorios como el AA y el 5-HETE a través de la activación de PLA2 y 5-LOX (15).

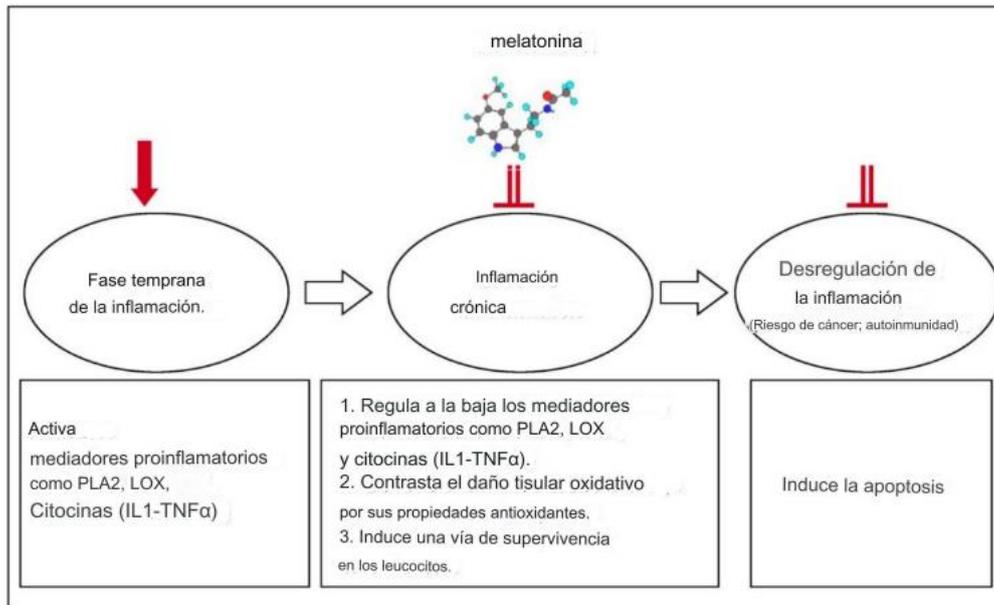


Fig. 10 Efectos de la melatonina en la inflamación (15)

La melatonina tiene varios efectos antiinflamatorios adicionales, que probablemente estén relacionados con una interacción directa con sitios de unión específicos ubicados en linfocitos y macrófagos. El factor nuclear kappa B (NF κ B) juega un papel central en el sistema inmunitario y puede activarse en cuestión de minutos por una variedad de estímulos, incluido el TNF- α , IL-1, factores de crecimiento, LPS y radicales libres. La melatonina inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias en general, y de NF κ B en particular (15, 22).

2.7 EFECTO DE LA MELATONINA EXÓGENA SOBRE LA INFLAMACIÓN

El uso potencial de la melatonina como agente farmacéutico requiere dosis que excedan los niveles plasmáticos nocturnos para ejercer efectos. En concentraciones suprafisiológicas el principal mecanismo de la melatonina es la inhibición de la producción de oxidantes reactivos, como el NO y la nitrotirosina (NT), reducir la activación de NF- κ β , la expresión de COX- 2 y PGs, y reclutamiento de células polimorfonucleares en el sitio de la lesión. Además, la melatonina reduce la infiltración de neutrófilos y neutraliza la producción exacerbada de mediadores inflamatorios como el NTF- α y varias IL-1 β e IL-6 que designan a la melatonina como un potencial modulador farmacológico exógeno de la respuesta inflamatoria (15, 27).

Así que la melatonina podría promover la inflamación aguda reclutando leucocitos mediante un efecto prooxidante indirecto que consiste en activar 5-LOX y promover productos inflamatorios, y prolongar la vida útil de los leucocitos reclutados; también puede prevenir la inflamación crónica por su capacidad antioxidante. Esto incluye una reducción del daño oxidativo en el tejido lesionado, así como la inhibición de

mediadores proinflamatorios; romper el círculo vicioso de oxidación/ reclutamiento de leucocitos y promover la apoptosis de leucocitos (15).

2.7.1 Efectos secundarios

La administración de melatonina a humanos en concentraciones fisiológicas y farmacológicas es esencialmente no tóxica; puede sintetizarse fácilmente en forma farmacológicamente pura o extraerse de fuentes naturales. El momento de la administración de la melatonina parece ser importante porque si la melatonina se toma temprano durante el día induce somnolencia, lo que retrasa la adaptación a la hora local. Otros efectos secundarios son raros. Parece que los pacientes con epilepsia y los que toman Warfarina pueden tener efectos adversos por la administración de melatonina (15, 21, 22).

Los efectos reportados cuando la melatonina se administra de manera diaria en dosis que oscilan entre 0,15 mg y 12 mg son: somnolencia diurna (1,66 %), dolor de cabeza (0,74 %), mareos (0,74 %) e hipotermia (0,62 %). Están informados muy pocos eventos adversos considerados graves o de importancia clínica. Estos incluyen: agitación, fatiga, cambios de humor, pesadillas, irritación de la piel y palpitaciones. La mayoría de los efectos adversos se resuelven espontáneamente en unos pocos días sin ajuste en la melatonina o inmediatamente después de la suspensión del tratamiento. La melatonina se considera segura y bien tolerada (32, 33, 34).

2.7.2 Interacción con otros medicamentos

Se sugirió un mecanismo de retroalimentación entre los opioides endógenos y la melatonina porque la naloxona disminuye los efectos antinociceptivos de la melatonina (22).

2.8 ANTECEDENTES DEL USO DE MALATONINA EN EL ÁREA DENTAL

Recientemente, la investigación y aplicaciones de la melatonina en los tejidos duros, huesos y dientes, han recibido gran atención. La melatonina se ha investigado en relación con la remodelación ósea, la osteoporosis, la osteointegración de implantes dentales, la formación de dentina, cáncer oral, lesiones precancerosas, pulpitis y posterior a la extracción dental (1, 15, 25, 31, 35).

La melatonina es secretada por la saliva en la cavidad oral, donde puede proteger la mucosa y los tejidos gingivales del daño radical (36). Además, esta hormona inhibe la diferenciación de osteoclastos y activa mediadores inflamatorios, lo que podría reducir las complicaciones posoperatorias de la extracción quirúrgica de terceros molares mandibulares retenidos. Aunque muchos estudios han investigado los efectos de la administración sistémica de melatonina en el campo dental, solo 2 estudios se han realizado acerca de la aplicación local de melatonina (Cobo Vázquez 2014 en Madrid y Shaimaa Mohsen 2023 en Egipto) (1, 27). Por lo cual, la evidencia

del uso de manera local de la melatonina es insuficiente y se requiere más investigación (25).

2.9 HIDROXIETILCELULOSA (HEC)

Es un éter de celulosa no iónico soluble en agua, que se fabrica a partir de celulosa natural como materia prima. Presenta buena hidrofiliidad, biocompatibilidad y biodegradabilidad. Los grupos-OH reactivos en las cadenas de HEC los hacen susceptible de modificarse para obtener nuevos materiales con propiedades mejoradas, debido a esto es adecuado para aplicaciones biomédicas como apósito para heridas (37, 38, 39).

La HEC se utiliza con frecuencia como estabilizador , espesante, recubrimiento, en productos farmacéuticos y cosméticos debido a su biocompatibilidad y no inmunogenicidad. La **ingeniería de tejidos** es su aplicación más reciente, en la que se pueden aplicar como agentes de relleno de espacios, como vehículos de transporte de sustancias bioactivas o como estructuras tridimensionales que organizan células y presentan estímulos para asegurar el desarrollo de un tejido requerido. Es un hidrogel semisólido, característica muy útil para la administración prolongada de fármacos y aplicaciones de dosificación efectiva en el ámbito biomédico, como las vías bucal, ocular, rectal, vaginal, nasal y sublingual (37, 39, 40, 41).

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La aplicación de la melatonina de manera local después de realizar una extracción de terceros molares mandibulares retenidos ayuda a disminuir la inflamación?

4. JUSTIFICACIÓN

La extracción de terceros molares retenidos es una intervención quirúrgica común en la odontología. A pesar de los avances en la técnica quirúrgica y el manejo del dolor, la inflamación sigue siendo un problema común en los pacientes que se someten a esta cirugía.

La melatonina es una hormona producida por la glándula pineal que regula el ritmo circadiano del sueño y vigilia en los seres humanos. Además, la melatonina tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y analgésicas que pueden ser beneficiosas para reducir la inflamación postoperatoria. Por lo tanto, creemos que este estudio es importante porque puede proporcionar una alternativa segura y efectiva para el manejo de la inflamación postoperatoria de terceros molares mandibulares retenidos y así contar con una opción adicional a las que se tienen en el mercado.

5. HIPÓTESIS

Nula: la melatonina aplicada de manera local después de realizar una extracción de un tercer molar mandibular retenido no ayuda a disminuir la inflamación posoperatoria.

Alterna: la melatonina aplicada de manera local después de realizar una extracción de un tercer molar mandibular ayuda a disminuir la inflamación posoperatoria.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la melatonina aplicada de manera local en el alvéolo sobre la inflamación posoperatoria después de la extracción del tercer molar mandibular retenido.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar la disolución de la melatonina en un vehículo para colocar en el alvéolo.
- Reunir el tamaño de la muestra de acuerdo con los criterios de inclusión.
- Determinar el efecto antiinflamatorio de la melatonina mediante la evaluación del grado de tumefacción mediante los puntos antropométricos: tragus, gonion, pogonion; y de la comisura labial y canto externo.
- Comparar estadísticamente las mediciones antropométricas de los grupos de investigación.

7. PACIENTES Y MÉTODOS

7.1 LUGAR DE REALIZACIÓN

El estudio se realizó en la clínica 10 de cirugía de la Facultad de Estomatología de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

La preparación del gel de hidroxietilcelulosa al 2% y gel de hidroxietilcelulosa al 2% con 3 mg de melatonina se realizó en el laboratorio de Ciencias Básicas de la Facultad de Estomatología de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

7.2 DISEÑO DE ESTUDIO

Ensayo clínico controlado y aleatorizado con diseño prospectivo y doble ciego.

7.3 TAMAÑO DE MUESTRA

El método de selección de la muestra fue por conveniencia, siendo calculado en base al Teorema de Bayes que indica que el número mínimo necesario para encontrar diferencias significativas entre 2 grupos es de 30 sujetos por grupo de estudio.

7.4 GRUPOS

Se dividió la muestra en dos grupos mediante aleatorización por el software Open Epi. Contando con 2 grupos de estudio de 30 pacientes cada uno. Al cuál denominamos Grupo A- Experimental y grupo B- Control.

<https://www.openepi.com/Random/Random.htm>

7.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.5.1 Criterios de inclusión

- Sano
- Menores de 27 años
- Que presenten un tercer molar mandibular retenido (Clase II o III posición B o C basado en la clasificación de Pell y Gregory y dirección mesioangular u horizontal según la clasificación de Winter)

7.5.2 Criterios de no inclusión

- Que presente alguna enfermedad
- Mayor de 27 años
- Que presente alergia a la melatonina
- Que el tercer molar mandibular retenido esté asociado a una patología o infección.
- Consumo de tabaco en los últimos 6 meses

7.5.3 Criterios de eliminación

- Gestantes
- Lactantes
- Exceder de 30 minutos en el tiempo de intervención
- No acudir a las citas de control posoperatorio
- Consumidores de drogas de abuso.

7.6 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

7.6.1 Independientes

Variable	Clasificación	Definición conceptual	Definición operacional	Escala
Sexo	Nominal dicotómica	Condición fenotípica que clasifica a los individuos en masculinos y femeninos.	Se determina a través de la entrevista.	Femenino/ Masculino

<i>Edad</i>	Nominal	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia.	Número de años cumplidos, según fecha de nacimiento.	Años
<i>Tiempo de la cirugía</i>	Cuantitativa continua	Es el tiempo para realizar un procedimiento el equipo quirúrgico que requiere una secuencia ya definida de acciones, aplicando normativa terapéutica en el uso previo y posterior de instrumental, así como en el manejo del paciente que se someterá al acto quirúrgico, con el fin de lograr resultados óptimos una vez concluido el proceso.	Se determina desde que preparamos el campo quirúrgico (asepsia y antisepsia) y se termina cuando colocamos la gasa estéril en la boca del paciente.	Minutos

7.6.2 Dependientes

Variable	Clasificación	Definición conceptual	Definición operacional	Escala
Inflamación (mm)	<i>Cuantitativa continua</i>	Es un proceso en el que nuestras células inmunitarias atacan a las bacterias o los virus invasores, eliminan la destrucción de tejidos que causan, e inician el proceso de reparación. Fuera del cuerpo, la inflamación puede provocar enrojecimiento, hinchazón, calor y dolor.	Se determina midiendo 4 distancias desde los siguientes puntos antropométricos: <ol style="list-style-type: none"> 1. Canto externo hasta el gonion. 2. Tragus hasta la comisura labial. 3. Tragus hasta el pogonio n. 4. Gonion hasta la comisura labial. 	Milímetros

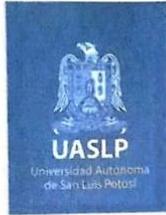
7.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue sometido a evaluación por el Comité de Ética e Investigación de la Facultad de Estomatología de la UASLP y aprobado con la clave: **24-CEI-001-20190213**. Este trabajo de tesis se realizó en la clínica 10 de cirugía y en el Laboratorio de Ciencias Básicas de la Facultad de Estomatología, en 60 pacientes por lo que la Investigación es de riesgo mayor que el mínimo. Se llevó a cabo mediante la aplicación de acuerdo a la **Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012**, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos en su numeral 10.6, 10.7 y 10.8. Y NOM-004-SSA3-2012 en su expediente clínico en su numeral 4.2; **Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares**, para brindarle protección a los datos personales de los pacientes y confidencialidad; **Declaración de Helsinki de la AMM**, norma internacional de aplicación a los procedimientos clínicos y de laboratorio; **Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud**, Título segundo. Capítulo I. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. Artículo 17, fracción II. Artículo 20 y 22. Título Quinto, Capítulo Único. Investigación para la Salud. Artículo 100, fracción IV, Artículo 102 y 103, que regula la investigación para la salud en los sectores público, social y privado, **Registro COFEPRIS** de la melatonina 3 mg 1020; **Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002**, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo, para disponer correctamente de los residuos biológicos infecciosos y ambientales; y la **Norma Oficial Mexicana NOM-013-SSA2-2015** que regula las medidas de bioseguridad en el área odontológica.

Este trabajo de tesis se realizó con financiamiento propio y de la Facultad de Estomatología de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Actualmente no existen conflictos de intereses con el fármaco ni con la casa comercial utilizado en el estudio.

7.7.1 Comité de bioética



San Luis Potosí, S.L.P. 4 de mayo de 2023

María de Guadalupe Bravo Rocha
Licenciatura Médico Estomatólogo
Facultad de Estomatología, UASLP
PRESENTE

Por este conducto me dirijo a Usted en referencia a su trabajo de investigación *titulado "Efecto de la aplicación local de melatonina después de extracción de un tercer molar retenido"* Asignado con la clave: **CEI-FE-035-023**.

Dicho trabajo fue evaluado en los **aspectos del marco ético-legal y bioseguridad** por los miembros del H. Comité de Ética en Investigación: Dra. Yolanda Hernández Molinar, M en C. Ana María González Amaro, Dra. Norma Verónica Zavala Alonso, Dra. Claudia Edith Dávila Pérez, Dra. Rita Elizabeth Martínez Martínez, Dr. José Arturo Garrocho Rangel, Dr. Alan Martínez Zumarán y Dr. Víctor Mario Fierro Serna. De dicha evaluación y de forma colegiada, el Comité ha dictaminado que su protocolo de investigación es **APROBADO POR UNANIMIDAD** pudiendo llevarlo a cabo en los tiempos que Usted ha considerado necesarios para la ejecución del mismo.

El Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Estomatología se rige con la clave **CONBIOÉTICA-24-CEI-001-20190213** de acuerdo con las directrices nacionales para la integración y funcionamiento de los Comités de Ética e Investigación emitidas por la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOÉTICA).

Le solicitamos nos haga llegar los informes correspondientes del avance de su proyecto de investigación, así como un informe final para nuestro archivo, recordándole además que este proyecto podrá ser monitoreado por este Comité.

ATENTAMENTE


DRA. RITA ELIZABETH MARTÍNEZ MARTÍNEZ
PRESIDENTE DEL H. COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA, UASLP

www.uaslp.mx

Av. Dr. Manuel Nava 2
Zona Universitaria • CP 78290
San Luis Potosí, S.L.P., México
tel. +52 (444) 826 2300
ext. 5116 a 5120
(444) 813 9743, 834 2522, 23 y 25
www.estomatologia.uaslp.mx
estomatologia@uaslp

Fig. 11 Carta de aceptación del Comité de Ética en Investigación

7.7.2 Consentimiento



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



Con fundamento en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, título segundo, capítulo I. La salud de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Artículo 17, fracción II, artículo 20 y 22. Título quinto capítulo único. Investigación para la salud. Artículo 100 fracción IV, artículo 102 y 103 NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos en su numeral 10.6, 10.7 y 10.8 NOM-004-SSA3-2012 del expediente único en su número 4.2

Por medio de este documento le hago la invitación a participar en nuestro estudio de investigación titulado: **"EFECTO DE LA APLICACIÓN DE MELATONINA DESPUÉS DE LA EXTRACCIÓN DE UN TERCER MOLAR MANDIBULAR RETENIDO"**, que se llevará a cabo en la Facultad de Estomatología de la UASLP.

El objetivo de este estudio es por medio de la aplicación de la melatonina en el alveolo postextracción se pueda disminuir el dolor e inflamación posoperatoria. Se contará con dos grupos de estudio, uno al que se le aplicará melatonina y otro control. Por lo que usted podrá pertenecer de manera aleatoria a uno de ellos, pero independientemente se le tratará de la misma manera. Usted fue seleccionado para participar en este estudio, debido a que cuenta con todas las características deseadas.

A pesar de un estudio de investigación, sabemos que las eliminaciones de las muelas del juicio tienen riesgos los cuales podrían ser reacciones alérgicas al anestésico, sangrado durante y posterior al procedimiento, adormecimiento del labio o lengua posterior al procedimiento, dolor, inflamación, infección, dificultad para abrir la boca, lesión a dientes vecinos. Pero también tienen beneficios como evitar infecciones causadas por la retención de alimentos en las muelas del juicio, eliminar o prevenir la presencia de caries, eliminar la posibilidad de tumores o quistes relacionados a estos dientes. Además de los posibles efectos adversos del uso de la melatonina como son: somnolencia diurna, dolor de cabeza, mareos, hipotermia, agitación, fatiga, cambios de humor, pesadillas, irritación de la piel y palpitaciones. La mayoría de los efectos adversos se resuelven espontáneamente en unos pocos días sin ajuste en la melatonina o inmediatamente después de la suspensión del tratamiento. En general, la melatonina se considera segura y bien tolerada por el organismo.

Este estudio se realiza sin fines de lucro tanto para el investigador como para el paciente.

Fig. 12 Consentimiento informado (Frente)

Yo, _____ en pleno uso de mis facultades mentales, acepto participar voluntariamente en este proyecto de investigación. Por este medio otorgo mi consentimiento al personal médico para la realización de los procedimientos necesarios para la eliminación de las muelas de juicio.

Es de mi consentimiento que seré libre de retirarme de este presente estudio en el momento que yo lo desee.

Al firmar esta carta doy fe de que han sido contestadas todas mis dudas con relación al procedimiento médico y quirúrgico programados a mi entera satisfacción, comprendiendo los riesgos y complicaciones que estos implican.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del testigo 1

Nombre y firma del testigo 2

PME María de Guadalupe Bravo Rocha

Fig. 13 Consentimiento informado (Reverso)

8. PLAN DE TRABAJO

A continuación, se presentan las fases en que se dividieron los procedimientos experimentales de esta investigación.

8.1 FASE I: SÍNTESIS DEL GEL DE HIDROXIETILCELULOSA + MELATONINA

La fase I se realizó en el laboratorio de Ciencias Básicas de la Facultad de Estomatología de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí con el asesoramiento de la Dra. Diana María Escobar García. Para la elaboración del gel se utilizó la técnica de disolución de la HEC de la empresa Sigma Aldrich con el número de catalogo (No. CAS) 9004-62-0 y la melatonina obtenida de la misma empresa con No. CAS 73-31-4 [Fig. 14 y 15].

Sigma-Aldrich		www.sigmaaldrich.com
FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD		
		Versión 6.3 Fecha de revisión 09/16/2021 Fecha de impresión 10/10/2023
SECCIÓN 1. Identificación de la sustancia o la mezcla y de la sociedad o la empresa		
1.1 Identificadores del producto		
Nombre del producto	: 2-Hydroxyethyl cellulose	
Referencia	: 308633	
Marca	: Aldrich	
No. CAS	: 9004-62-0	
1.2 Usos pertinentes identificados de la sustancia o de la mezcla y usos desaconejados		
Usos identificados	: Reactivos para laboratorio, Síntesis de sustancias	

Fig. 14 Ficha de datos de la hidroxietilcelulosa

Sigma-Aldrich		www.sigmaaldrich.com
FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD		
		Versión 6.3 Fecha de revisión 08/03/2023 Fecha de impresión 10/10/2023
SECCIÓN 1. Identificación de la sustancia o la mezcla y de la sociedad o la empresa		
1.1 Identificadores del producto		
Nombre del producto	: Melatonin	
Referencia	: M5250	
Marca	: Sigma	
No. CAS	: 73-31-4	
1.2 Usos pertinentes identificados de la sustancia o de la mezcla y usos desaconejados		
Usos identificados	: Reactivos para laboratorio, Síntesis de sustancias	

Fig. 15 Ficha de datos de la melatonina

El gel se preparó con HEC al 2% en agua inyectable (AI) de esta manera para 150 g de gel se utilizó 147 mL de H₂O inyectable y 3 g de hidroxietilcelulosa); pesada en la balanza analítica VOYAGER PRO [Fig. 16].

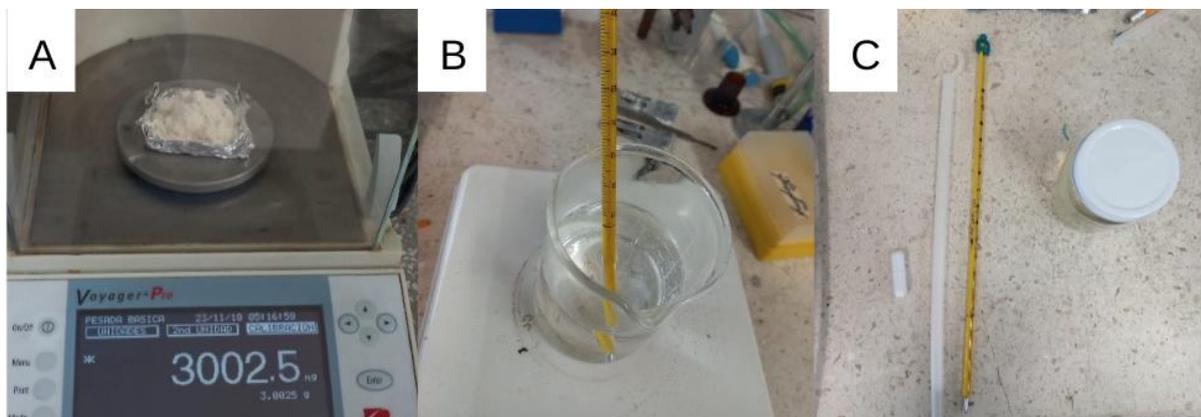


Fig. 16 **Material e instrumental para la realización del gel de hidroxietilcelulosa.** A- Hidroxietilcelulosa pesada en la balanza. B. 147 mL de H₂O inyectable. C. Instrumental: frasco de vidrio, termómetro y barra de agitación.

8.1.1 Elaboración del gel de hidroxietilcelulosa

1. Calentar AI (147 mL) en un vaso de precipitado en un baño a 60° C.
2. Pasar el vaso de precipitado con una barra de agitación a un agitador magnético con calentamiento, se ajustó las revoluciones de agitación a 100 rpm y la temperatura a 60 °C. Se colocó la HEC (3 g) en AI agitando por 3 minutos.
3. Se dejó la mezcla en reacción 10 minutos a temperatura fija de 60° C y se realizaron ciclos de agitaciones a 100 rpm por 30 segundos con intervalos de 2 minutos y 30 segundos.
4. Pasados los 10 minutos se apagó el baño y se continuó la agitación a las mismas rpm hasta que alcanzó la temperatura ambiente.
5. Retiramos la barra de agitación magnética y dejamos reposar en un frasco de vidrio con tapado hermético hasta el día siguiente [Fig. 17].

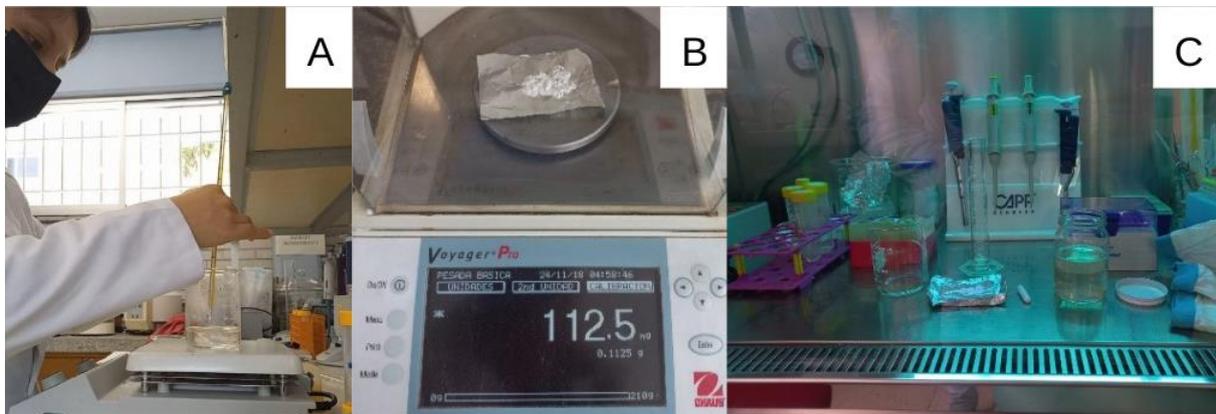


Fig. 17 Elaboración del gel de hidroxietilcelulosa + melatonina. A- Elaboración del gel en agitador. B- Melatonina pesada en balanza. C- Esterilización de melatonina y gel de hidroxietilcelulosa.

8.1.2 Elaboración y esterilización del gel de hidroxietilcelulosa + melatonina

1. Se preparó el gel de HEC con melatonina a una concentración de 1.5 mg/mL.
2. La melatonina se esterilizó bajo luz UV en dos ciclos de 15 min.
3. Se mezcló la melatonina con el gel de hidroxietilcelulosa con ayuda de una barra magnética y nuevamente se esterilizó bajo luz UV como se describió anteriormente [Fig. 17].

8.1.3 Empaquetamiento del medicamento

El gel de HEC al 2%, junto con el gel de HEC al 2% con melatonina se empaqueta en jeringas estériles de 3 ml siguiendo un procesamiento aséptico: dentro de una campana de flujo laminar. Se abren las jeringas estériles y con guantes estériles se hace la manipulación de las mismas para obtener 2 mL de cada mezcla. Se dividen las jeringas de acuerdo con su contenido en bolsas– Grupo A – gel de HEC al 2% con melatonina y Grupo B- gel de HEC al 2%; y se guardaron en una hielera a 4° C hasta su uso [Fig. 18].

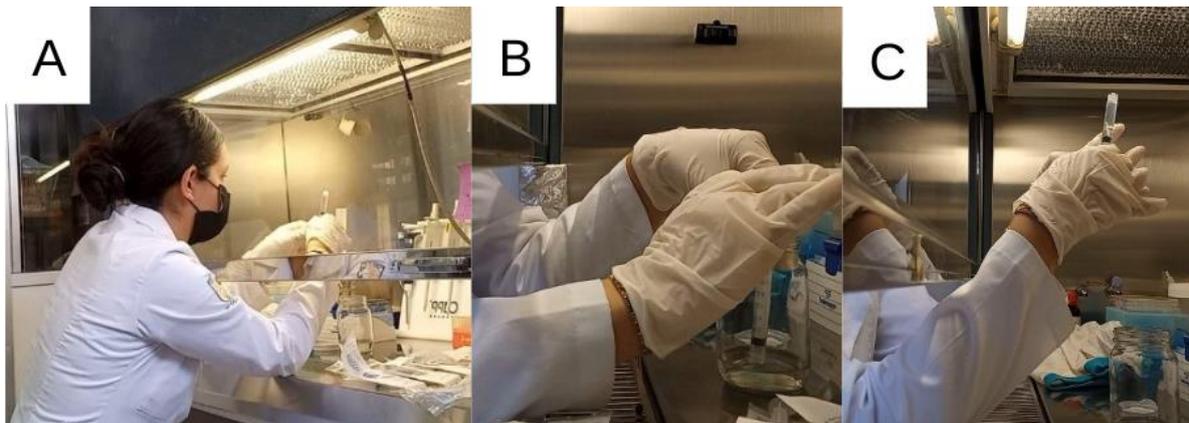


Fig. 18 **Empaquetamiento del medicamento.** A- Campana de flujo laminar. B- Extracción del medicamento. C- 2 mL de gel de hidroxietilcelulosa + melatonina en jeringas de 3 mL.

8.1.4 Almacenamiento

Se realizó en el laboratorio de Ciencias Básicas de la Facultad de Estomatología de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, a una temperatura de 4° C hasta su uso [Fig. 19].

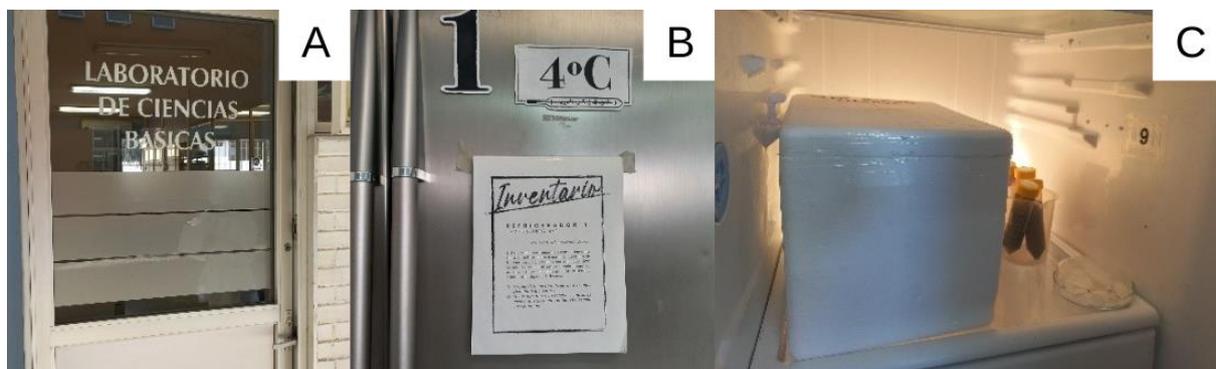


Fig. 19 **Almacenamiento.** A- Entrada principal al laboratorio de Ciencias Básicas. B- Conservador con temperatura de 4° C donde se almacenaba. C. Espacio dentro del refrigerador.

8.2 FASE II: EXPERIMENTAL EN VIVO

Esta fase se realizó en la clínica 10 de cirugía de la Facultad de Estomatología contando con el apoyo del residente de 4° año de la Especialidad de Cirugía Maxilofacial Kevin Orlando Rincón Cárdenas para su realización y los CMF Miguel Ángel Noyola Frías, Oscar Arturo Benítez Cárdenas, Víctor Mario Fierro Serna y Elhí Manuel Torres Hernández. En un periodo comprendido del 09 de agosto del 2023 al 28 de septiembre del mismo año.

8.2.1 Elección de candidatos

Se colocaron carteles con la información para ser candidatos para ingresar al protocolo de investigación en las instalaciones de la Facultad de Estomatología. Los pacientes acudían a valoración previa donde se les proporciona la información necesaria del objetivo de la investigación y se evaluaba clínica y radiográficamente la condición del tercer molar y si cumplían con los criterios de inclusión se agendaba su cirugía [Fig. 20].

¿TE INTERESA EXTRAER TUS MUELAS DEL JUICIO?

Si tienes entre 18-27 años, sexo indistinto, no fumas o dejaste de hacerlo hace 6 meses y quieres participar en un proyecto de investigación

Acude a la Facultad de Estomatología UASLP y si eres candidato se te realizan con el 50% de descuento

Requisito: radiografía panorámica para tu valoración en la clínica de cirugía

INFORMES
44-48-86-18-40
GUADALUPE BRAVO

HORARIO:
Lunes a viernes de 9 am - 12 pm y de 4-6 pm

FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA UASLP

Fig. 20 Cartel para elegir candidatos a ingresar a la investigación

8.2.2 Día 0

Este es el día donde se realizaba la cirugía de tercer molar inferior retenido. Por lo que acudía al Laboratorio de Ciencias Básicas de la Facultad de Estomatología donde se almacenaba el gel de HEC + melatonina a 4° C. Retiraba del conservador la hielera para extraer la jeringa con el contenido dependiendo del número del paciente a atender ese día. Y la almacenaba en otra hielera para el traslado a la clínica 10 de cirugía de la Facultad de Estomatología y conservación de la temperatura (25° C) hasta la colocación en el alveolo [Fig. 21].



Fig. 21 **Recolección del medicamento.** A- Ingreso al Laboratorio de Ciencias Básicas. B- Conservador donde se almacenaban las jeringas. C. Extracción de la jeringa.

En cuanto llegaba el paciente, lo primero que se realizaba era la historia clínica y la firma del consentimiento informado donde se resolvían sus dudas. Después, el paciente iba a pagar el tratamiento [Fig. 22].



Fig. 22 **Firma del consentimiento.** A- Firma del consentimiento informado por el paciente y los investigadores. B- Realización del pago correspondiente.

Una vez efectuado el pago, se daban los recibos correspondientes a la proveeduría y se comenzaba con las mediciones de los puntos antropométricos para conocer el grado de tumefacción. Se colocaban 3 puntos en cara: tragus, gonion y pogonion [Fig. 23]. Para realizar las mediciones antropométricas con una cinta milimétrica que se anotaban en la base de datos.

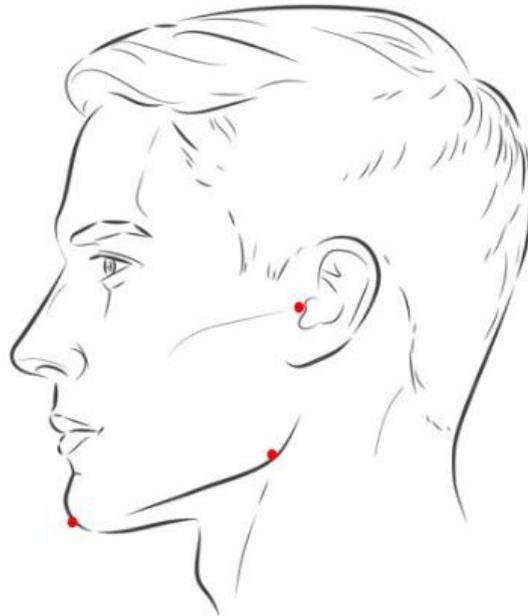


Fig. 23 Puntos antropométricos: tragus, gonion y pogonion.

La primera medición que se realizaba era desde el punto marcado en Tragus hasta el borde externo de la comisura labial [Fig. 24].

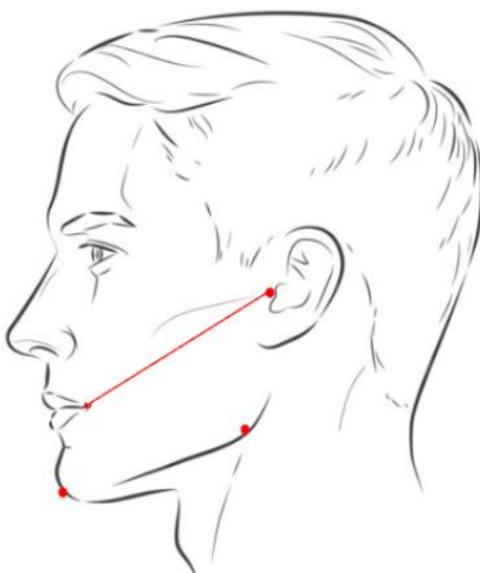


Fig. 24 Medición de tragus- comisura labial

La segunda medición se realizaba desde el punto marcado en Tragus hasta el Pogonion [Fig. 25].

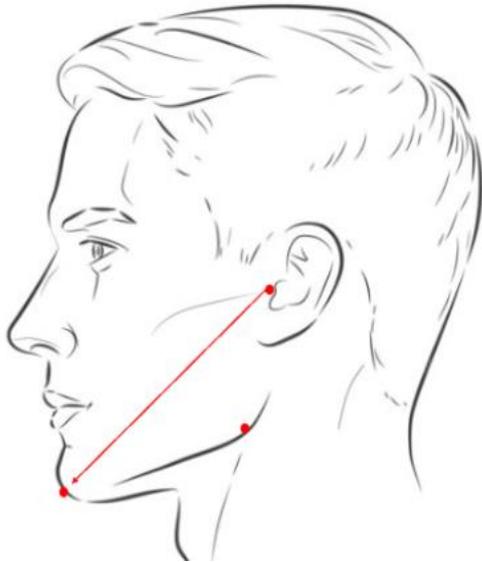


Fig. 25 Medición de Tragus a Pogonion.

La tercera medición va del punto marcado en Gonion hasta el ángulo externo del canto externo [Fig. 26].

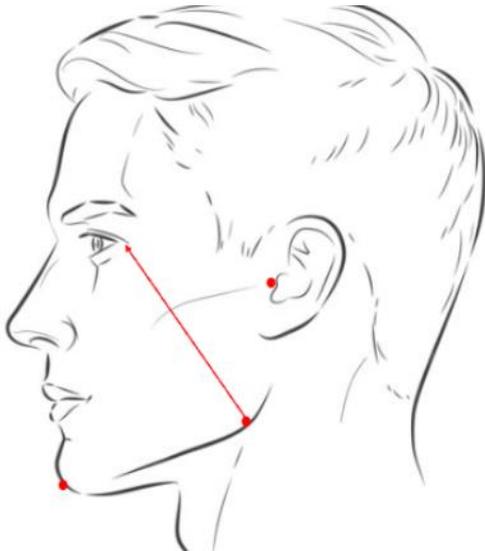


Fig. 26 Medición Gonion- Canto externo.

La última medición era la distancia entre el punto marcado en Gonion al borde externo de la comisura labial [Fig. 27].



Fig. 27 Medición de Gonion – comisura labial

Después de realizar las mediciones comenzamos con la preparación del campo operatorio para realizar la extracción del tercer molar mandibular retenido en condiciones estériles [Fig. 28].



Fig. 28 Campo operatorio. A. Instrumental quirúrgico. B. Antiséptico- Yodo.

Continuamos con la asepsia del paciente con Yodo y la anestesia del nervio dentario inferior con técnica troncular y bucal largo con lidocaína con epinefrina [Fig. 29].

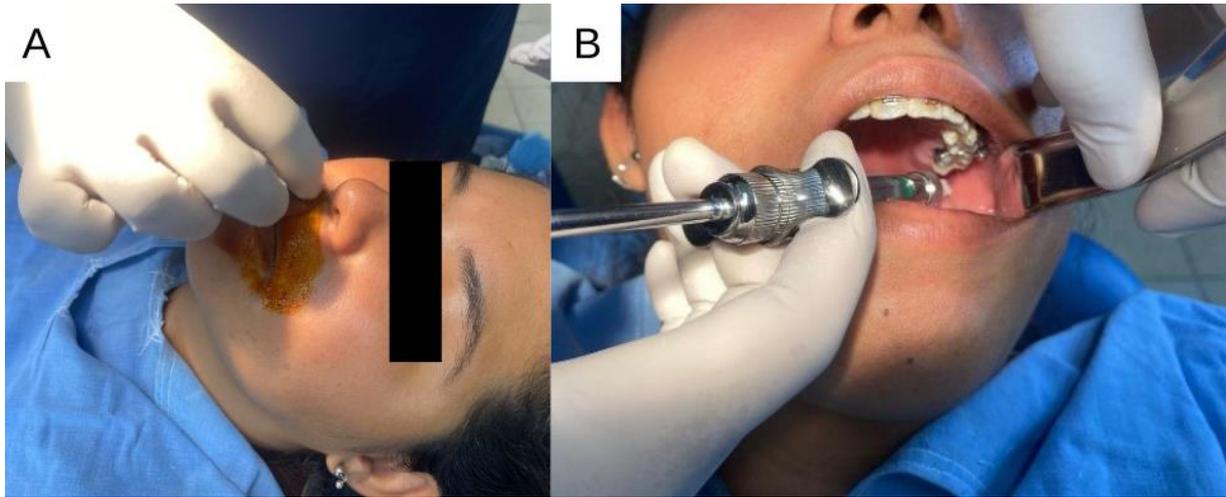


Fig. 29 Preparación del paciente. A- Asepsia del paciente. B- Técnica de anestesia en Nervio Dentario Inferior.

Posterior a la anestesia, se comprobaba que al paciente no le molestará y se comenzaba a realizar la incisión del colgajo de espesor total y se activaba el cronometro para medir desde este punto la duración de la cirugía. Una vez, que se tenía levantado el colgajo y al descubierto el tercer molar mandibular retenido se realizaba la osteotomía periférica requerida [Fig. 30].

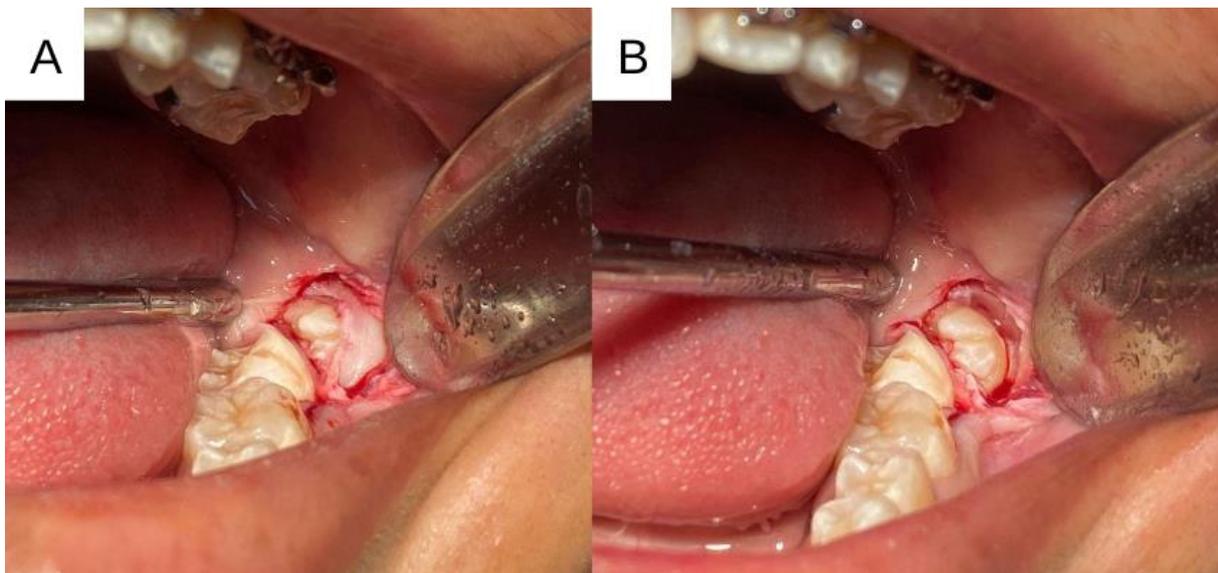


Fig. 30 Cirugía tercer molar mandibular retenido. A- Colgajo de espesor total. B- Osteotomía periférica.

Realizada la osteotomía, se comenzaba con la odontosección del tercer molar mandibular para que fuera más fácil su extracción del alveolo. Se avulsionaba la corona y posteriormente la raíz [Fig. 31].

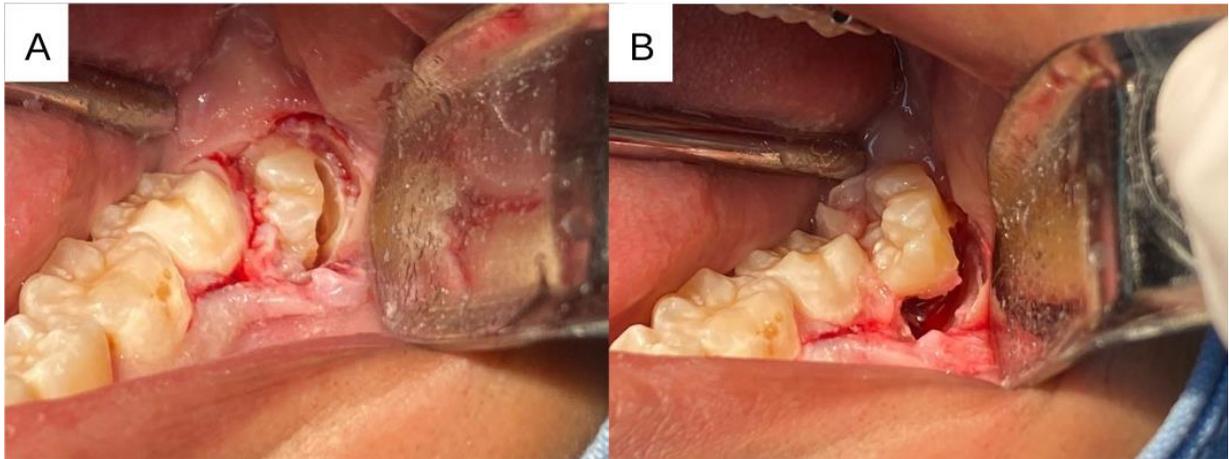


Fig. 31 Cirugía tercer molar mandibular retenido. A- Odontosección Corona- raíz del tercer molar. B- Avulsión de la corona del tercer molar.

Después de extraer completamente el tercer molar mandibular inferior se irrigaba profusamente con agua inyectable y se examinaba el alveolo [Fig. 32].

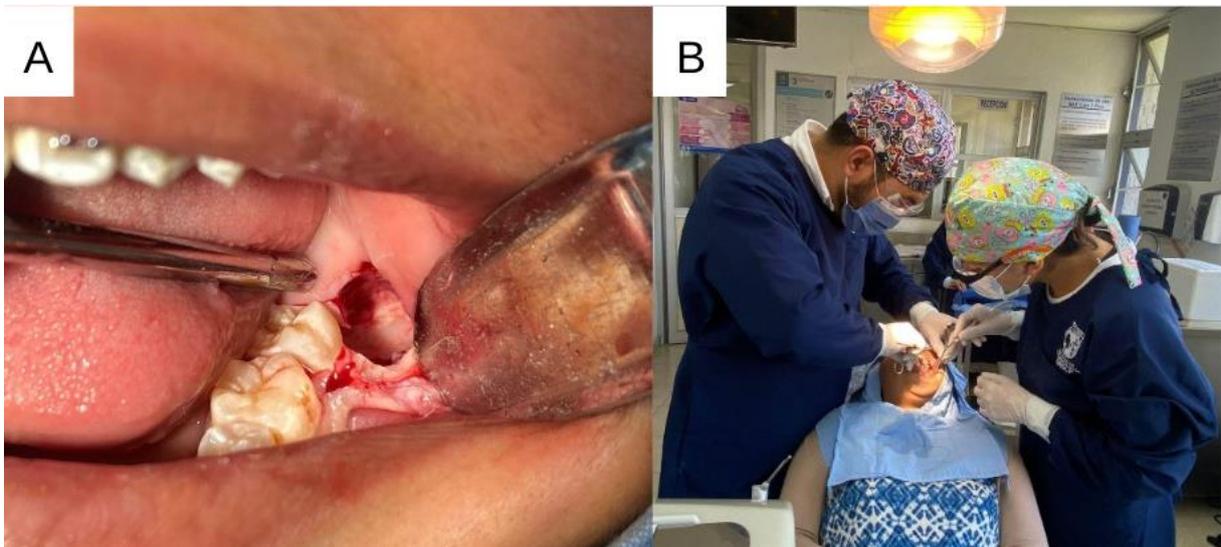


Fig. 32 Cirugía tercer molar mandibular retenido. A- Alveolo. B- Investigadores realizando cirugía de tercer molar mandibular retenido.

Se reposicionaba el colgajo, se suturaba con seda 4-0 y se procedía a la colocación de los 3 mg de melatonina diluida en 2 ml de gel de HEC (en grupo A) y 2 ml de gel de HEC (en grupo B). Este es el punto donde detenía el conteo del tiempo de la cirugía y se anotaba en la base de datos [Fig. 33].

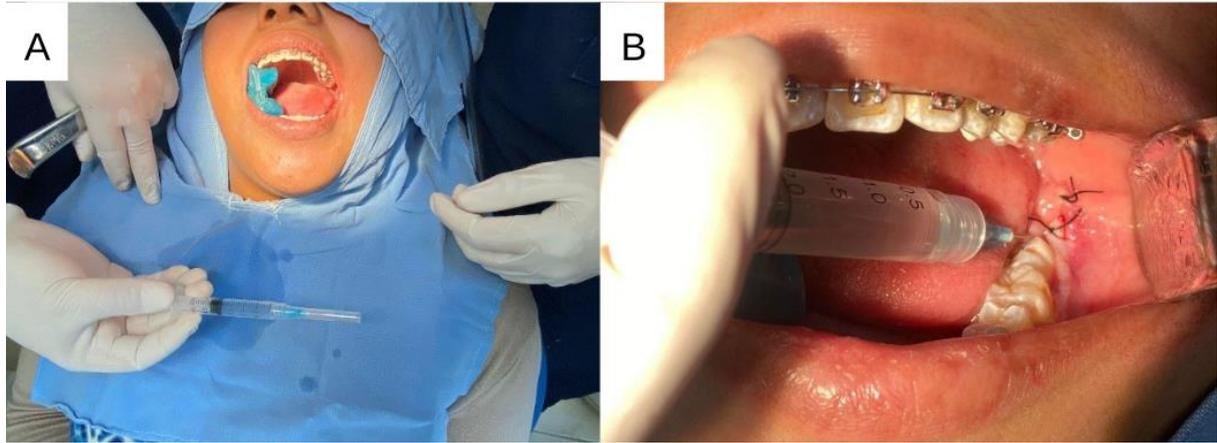


Fig. 33 Cirugía tercer mandibular retenido. A- Jeringa de 3 mL con el medicamento. B- Colocación del medicamento en alvéolo.

Se colocaba una gasa y se le pedía al paciente que cerrará su boca. Se retiraba el campo estéril y se le daban indicaciones al paciente, así como su receta con el medicamento a tomar: Amoxicilina 500 mg capsulas, una capsula cada 8 horas por 7 días; Ibuprofeno 600 mg capsulas, una capsula cada 6 horas por 5 días y enjuague de clorhexidina al 0.12%, un enjuague después de cada cepillado. Se le solicitaba mantener contacto y reportar cualquier efecto adverso que le pudiera ocurrir [Fig. 34].



Fig. 34 Investigadora dando indicaciones al paciente de manera oral y escrita.

8.2.3 Día 3

En este día se citaba al paciente y se realizaban las mediciones de los puntos antropométricos para conocer el grado de tumefacción. Se colocaban 3 puntos en cara: tragus, gonion y pogonion. Para realizar las mediciones antropométricas con una cinta milimétrica que se anotaban en la base de datos. De tragus- comisura labial; tragus – pogonion, gonion- canto externo y gonion- comisura labial. Y se preguntaba acerca de sus síntomas y si había algún efecto adverso.

8.2.4 Día 7

En el último día de citar al paciente se realizaban las mediciones de los puntos antropométricos para conocer el grado de tumefacción. Se colocaban 3 puntos en cara: tragus, gonion y pogonion. Para realizar las mediciones antropométricas con una cinta milimétrica que se anotaban en la base de datos. De tragus- comisura labial; tragus – pogonion, gonion- canto externo y gonion- comisura labial. Y se preguntaba acerca de sus síntomas y si había algún efecto adverso.

Posteriormente, se retiraban los puntos de sutura de seda 4-0 y se daba de alta al paciente. Manteniendo el contacto con él para reporte de algún evento adverso [Fig. 35].



Fig. 35 Retiro de puntos de sutura.

9. ESTANDARIZACIÓN

CONSISTENCIA INTRAOBSERVADOR

Se usó el coeficiente de correlación intraclase para determinar la concordancia de las mediciones de los puntos antropométricos de inflamación de la tesista con un Cirujano Maxilofacial experimentado.

10. ANALISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se reportan a través de frecuencias y porcentajes mientras que las variables cuantitativas se reportan en media \pm desviación estándar. La distribución de los datos se determinó con la prueba de Shapiro- Wilks. Se usó la prueba de ANOVA de medidas repetidas para determinar diferencias significativas entre grupos. Se determinó una diferencia significativa con una $p < 0.05$. Para la realización de todas las pruebas se usó el programa JASP Team (2023) de acceso libre de la Universidad de Ámsterdam versión 0.18.

11. RESULTADOS

El presente estudio tuvo una muestra de 30 pacientes por grupo de tratamiento, para un total de 60 en el estudio completo más 2 pacientes que se excluyeron de la investigación al no acudir a su cita de control del 3° día.

La media de edad del grupo Control fue de 22.4 años con una desviación estándar de 2.31 años. el grupo Control estuvo formado por 15 (50%) hombres y 15 (50%) mujeres [Fig. 36]. La media de edad del grupo Experimental fue de 22.9 años con una desviación estándar de 2.59 años. El grupo Experimental estuvo formado por 20 (66.66%) mujeres y 10 (33.34%) hombres [Fig. 37] [Tabla 1].

Edad				
	Grupo	n	Media	Desv. Est.
EDAD	Control	30	22.4	3.31
	Experimental	30	22.9	2.59

Tabla 1. Resultados de edad



Fig. 36 Gráfica de Grupo Control.

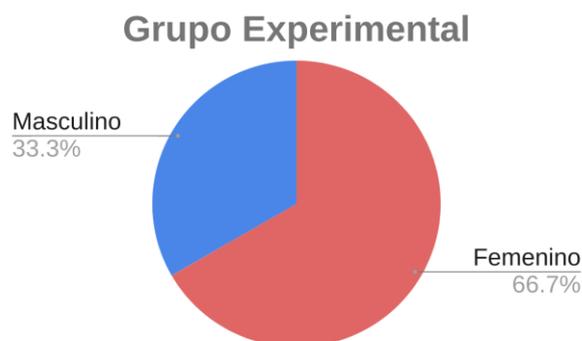


Fig. 37 Gráfica de Grupo Experimental.

El tiempo de la cirugía del grupo Control fue de una media de 10.97 minutos con una desviación estándar de 3.54 minutos. La media del tiempo de la cirugía del grupo Experimental fue de 11.23 minutos con una desviación estándar de 3.79 minutos. Al comparar los grupos se determinó una p 0.78 lo que indica que no hay diferencia significativa en este parámetro [Tabla 2].

Tiempo de la cirugía

	Grupo	n	Media	Desv. Est.	p
TIEMPO	Control	30	10.97	3.54	0.78
	Experimental	30	11.23	3.79	

Tabla 2. Resultados de tiempo de la cirugía.

Los siguientes datos evaluados son del grado de tumefacción de los pacientes de los grupos control y experimental en el día 0, 3 y 7. La distribución de datos se determinó con la prueba de Shapiro-Wilks.

La medida de **Tragus- comisura** (T-C) se reporta en milímetros. En el **día 0** la media de T-C en el grupo Control fue de 109.33 mm con una desviación estándar 6.12 mm y en el grupo Experimental la media fue de 108.5 mm con una desviación estándar de 6.84 mm. En el **día 3** en el grupo Control la media fue de 112.77 mm con una desviación estándar 6.35 mm y en el grupo Experimental fue de 111.17 mm con una desviación estándar de 6.25 mm. En el **día 7** en el grupo Control la media fue de 111.33 mm con una desviación estándar de 6.15 mm; en el grupo Experimental fue de 110.33 mm con una desviación estándar de 6.69 mm. Al comparar los grupos se determinó una p 0.63 lo que indica que no hay diferencia significativa en este parámetro [Tabla 3].

Descriptivos Tragus - Comisura

Días	Grupo	n	Media (mm)	Desv. Est. (mm)	p
Día 0	Control	30	109.33	6.12	0.63
	Experimental	30	108.50	6.84	
Día 3	Control	30	112.77	6.35	
	Experimental	30	111.17	6.25	
Día 7	Control	30	111.33	6.15	
	Experimental	30	110.33	6.69	

Tabla 3. Resultados de la medición de Tragus a Comisura.

La medida de **Tragus- pogonion** (T-P) se reporta en milímetros. En el **día 0** la media de T-P en el grupo Control fue de 148.07 mm con una desviación estándar 7.68 mm y en el grupo Experimental la media fue de 146 mm con una desviación estándar de 8.85 mm. En el **día 3** en el grupo Control la media fue de 152.20 mm con una desviación estándar 8.64 mm y en el grupo Experimental fue de 149.40 mm con una desviación estándar de 9.49 mm. En el **día 7** en el grupo Control la media fue de 149.57 mm con una desviación estándar de 7.78 mm y en el grupo Experimental fue de 147.83 mm con una desviación estándar de 9.16 mm. Al comparar los grupos se determinó una p 0.44 lo que indica que no hay diferencia significativa en este parámetro [Tabla 4].

Descriptivos Tragus - Pogonion

Días	Grupo	n	Media (mm)	Desv. Est. (mm)	p
Día 0	Control	30	148.07	7.68	0.44
	Experimental	30	146.00	8.85	
Día 3	Control	30	152.20	8.64	
	Experimental	30	149.40	9.49	
Día 7	Control	30	149.57	7.78	
	Experimental	30	147.83	9.16	

Tabla 4. Resultados de la medición de Tragus a Pogonion.

La medida de **Gonion- canto externo** (G-CE) se reporta en milímetros. En el **día 0** la media de G-CE en el grupo Control fue de 93 mm con una desviación estándar 7.611 mm y en el grupo Experimental la media fue de 93.17 mm con una desviación estándar de 5.157 mm. En el **día 3** en el grupo Control la media fue de 98.33 mm con una desviación estándar 8.580 mm y en el grupo Experimental fue de 95.40 mm con una desviación estándar de 5.630 mm. En el **día 7** en el grupo Control la media fue de 96.17 mm con una desviación estándar de 7.733 mm y en el grupo Experimental fue de 93.83 mm con una desviación estándar de 5.200 mm. Al comparar los grupos se determinó una p 0.301 lo que indica que no hay diferencia significativa en este parámetro [Tabla 5].

Descriptivos Gonion -Canto Externo

Días	Grupo	n	Media (mm)	Desv. Est. (mm)	p
Día 0	Control	30	93.00	7.611	0.301
	Experimental	30	93.17	5.167	
Día 3	Control	30	98.33	8.580	
	Experimental	30	95.40	5.630	
Día 7	Control	30	96.17	7.733	
	Experimental	30	93.83	5.200	

Tabla 5. Resultados de la medición de Gonion a Canto Externo.

La medida de **Gonion- comisura** (T-C) se reporta en milímetros. En el **día 0** la media de G-C en el grupo Control fue de 83 mm con una desviación estándar 4.47 mm y en el grupo Experimental la media fue de 83.67 mm con una desviación estándar de 6.01 mm. En el **día 3** en el grupo Control la media fue de 87.47 mm con una desviación estándar 4.67 mm y en el grupo Experimental fue de 88.07 mm con una desviación estándar de 6.41 mm. En el **día 7** en el grupo Control la media fue de 84.17 mm con una desviación estándar de 5.27 mm y en el grupo Experimental fue de 85.90 mm con una desviación estándar de 6.96 mm. Al comparar los grupos se determinó una p 0.49 lo que indica que no hay diferencia significativa en este parámetro [Tabla 6].

Descriptivos Gonion - Comisura

Días	Grupo	n	Media (mm)	Desv. Est. (mm)	p
Día 0	Control	30	83.00	4.47	0.49
	Experimental	30	83.67	6.01	
Día 3	Control	30	87.47	4.67	
	Experimental	30	88.07	6.41	
Día 7	Control	30	84.17	5.27	
	Experimental	30	85.90	6.96	

Tabla 6. Resultados de la medición de Gonion a Comisura.

Además, no se reportaron eventos adversos relacionados con la melatonina o hidroxietilcelulosa en ningún grupo de estudio.

12. DISCUSIÓN

La cirugía del tercer molar es el procedimiento más común realizado por cirujanos orales y maxilofaciales. La extracción quirúrgica de terceros molares mandibulares bajo anestesia local implica la manipulación traumática de los tejidos óseo, conectivo y muscular. La inflamación, el dolor y el trismus son los principales signos y síntomas posoperatorios, causados principalmente por daño tisular. Para disminuir estos efectos indeseables se requieren estrategias terapéuticas que ayuden a mejorar la calidad de vida del paciente (19, 20, 42).

Los factores que contribuyen a la inflamación son: dificultad del procedimiento, factores intraoperatorios y características de los pacientes (20). Dentro de los factores del paciente son: edad, sexo, tamaño o constitución, origen étnico, tabaquismo, anticonceptivos e higiene bucal; los factores relacionados con los dientes incluyen infección existente, tipo y profundidad de impactación, relación con el nervio alveolar inferior, densidad del hueso circundante y patología asociada; los factores operativos incluyen el uso de fármacos, el tipo y extensión de la incisión, la técnica de cierre de la herida, la experiencia de los cirujanos y la duración de la operación (43).

El principal mecanismo de la melatonina en las heridas quirúrgicas parece ser la inhibición de la producción de oxidantes reactivos, como el NO y la nitrotirosina (NT), al reducir la activación de NF- κ B, la expresión de COX-2 y PGs, y reclutamiento de células polimorfonucleares en el sitio de la lesión. Además, la melatonina reduce la infiltración de neutrófilos y neutraliza la producción exacerbada de mediadores inflamatorios como el NTF- α y varias interleucinas (IL-1 β e IL-6) (26, 44, 45). El mayor efecto de la melatonina se produce cuando los mediadores inflamatorios aumentan en la región dañada, sirviendo como agente antiinflamatorio, potenciándose cuando los radicales libres y los mediadores inflamatorios ya estuvieran presentes en el área lesionada (26). La melatonina exógena reduce los niveles de marcadores inflamatorios, es segura y tiene pocos efectos secundarios, lo que la convierte en un excelente agente para la prevención de trastornos inflamatorios (45).

La cirugía del tercer molar provoca una respuesta periférica proporcional al daño causado. A mayor daño de los tejidos es mayor la liberación de mediadores como PGs, cininas, histamina y neuropéptidos de serotonina creando una reacción inflamatoria bien establecida (42).

Este estudio evaluó el efecto de la melatonina aplicada de manera local en el alvéolo sobre la inflamación posoperatoria después de la extracción del tercer molar mandibular retenido y de acuerdo con los resultados obtenidos, tenemos que la hipótesis nula es cierta y la melatonina no ayuda a reducir la inflamación posoperatoria. Ya que el valor de P es mayor a 0.05 en los parámetros evaluados. Pocos estudios han evaluado la actividad antiinflamatoria de la melatonina aplicada de manera local después de la extracción de un tercer molar mandibular impactado

en pacientes (1, 26). Estos resultados fueron similares a los reportados por Cobo Vázquez del 2014 realizado en Madrid, España; donde dice que no fue posible establecer una relación causal de la melatonina con las complicaciones que se produjeron durante el postoperatorio (26). Aunque, difiere de la investigación realizada de Refahee en Egipto en 2023. Esta investigación arroja resultados positivos del efecto antiinflamatorio del uso de la melatonina aplicada en el alvéolo después de una extracción dental (1).

Entre ambos estudios hay variables a las que se les podría atribuir la razón de la diferencia ya que la mediana de edad de la población del estudio de Refahee es de 27 años; el porcentaje de mujeres (65.78 %) fue mayor que el de hombres (34.21%) y la duración media de la cirugía fue de 24.73 ± 3.27 min. Mientras, que en esta investigación la mediana de edad de la población fue de 22.65; el porcentaje de mujeres (58.33%) es mayor que el de hombres (41.66 %) y la duración media de la cirugía fue de 11.1 min. En estas 3 variables, en el género de la población de estudio no se encuentra diferencia. Sin embargo, en la variable de edad y el tiempo quirúrgico si hay diferencia.

La edad de los pacientes es un factor predictivo de inflamación. Olmedo Gaya y cols informaron un aumento de la hinchazón con la edad (20). La correlación entre la edad y las complicaciones postoperatorias está relacionada con una mayor densidad ósea que puede resultar en una mayor manipulación durante la operación, lo que resulta en más inflamación (43).

La duración de la cirugía es un factor que influye en los factores posoperatorios inmediatos después de la cirugía del tercer molar retenido. En la literatura se ha informado de un rango de 11,03 minutos a 25,0 minutos (43). La variabilidad del tiempo de operación podría deberse a la experiencia de los cirujanos. Cuanto mayor sea la duración de la lesión tisular, mayor será la cantidad de mediadores liberados y, por tanto, se presenta más inflamación (43). Esto se comprueba con el estudio de Casas Del Valle y de Muñoz C que dicen que, a mayor tiempo quirúrgico, existe un mayor trauma sobre los tejidos y por lo tanto más edema, confirmando la relación entre ambas variables (46, 47).

Otro factor que podría causar sesgo es que la dosis aplicada podría ser pequeña en nuestro estudio, aunque se describen efectos antiinflamatorios y analgésicos aplicando localmente 2 mg e incluso en dosis micromolares (26).

En modelos animales se ha demostrado que promueve la actividad antiinflamatoria (1). En el estudio in vivo de Santekin en el cual a 30 ratas se les inducía lesiones periapicales y se les aplicaba melatonina de forma sistémica se demostró de manera histopatológica que la melatonina redujo la gravedad de la inflamación (48).

En la investigación de Cutando, donde a 16 perros se les aplica melatonina de manera local después de una extracción dental, demuestra que el aumento del estrés oxidativo se contrarresta con la administración de melatonina en los alvéolos (26).

La melatonina tiene muchas ventajas, al ser de naturaleza lipófila puede llegar a todas las células del cuerpo (48). El papel de la melatonina en la cavidad bucal está relacionado con sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios, además de actuar como mediador en la formación y resorción ósea, se demostró que la melatonina neutraliza directamente las ROS y actúa como antioxidante en varias afecciones y tejidos (49).

El uso de la melatonina en el área odontológica debido a sus propiedades antiinflamatorias, antinociceptivas y odontogénicas está en investigación realizando estudios in vivo e in vitro y se aplica en: Enfermedad periodontal, tratamiento del cáncer, enfermedades bucales, procesos inflamatorios locales (49). La evidencia experimental sugiere que la melatonina favorece el tratamiento de las alteraciones orales cuando se usa de forma tópica y sistémica (44). Sin embargo, son necesarios estudios más específicos para ampliar las posibilidades terapéuticas a otras enfermedades bucales (50).

Este estudio tuvo diferentes inconvenientes. En primer lugar, se aplicó una dosis única de melatonina en el alvéolo posextracción, esto; basados en estudios previos. No se utilizaron compuestos o dosis diferentes, por lo que no fue posible determinar la dosis mínima efectiva para cada paciente. Y en segundo lugar la toma de mediciones de la inflamación, el método de planos faciales resulta útil porque permite realizar varias mediciones en el mismo paciente. Sin embargo, este método tiene algunas limitaciones: los valores de la pendiente sólo son válidos en el rango de las variables incluidas. Fuera de este rango, este modelo no se puede aplicar. Además, la medida de hinchazón es lineal y no volumétrica y no implica el volumen del cambio de tejido por lo que se pueden validar otras alternativas para este criterio de valoración (20). Por ejemplo, el uso de estereofotogrametría, TC y escaneo de superficie con láser comprende los elementos principales de estos procedimientos. Las ventajas de esto incluyen la reproducibilidad de las medidas, en términos de volumen y precisión; sin embargo, se deben tener en cuenta el costo y la implementación en la planificación de los ensayos clínicos (20, 47).

13. CONCLUSIÓN

Según los objetivos e hipótesis de esta tesis, concluimos que aplicar melatonina en el alveolo tras la extracción de un tercer molar mandibular retenido no ayuda a reducir la inflamación posoperatoria.

Actualmente, se ha demostrado que la melatonina ejerce actividad antiinflamatoria en sistemas de modelos animales experimentales en estudios in vitro y estudios in vivo en una serie de enfermedades crónicas que afectan a diferentes órganos en diferentes circunstancias. Sin embargo, los ensayos clínicos no suelen dar resultados positivos y no son concluyentes. Por lo tanto, en el futuro, las investigaciones sobre los aspectos funcionales y mecanismos de la melatonina en la cavidad bucal pueden resultar en un área fértil para la investigación.

14. PERSPECTIVA

- Evaluar la actividad antinociceptiva de la melatonina después de la extracción de un tercer molar mandibular retenido.
- Evaluar la actividad osteogénica de la melatonina después de la extracción de un tercer molar mandibular retenido.
- Evaluar la actividad antiinflamatoria aplicando una mayor dosis de melatonina de manera local después de una extracción de un tercer molar mandibular.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Refahee SM, Abdelrahman aboulmagd I, Abd Rabbou Ali RR, Aziz OA, Abd el Aty Ahmed W, Shabaan AA. The effect of local melatonin application following the removal of an impacted mandibular third molar. *J Oral Maxillofac Surg.* 2023.
2. Breik O, Grubor D. The incidence of mandibular third molar impactions in different skeletal face types. *Aust Dent J.* 2008;53(4):320–4.
3. Celikoglu M, Miloglu O, Kazanci F. Frequency of agenesis, impaction, angulation, and related pathologic changes of third molar teeth in orthodontic patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(5):990–5.
4. Badawi Fayad J, Levy JC, Yazbeck C, Cavezian R, Cabanis E-A. Eruption of third molars: relationship to inclination of adjacent molars. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004;125(2):200–2.
5. Swift JQ, Nelson WJ. The nature of third molars: are third molars different than other teeth? *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2012;20(2):159–62.
6. Deepti C, Rehan HS, Mehra P. Changes in quality of life after surgical removal of impacted mandibular third molar teeth. *J Maxillofac Oral Surg.* 2009;8(3):257–60.
7. Lago-Méndez L, Diniz-Freitas M, Senra-Rivera C, Gude-Sampedro F, Gándara Rey JM, García-García A. Relationships between surgical difficulty and postoperative pain in lower third molar extractions. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(5):979–83.
8. López-Ramírez M, Vilchez-Pérez MA, Gargallo-Albiol J, Arnabat-Domínguez J, Gay-Escoda C. Efficacy of low-level laser therapy in the management of pain, facial swelling, and postoperative trismus after a lower third molar extraction. A preliminary study. *Lasers Med Sci.* 2012; 27 (3):559–66.
9. Toledano-Serrabona J, Ruiz-Romero V, Camps-Font O, Gay-Escoda C, Sánchez-Garcés M-Á. A systematic review and meta-analysis on the effectiveness of xenograft to prevent periodontal defects after mandibular third molar extraction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021;26(4): e414–21.
10. Fierro-Serna VM, Martínez-Rider R, Hidalgo-Hurtado JA, Toranzo-Fernández JM, Pozos-Guillén A de J. Colocación de plasma rico en factores de crecimiento postextracción de terceros molares inferiores: Reporte de un caso. *Rev Odontol Mex.* 2011;15(2):109–14.

11. Richardson DT, Dodson TB. Risk of periodontal defects after third molar surgery: An exercise in evidence-based clinical decision-making. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100(2):133–7.
12. Ramos E, Diez A. Tema 8.- Complicaciones de la cirugía.
13. Charters, Dunn, Cheng, Aung, Mukherjee, Froggatt, et al. Trismus therapy devices: A systematic review. *Oral Oncol.* 2022;126(105728):105728.
14. Glória JCR, Douglas-de-Oliveira DW, e Silva LDA, Falci SGM, dos Santos CRR. Influence of ozonized water on pain, oedema, and trismus during impacted third molar surgery: a randomized, triple blind clinical trial. *BMC Oral Health.* 2020;20(1).
15. Radogna F, Diederich M, Ghibelli L. Melatonin: a pleiotropic molecule regulating inflammation. *Biochem Pharmacol.* 2010;80(12):1844–52.
16. Robledo GBV. Inflamación. *Rev Fac Med UNAM.* 2008;51(5):220–2.
17. Barreno PG. Inflamación. *Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.* 2008;102(1):91–160.
18. Amin MM, Laskin DM. Prophylactic use of indomethacin for prevention of postsurgical complications after removal of impacted third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983; 55 (5): 448–51.
19. Amarillas-Escobar ED, Toranzo-Fernández JM, Martínez-Rider R, Noyola-Frías MA, Hidalgo-Hurtado JA, Serna VMF, et al. Use of therapeutic laser after surgical removal of impacted lower third molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68 (2): 319–24.
20. Pérez-González JM, Esparza-Villalpando V, Martínez-Rider R, Noyola-Frías MÁ, Pozos-Guillén A. Clinical and radiographic characteristics as predictive factors of swelling and trismus after mandibular third molar surgery: A longitudinal approach. *Pain Res Manag.* 2018:1–6.
21. Kostoglou-Athanassiou I. Therapeutic applications of melatonin. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2013;4(1):13–24.
22. Ambriz-Tututi M, Rocha-González HI, Cruz SL, Granados-Soto V. Melatonin: a hormone that modulates pain. *Life Sci.* 2009; 84 (15–16): 489–98.

23. Tan D-X, Reiter R, Manchester L, Yan M-T, El-Sawi M, Sainz R, et al. Chemical and physical properties and potential mechanisms: Melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Curr Top Med Chem*. 2002; 2 (2):181–97.
24. Lerner AB, Case JD, Heinzelman RV. STRUCTURE OF MELATONIN. *J Am Chem Soc*. 1959;81(22):6084–5.
25. Illnait-Ferrer J. Melatonina: actualidad de una hormona olvidada. *Rev CENIC*. 2012;43(3).
26. Cobo-Vazquez C, Fernandez-Tresguerres I, Ortega-Aranegui R, Lopez-Quiles J. Effects of local melatonin application on post-extraction sockets after third molar surgery. A pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014; e628–33.
27. Zainal SH, Mohd NH, Suhaili N, Anuar FH, Lazim AM, Othaman R. Preparation of cellulose-based hydrogel: a review. *J Mater Res Technol*. 2021; 10:935–52.
28. Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Liu XY, Acuna-Castroviejo D, Escames G, Tan D-X. Melatonin in the oral cavity: physiological and pathological implications. *J Periodontal Res*. 2015;50(1):9–17.
29. Srinivasan V, Lauterbach EC, Ho KY, Acuña-Castroviejo D, Zakaria R, Brzezinski A. Melatonin in antinociception: its therapeutic applications. *Curr Neuropharmacol*. 2012; 10 (2): 167–78.
30. Cardinali DP, Ladizesky MG, Boggio V, Cutrera RA, Mautalen C. Melatonin effects on bone: experimental facts and clinical perspectives. *J Pineal Res*. 2003;34(2):81–7.
31. Li J-G, Lin J-J, Wang Z-L, Cai W-K, Wang P-N, Jia Q, et al. Melatonin attenuates inflammation of acute pulpitis subjected to dental pulp injury. *American Journal of Translational Research*. 2015;7(1):66
32. Besag, FMC, Vasey, MJ, Lao, KSJ et al. Eventos adversos asociados con la melatonina para el tratamiento de trastornos del sueño primarios o secundarios: una revisión sistemática. *Fármacos del SNC (Sistema Nervioso Central)* 33, 1167–1186 (2019).
33. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med*. 1997 Jan 16;336(3):186-95.
34. Cassone VM. Effects of melatonin on vertebrate circadian systems. *Trends Neurosci*. 1990 nov;13(11):457-64.

35. Tresguerres IF, Clemente C, Blanco L, Khraisat A, Tamimi F, Tresguerres JAF. Effects of local melatonin application on implant osseointegration: Effects of local melatonin on osseointegration. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012; 14 (3): 395–9.
36. Cutando A, Arana C, Gómez-Moreno G, Escames G, López A, Ferrera MJ, et al. Local application of melatonin into alveolar sockets of beagle dogs reduces tooth removal-induced oxidative stress. *J Periodontol*. 2007;78(3):576–83.
37. Zainal SH, Mohd NH, Suhaili N, Anuar FH, Lazim AM, Othaman R. Preparation of cellulose-based hydrogel: a review. *J Mater Res Technol*. 2021; 10:935–52.
38. El Fawal GF, Abu-Serie MM, Hassan MA, Elnouby MS. Hydroxyethyl cellulose hydrogel for wound dressing: Fabrication, characterization and in vitro evaluation. *Int J Biol Macromol*. 2018; 111:649–59.
39. Sun N, Wang T, Yan X. Self-assembled supermolecular hydrogel based on hydroxyethyl cellulose: Formation, in vitro release and bacteriostasis application. *Carbohydr Polym*. 2017; 172:49–59.
40. Caló E, Khutoryanskiy VV. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *Eur Polym J*. 2015; 65:252–67.
41. Hoare TR, Kohane DS. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. *Polymer (Guildf)*. 2008; 49 (8): 1993–2007.
42. Esparza-Villalpando V, Chavarria-Bolaños D, Gordillo-Moscoso A, Masuoka-Ito D, Martinez-Rider R, Isiordia-Espinoza M, et al. Comparison of the analgesic efficacy of preoperative/postoperative oral dexketoprofen trometamol in third molar surgery: A randomized clinical trial. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016;44(9):1350–5.
43. Bello SA, Adeyemo WL, Bamgbose BO, Obi EV, Adeyinka AA. Effect of age, impaction types and operative time on inflammatory tissue reactions following lower third molar surgery. *Head Face Med*. 2011;7(1).
44. de Oliveira PHC, Lemos CAA, Cantiga-Silva C, Faria FD, Cintra LTA, Pellizzer EP. Melatonin as an adjunctive treatment on dental procedures: A systematic review. *Oral Dis*. 2022;28(7):1770–82.
45. Cho JH, Bhutani S, Kim CH, Irwin MR. Anti-inflammatory effects of melatonin: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Brain Behav Immun*. 2021; 93:245–53.

46. Muñoz ZC, Caballero AD, Gómez EE, Gómez YR, Carrillo LT. Soft tissues and bone healing response in impacted third molar osteotomies. *Rev Odontol Mex [Internet]*. 2017;21(1): e29–32.
47. Laissle Casas del Valle G, Aparicio Molares P, Uribe Fenner F, Alcocer Carvajal D. Comparación del postoperatorio de dos colgajos en cirugía de terceros molares inferiores. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac*. 2009; 31(3):185–92.
48. Sarıtekin E, Üreyen Kaya B, Aşçı H, Özmen Ö. Anti-inflammatory and antiresorptive functions of melatonin on experimentally induced periapical lesions. *Int Endod J*. 2019;52(10):1466–78.
49. Permuy M, López-Peña M, González-Cantalapiedra A, Muñoz F. Melatonin: A review of its potential functions and effects on dental diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4):865.
50. Gómez-Moreno G, Guardia J, Ferrera MJ, Cutando A, Reiter RJ. Melatonin in diseases of the oral cavity. *Oral Dis*. 2010; 16 (3) 242–7.