



Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication

Título / Title:

Efecto analgésico de la asociación de diclofenaco y vitaminas B1, B6 y B12 en cirugía de tercera molar. / Analgesic effect the association of diclofenac and vitamins B1, B6 y B12 in third molar surgery.

Autores / Authors:

Victor Manuel Chumpitaz Cerrate, Juan Pablo Sánchez Huamaní, Lesly Karem Chávez Rimache, Yuri Castro Rodriguez, Arturo Rodríguez Flores, Cesar Franco Quino

DOI: [10.20986/recom.2019.1010/2018](https://doi.org/10.20986/recom.2019.1010/2018)

Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:

Chumpitaz Cerrate Victor Manuel, Sánchez Huamaní Juan Pablo, Chávez Rimache Lesly Karem, Castro Rodriguez Yuri, Rodríguez Flores Arturo, Franco Quino Cesar . Efecto analgésico de la asociación de diclofenaco y vitaminas B1, B6 y B12 en cirugía de tercera molar. / Analgesic effect the association of diclofenac and vitamins B1, B6 y B12 in third molar surgery. . j.maxilo 2019. doi: 10.20986/recom.2019.1010/2018.



Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de prepublicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores, lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*.

**EFFECTO ANALGÉSICO DE LA ASOCIACIÓN DE DICLOFENACO Y VITAMINAS B₁, B₆ Y B₁₂
EN CIRUGÍA DE TERCER MOLAR**

**ANALGESIC EFFECT OF THE ASSOCIATION OF DICLOFENACO AND VITAMINS B₁, B₆
AND B₁₂ IN THIRD MOLAR SURGERY**

**Víctor Chumpitaz Cerrate¹, Juan Sánchez Huamani², Lesly Karem Chávez Rimache³,
Yuri Castro Rodríguez⁴, Arturo Rodríguez Flores⁵ y César Franco Quino⁶**

¹Laboratorio de Farmacología, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú. ²Cirujano Dentista, Práctica privada. ³Laboratorio de Farmacología, Facultad de Odontología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. ⁴Magister en Docencia e Investigación en Educación Superior, Universidad Peruana Cayetano Heredia. ⁵Especialista en Cirugía Bucal y Maxilofacial, Facultad de Odontología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. ⁶Escuela de Salud Pública y Administración, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

CORRESPONDENCIA:

Victor Chumpitaz Cerrate

vchumpitaz@cientifica.edu.pe

Recibido: 9 de noviembre de 2018

Aceptado: 5 de febrero de 2019

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto analgésico de la administración de la asociación de diclofenaco con vitaminas B en pacientes sometidos a cirugía electiva de tercer molar mandibular.

Material y método: Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego que incluyó 70 pacientes divididos en 2 grupos, un grupo recibió diclofenaco más vitaminas B

(experimental) y el otro solo diclofenaco (control). La variable principal fue la intensidad del dolor según escala visual análoga (EVA) luego de 1, 3, 6, 9, 12 y 24 horas de finalizada la cirugía; las variables secundarias fueron el tiempo para analgesia de rescate y el consumo total de analgésicos en el postoperatorio.

Resultados: La intensidad del dolor fue incrementándose en ambos grupos hasta las 6 horas ($p > 0,05$). A las 24 horas se percibió la mayor intensidad del dolor en ambos grupos de estudio, siendo significativamente menor en el grupo experimental ($3,21 \pm 1,31$) en comparación con el grupo control ($4,89 \pm 1,42$); $p = 0,035$. El tiempo para analgesia de rescate fue significativamente mayor en el grupo experimental ($11,32 \pm 2,31$ horas) en comparación al grupo control ($8,93 \pm 1,91$ horas); $p = 0,001$. El consumo total de analgésicos fue menor en el grupo experimental ($6,17 \pm 1,42$ tabletas) en comparación al grupo control ($6,49 \pm 0,97$ tabletas); $p = 0,10$.

Conclusión: La administración de la asociación de diclofenaco con vitaminas B evidenció un mayor efecto analgésico en comparación a solo diclofenaco en pacientes sometidos a cirugía electiva de tercer molar mandibular.

Palabras clave: Diclofenaco, complejo vitamínico B, analgesia, cirugía del tercer molar.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the analgesic effect of the administration of the association of diclofenac with B vitamins in patients undergoing elective mandibular third molar surgery.

Material and method: Randomized controlled double blind clinical trial that included 70 patients divided into 2 groups, one group received diclofenac plus B vitamins (experimental) and the other only diclofenac (control). The main variable was pain intensity according to visual analog scale (VAS) after 1, 3, 6, 9, 12 and 24 hours after the surgery was completed; the secondary variables were the time for rescue analgesia and the total consumption of analgesics in the postoperative period.

Results: The pain intensity was increased in both groups until 6 hours ($p > 0.05$). At 24 hours, the highest pain intensity was perceived in both study groups, being

significantly lower in the experimental group (3.21 ± 1.31) compared to the control group (4.89 ± 1.42); $p = 0.035$. The time for rescue analgesia was significantly higher in the experimental group (11.32 ± 2.31 hours) compared to the control group (8.93 ± 1.91 hours); $p = 0.001$. The total analgesic consumption was lower in the experimental group (6.17 ± 1.42 tablets) compared to the control group (6.49 ± 0.97 tablets); $p = 0.10$.

Conclusion: The administration of the association of diclofenac with vitamins B showed a greater analgesic effect compared to only diclofenac in patients undergoing elective mandibular third molar surgery.

Key words: Diclofenac, vitamin B complex, analgesia, third molar surgery.

INTRODUCCIÓN

La cirugía de tercer molar incluido es un procedimiento común en cirugía oral. Posterior a su realización, los pacientes experimentan un cuadro clínico caracterizado por dolor, edema y trismus, el cual los limita en la realización de sus actividades rutinarias¹⁻³.

El cirujano, para controlar el dolor agudo, dispone de una variedad de fármacos analgésicos: antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y opioides^{3,4}. La terapia con opioides podría ser una alternativa por su potente efecto analgésico en cuadros de dolor moderado a severo; sin embargo, producen diversos efectos adversos (náuseas, vómitos, sedación e incluso depresión respiratoria), los cuales limitan su uso como terapia de primera línea^{5,6}. Por otro lado, los AINE han demostrado eficacia para el manejo del dolor agudo postoperatorio de leve a moderado, considerándose la terapia analgésica de primera línea para la cirugía del tercer molar incluido^{4,7}.

Estudios experimentales han demostrado que la selectividad del diclofenaco para inhibir a la ciclooxigenasa-2 es similar a la del celecoxib, lo que disminuye el riesgo de producir sangrado postoperatorio, en comparación a otros AINE inhibidores preferenciales de la ciclooxigenasa-1^{6,7}. Por lo tanto, el diclofenaco es una alternativa idónea para el manejo del dolor agudo inflamatorio posterior a una cirugía de tercer

molar incluido. Sin embargo, como otros AINE, también puede producir efectos adversos, principalmente gastrointestinales cuando se administra en dosis altas y por periodos prolongados. Una alternativa es el uso de asociaciones farmacológicas, que tienen como propósito potenciar sus efectos analgésicos empleando dosis bajas de cada agente⁷.

La administración de vitaminas B (B₁, B₆ y B₁₂) ha demostrado efectos analgésicos, antialodínicos y antihiperálgicos en distintos modelos de dolor y su asociación con diclofenaco ha evidenciado una mayor reducción en el dolor postquirúrgico en diversos tipos de intervenciones como tonsilectomías y cirugía de miembros inferiores⁸⁻¹⁰; sin embargo, estas investigaciones se han realizado con distintos diseños metodológicos (diferentes modelos de dolor, regímenes terapéuticos y vías de administración)⁹⁻¹². Por otra parte, el efecto analgésico de la asociación de diclofenaco con vitaminas B nunca se ha empleado en un modelo de dolor inflamatorio como la cirugía de tercer molar incluido.

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto analgésico de la administración de la asociación de diclofenaco con vitaminas B₁, B₆ y B₁₂ en la cirugía de tercer molar incluido.

MATERIAL Y MÉTODO

Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego diseñado según los requerimientos de la pauta CONSORT¹³. Participaron 70 pacientes adultos jóvenes entre 16 y 30 años candidatos a recibir exodoncia quirúrgica electiva de tercer molar mandibular durante los años 2015-2016 en el servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial del Hospital Nacional Hipólito Unanue. Se realizó un muestreo probabilístico aleatorio simple y se consideró para el cálculo del tamaño muestral un poder estadístico del 80 % con un nivel de confianza del 95 %.

Consideraciones bioéticas

El protocolo de estudio y el consentimiento informado fueron aprobados por el comité de ética del Hospital Nacional Hipólito Unanue, y se siguió todo lo mencionado de acuerdo con las normas éticas de la Declaración de Helsinki¹⁴.

Criterios de selección

Se consideró los siguientes criterios de inclusión: pacientes ASA I con al menos un tercer molar mandibular con inclusión intraósea (parcial o completa), que requieran de osteotomía para su extracción y con una edad entre 16 y 30 años. Se excluyeron a pacientes gestantes, con historia de alcoholismo, antecedentes de hipersensibilidad a los AINE o al paracetamol.

Maniobra

Se entregó el consentimiento informado a cada paciente y se les explicó las condiciones del estudio. Los participantes que aceptaron fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos; la aleatorización se realizó a través del marco muestral y por una tabla de números aleatorios. El grupo control (D) recibió diclofenaco sódico 75 mg (Voltaren®) mientras que el grupo experimental (DB) recibió diclofenaco sódico 75 mg más tiamina 100 mg, piridoxina 100 mg y cianocobalamina 5000 mcg (Doloneurobion Forte®). Ambos tratamientos se administraron por vía intramuscular inmediatamente al finalizar la cirugía. Todos los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por un mismo cirujano. El investigador principal y el cirujano desconocían el tratamiento otorgado a cada grupo de investigación. Un investigador independiente administró los tratamientos correspondientes según la aleatorización.

Intervención

Para el procedimiento quirúrgico un especialista en Cirugía Bucal y Maxilofacial realizó la asepsia y antisepsia del campo operatorio con gasas embebidas en alcohol yodado.

Seguidamente se procedió a la inyección de lidocaína 2 % con adrenalina 1:80000 (Xylestesin)[®] para el bloqueo del nervio dentario inferior, e infiltrativa para la mucosa vestibular adyacente a la pieza dentaria. Se realizó una incisión con una hoja de bisturí n.º 15 que partía del borde anterior de la rama ascendente cruzando la zona retromolar y continuando con una incisión sulcular hasta mesial del segundo molar; luego se procedió a hacer una descarga hacia vestibular y al desprendimiento del colgajo mucoperiostico con la legra. Posteriormente se realizó la osteotomía del hueso que cubría la corona dentaria con una fresa quirúrgica de fisura para hueso E0541 n.º 16 (Maillefer[®]). La odontosección de la pieza dentaria (cuando fue necesaria) se realizó con una fresa quirúrgica turbo de diamante. Posteriormente se realizó la luxación de la pieza dentaria con elevador recto, angulado o legra (según el caso) y se procedió a la extracción. Se realizó la regularización de los bordes óseos con una lima para hueso y se retiró el capuchón pericoronario con pinza Kelly, además de lavar con abundante suero fisiológico. Se reposicionó el colgajo y se procedió a suturar con hilo Vicryl 3/0 MR 20. Se colocó una gasa estéril en forma de torunda para promover la hemostasia. Finalizado todo el procedimiento, se procedió inmediatamente a administrar el tratamiento correspondiente por vía intramuscular (diclofenaco con vitaminas B o solo diclofenaco según el grupo asignado). Todos los pacientes desconocían el tipo de tratamiento que se les estaba administrando.

Las indicaciones postoperatorias fueron las mismas para todos los pacientes: dieta blanda durante tres días, aplicación de hielo en la zona externa de la cara del lado operado (solo las primeras cuatro horas postoperatorias), prescripción de clindamicina en cápsulas de 300 mg por vía oral cada ocho horas durante siete días.

Registro de variables

En el postquirúrgico inmediato se le entregó al paciente una ficha de registro de datos para la evaluación del dolor y se le dieron instrucciones para su correcto llenado. Al paciente se le indicó que entregara la ficha después de 7 días de realizada la cirugía, cuando acudió a la consulta para el retiro de los puntos de sutura.

Se evaluó la **intensidad del dolor según escala visual análoga (EVA)** que fue representada gráficamente por una línea recta de 10 cm, que tenía dos puntos extremos. El punto extremo de la izquierda representaba a cero (0 = ausencia de dolor) y el punto extremo de la derecha representaba a diez (10 = el máximo dolor imaginable). Los pacientes registraron objetivamente con un aspa (X) un punto ubicado entre 0 y 10 para indicar la intensidad del dolor que percibían después de 1, 3, 6, 9, 12 y 24 horas de finalizada la cirugía.

El **tiempo para analgesia de rescate** fue registrado según la cantidad de horas desde que se administró el respectivo fármaco intramuscular hasta que, debido a la intensidad del dolor que percibió el paciente, necesitó consumir por vía oral la primera tableta analgésica de rescate (diclofenaco sódico 50 mg + paracetamol 500 mg, Dolocordralan Extra Forte®). Los pacientes anotaron en la ficha de registro de datos la hora exacta en la que consumieron la primera tableta analgésica de rescate. Se les indicó que consumieran la tableta solo si presentaban dolor (hasta un máximo de tres tabletas al día, separadas cada 8 horas, por un máximo de 5 días).

El **consumo total de analgésicos** fue registrado según la cantidad total de tabletas analgésicas (diclofenaco sódico 50 mg + paracetamol 500 mg, Dolocordralan Extra Forte®) que consumió el paciente durante todo el periodo de recuperación de 7 días.

Análisis de datos

Los análisis de datos fueron realizados con el paquete estadístico SPSS versión 22.0. Las variables edad, duración de la cirugía, intensidad del dolor según EVA y consumo total de analgésicos fueron evaluadas con la prueba paramétrica T de Student para muestras independientes. Los datos de la variable tiempo para analgesia de rescate fueron analizados empleando la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para muestras independientes. Se aceptó un nivel de significancia de 95 % para la refutación de la hipótesis nula.

RESULTADOS

Del total de participantes (n = 70), dos pacientes no recibieron la intervención debido a que iban a iniciar su tratamiento ortodóntico y por la presencia de una infección odontogénica, cuatro pacientes no asistieron a las citas para su control y no siguieron las indicaciones brindadas. Para la evaluación de los resultados se empleó el análisis por intención de tratar (Figura 1).

Intensidad del dolor según escala visual análoga (EVA)

La intensidad del dolor después de una hora de finalizada la cirugía en el grupo D fue de $2,81 \pm 0,91$ (IC 95 % = 1,35-3,98) y en el grupo DB fue de $2,13 \pm 0,71$ (IC 95 % = 1,62-3,23); p = 0,12. La intensidad del dolor después de 3 horas de finalizada la cirugía en el grupo D fue de $2,94 \pm 0,89$ (IC 95 % = 2,34-3,90) y en el grupo DB fue de $2,65 \pm 0,62$ (IC 95 % = 1,42-3,92); p = 0,09. La intensidad del dolor después de 6 horas de finalizada la cirugía en el grupo D fue de $3,30 \pm 1,2$ (IC 95 % = 2,45-4,71) y en el grupo DB fue de $3,11 \pm 1,11$ (IC 95 % = 1,19-4,93); p = 0,10.

La intensidad del dolor después de 9 horas de finalizada la cirugía en el grupo D fue de $3,88 \pm 0,93$ (IC 95 % = 2,68-5,12) y en el grupo DB fue de $2,62 \pm 0,87$ (IC 95 % = 1,67-4,10); p = 0,041. La intensidad del dolor después de 12 horas de finalizada la cirugía en el grupo D fue de $4,29 \pm 1,04$ (IC 95 % = 3,76-5,87) y en el grupo DB fue de $2,71 \pm 0,71$ (IC 95 % = 1,79-3,62); p = 0,04. La intensidad del dolor después de 24 horas de finalizada la cirugía en el grupo D fue de $4,89 \pm 1,42$ (IC 95 % = 3,92-5,10) y en el grupo DB fue de $3,21 \pm 1,31$ (IC 95 % = 2,19-4,78); p = 0,035 (Figura 2).

Tiempo para analgesia de rescate

El tiempo para analgesia de rescate fue significativamente mayor en el grupo DB con $11,32 \pm 2,31$ horas en comparación al grupo D con $8,93 \pm 1,91$ horas; p = 0,001 (Tabla I).

Consumo total de analgésicos

El grupo DB ($6,17 \pm 1,42$) presentó un menor consumo total de analgésicos en comparación al grupo D ($6,49 \pm 0,97$); sin embargo, la diferencia entre ambos grupos no fue significativa; $p = 0,10$ (Tabla II).

Durante el proceso de evaluación, ninguno de los pacientes reportó algún efecto adverso relacionado a los fármacos como diarreas, cefaleas o náuseas; todos los fármacos fueron bien tolerados.

DISCUSIÓN

Los resultados encontrados en este estudio muestran que el grupo que recibió diclofenaco con vitaminas B presentó menor intensidad de dolor postquirúrgico en todas las horas registradas, siendo significativamente menor a las 9, 12 y 24 horas en comparación con el grupo que recibió solo diclofenaco. Asimismo, el grupo que recibió diclofenaco con vitaminas B tuvo un significativo mayor tiempo para analgesia de rescate y un menor consumo total de analgésicos en comparación con el grupo que recibió solo diclofenaco.

Pérez-Flores y cols.¹⁰ encontraron que los pacientes sometidos a cirugía de amígdalas que recibieron preoperatoriamente diclofenaco más vitaminas B₁, B₆ y B₁₂ (20 mg, 300 mg y 1000 mcg, respectivamente) tuvieron una intensidad de dolor similar a los que recibieron solo diclofenaco; ambos tratamientos fueron administrados por vía intravenosa. Un probable motivo por el cual no encontraron una superioridad analgésica significativa para el grupo de diclofenaco más vitaminas B (como ha sido reportado en otras investigaciones), es que el número y la cantidad de dosis de vitaminas B fueron menores a las administradas en otras investigaciones. Reportaron también que el requerimiento de diclofenaco intravenoso postoperatorio fue significativamente menor en el grupo pretratado con diclofenaco más vitaminas B, lo cual sugiere que la administración preoperatoria de vitaminas B₁, B₆ y B₁₂ puede reducir el consumo postoperatorio de AINE¹⁵⁻¹⁹.

França y cols.²⁰ encontraron que dosis únicas de vitaminas B₁, B₆ y B₁₂ no evidenciaron efecto antinociceptivo sobre el dolor producido por inyección de formaldehído en ratones (dolor de tipo inflamatorio); sin embargo, cuando se realizó el pretratamiento

durante 7 días con vitaminas B sí se evidenció un efecto antinociceptivo. Esto nos hace inferir que probablemente en el presente estudio se podría haber evidenciado un mayor efecto analgésico del diclofenaco con vitaminas B si se hubieran administrado preoperatoriamente; sin embargo, la administración no se realizó de esa forma por seguir el protocolo empleado en el hospital, donde administran los AINE inmediatamente al finalizar la cirugía.

El mecanismo de acción de las vitaminas B (B₁, B₆ y B₁₂) aún no se ha dilucidado completamente, pero se han realizado diferentes estudios para esclarecer sus acciones farmacológicas.

Hartvig y cols.²¹ encontraron que la piridoxina incrementa la síntesis y secreción de serotonina en diversas regiones del cerebro. Además, el efecto analgésico de las vitaminas B ha sido asociado con una elevación del control inhibitorio de las neuronas aferentes nociceptivas de la médula espinal y con una reducción de la respuesta de las neuronas talámicas a la estimulación nociceptiva²¹⁻²⁴.

Al explorar los posibles mecanismos de acción analgésica de las vitaminas B, Reyes García y cols.¹² encontraron que el efecto antinociceptivo logrado por las vitaminas B fue revertido por la naloxona (lo cual sugiere que su mecanismo antinociceptivo podría ser debido a la liberación de opioides endógenos o a la activación de receptores opioides) y por L-NAME (lo cual sugiere que podrían producir antinocicepción activando la liberación de óxido nítrico).

Resultados similares fueron evidenciados por Deng y cols.²⁵, quienes encontraron que las vitaminas B potencian la antinocicepción aguda de la morfina, además de atenuar el desarrollo de la tolerancia antinociceptiva.

También existe evidencia de que las vitaminas B activan la guanilil ciclasa e incrementan el GMP cíclico, abriendo canales de potasio, hiperpolarizando a la neurona aferente primaria, inactivándola. Es tentador sugerir que la vía GMP cíclico-óxido nítrico-canales de potasio podría tener un rol central en la actividad antinociceptiva de las vitaminas B²².

La eficacia analgésica brindada por el diclofenaco ha sido adecuadamente probada en diversos modelos de dolor inflamatorio^{2,5-7}. Asimismo, se debe reconocer que la investigación en la actualidad respalda el efecto analgésico de las vitaminas B₁, B₆ y B₁₂,

sobre todo en dolor neuropático y en dolor inflamatorio, el cual ha sido investigado tanto en modelos experimentales como en ensayos clínicos^{10,16-20,24,25}. Si bien es cierto que no se encontraron diferencias significativas con respecto al consumo total de analgésicos, es importante mencionar que esto probablemente fue debido a que se empleó una terapia analgésica de rescate sin las vitaminas B, lo cual no permitió observar los efectos analgésicos sinérgicos de su asociación con el diclofenaco a largo plazo.

Al comparar los resultados de este estudio con los encontrados por otros autores, existen algunas limitaciones debido a que han sido realizados en distintos modelos de dolor y empleando distintos regímenes terapéuticos y vías de administración.

Se recomienda para futuras investigaciones realizar ensayos clínicos aleatorizados que evalúen el efecto analgésico y antiinflamatorio de la vía oral e intramuscular de las vitaminas B administradas en diferentes dosis. Algunas otras variables importantes para analizar son la tumefacción facial (hay evidencia de que las vitaminas B presentan un efecto antiinflamatorio sinérgico cuando se asocian con el diclofenaco y podría también observarse con otros AINE), grado de apertura bucal (hay evidencia de que las vitaminas B poseen un efecto relajante muscular) y frecuencia de parestesias postquirúrgicas (está demostrado el efecto regenerador y remielinizante axonal de las vitaminas B).

Este trabajo pretende contribuir en establecer una alternativa de protocolo de tratamiento farmacológico con la administración de diclofenaco asociado a las vitaminas B para un procedimiento tan frecuente como es la cirugía de terceros molares mandibulares.

CONCLUSIONES

Se concluye que la administración preoperatoria de la asociación de diclofenaco con vitaminas B (B₁, B₆ y B₁₂) presenta un efecto analgésico significativamente superior, al reducir la intensidad de dolor y prolongar el tiempo para analgesia de rescate, en comparación a la administración de solo diclofenaco.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

FUENTE DE FINANCIACIÓN

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores o público, comercial o sin ánimo de lucro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nícoli GA, Conte-Neto N, Campos JÁ-DB, Cabrini-Gabrielli MA, Pereira-Filho VA. Efficacy of Lumiracoxib Versus Diclofenac Sodium in Pain Control Following Extraction of Impacted Lower Third Molar. *International journal of odontostomatology* 2017;11(1):47-51. DOI: 10.4067/S0718-381X2017000100007.
2. Tuzuner Oncul AM, Yazicioglu D, Alanoglu Z, Demiralp S, Ozturk A, Ucok C. Postoperative analgesia in impacted third molar surgery: the role of preoperative diclofenac sodium, paracetamol and lornoxicam. *Med Princ Pract.* 2011;20(5):470-6. DOI: 10.1159/000327658.
3. Gorecki P, Rainsford KD, Taneja P, Bulsara Y, Pearson D, Saund D, et al. Submucosal Diclofenac for Acute Postoperative Pain in Third Molar Surgery: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Dent Res.* 2018;97(4):381-7. DOI: 10.1177/0022034517744207.
4. Khan TA, Ahmad A, Haider IZ. Treatment of acute lumbago; low dose diclofenac sodium with vitamin B complex compared with diclofenac alone. *Professional Med J.* 2008;15(4):440-4.
5. Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *The Lancet.*

2017;390(10090):e21-33. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0.

6. Lima TC, Bagordakis E, Falci SGM, Santos CRR dos, Pinheiro MLP. Pre-Emptive Effect of Dexamethasone and Diclofenac Sodium Associated With Codeine on Pain, Swelling, and Trismus After Third Molar Surgery: A Split-Mouth, Randomized, Triple-Blind, Controlled Clinical Trial. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018;76(1):60-6. DOI: 10.1016/j.joms.2017.06.012.
7. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, Katz JN, Losina E. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016;24(6):962-72. DOI: 10.1016/j.joca.2016.01.135.
8. Gazoni FM, Malezan WR, Santos FC, Gazoni FM, Malezan WR, Santos FC. B complex vitamins for analgesic therapy. *Revista Dor*. 2016;17(1):52-6. DOI: 10.5935/1806-0013.20160013.
9. Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernández AF, Monroy-Maya R, Soto-Ríos M, Carrillo-Alarcón L, et al. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. *Pain Res Treat*. 2012;2012:104782. DOI: 10.1155/2012/104782.
10. Pérez-Flores E, Medina-Santillán R, Reyes-García G, Mateos-García E. Combination of diclofenac plus b vitamins in acute pain after tonsillectomy: a pilot study. *Proc West Pharmacol Soc*. 2003;46(2):88-90.
11. Rocha-González HI, Terán-Rosales F, Reyes-García G, Medina-Santillán R, Granados-Soto V. B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat. *Proc West Pharmacol Soc*. 2004;47:84-7.
12. Reyes-García G, Medina-Santillán R, Terán-Rosales F, Castillo-Henkel C, Vidal-Cantú GC, Caram-Salas NL, et al. B vitamins increase the anti-hyperalgesic effect of diclofenac in the rat. *Proc West Pharmacol Soc*. 2002;45:147-9.
13. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Open Med*. 2010;4(1):60-8. DOI: 10.1186/1741-7015-8-18.
14. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*

2013;310(20):2191-4. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.

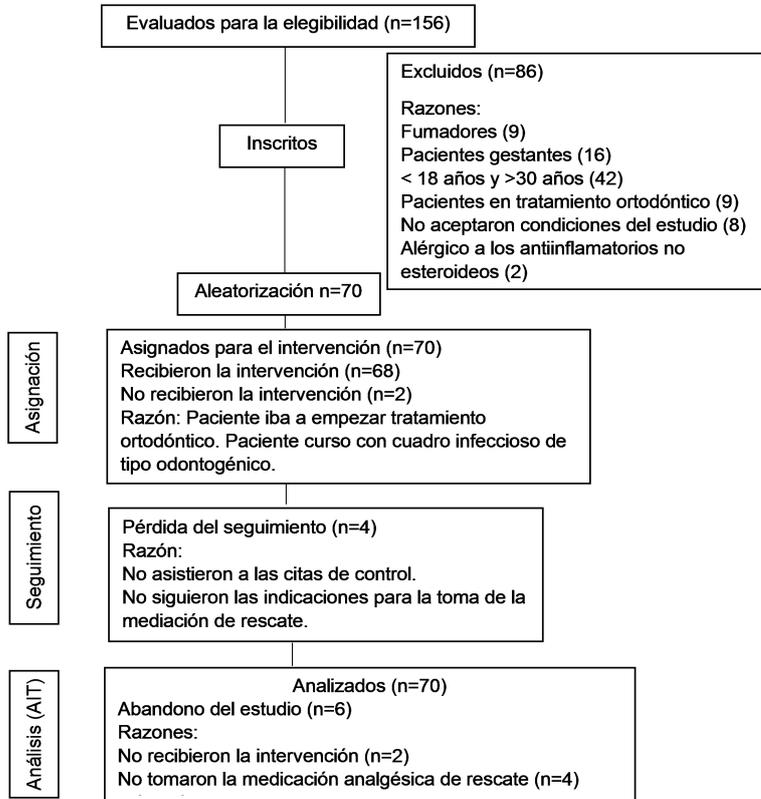
15. Khezri MB, Nasseh N, Soltanian G. The comparative preemptive analgesic efficacy of addition of vitamin B complex to gabapentin versus gabapentin alone in women undergoing cesarean section under spinal anesthesia: A prospective randomized double-blind study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(15):e6545. DOI: 10.1097/MD.0000000000006545.
16. Rajaran JR, Choi WS. Effectiveness of vitamin b complex in reducing chronic temporomandibular joint disorder pain — double blind randomised clinical trial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017;46:235.
17. Jolivalt CG, Mizisin LM, Nelson A, Cunha JM, Ramos KM, Bonke D, et al. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats. *Eur J Pharmacol*. 2009;612(1-3):41-7. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.04.028.
18. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, Goldberg SG, Cohen MT, Nunes CP, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(11):2589-99. DOI: 10.3111/13696990903246911.
19. Ostadalipour A, Sadeghi M, Hussain-Khan Z, Jamshidi M, Makarem J, Yaghooti A. Comparison of Analgesic Effects of B Vitamins and Diclofenac plus B Vitamins During General Anesthesia and PACU. *AACC*. 2015;1(2):42-5.
20. França DS, Souza ALS, Almeida DR, Dolabella SS, Martinelli C, Coelho MM. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol*. 2001;421(3):157-64.
21. Hartvig P, Lindner KJ, Bjurling P, Langstrom B, Tedroff J. Pyridoxine effect on synthesis rate of serotonin in the monkey brain measured with positron emission tomography. *J Neural Transm*. 1995;102(2):91-7.
22. Sharma SK, Bolster B, Dakshinamurti K. Effects of pyridoxine on nociceptive thalamic unit activity. *Ann New York Acad Sci*. 1990;585:549-53.
23. Vesely DL. B complex vitamins activate rat guanylate cyclase and increase cyclic GMP levels. *Eur J Clin Invest*. 1985;15(5):258-62.
24. Wang ZB, Gan Q, Rupert RL, Zeng YM, Song X J. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical

hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *Pain*. 2005;114(1-2):266-77. DOI: 10.1016/j.pain.2004.12.027.

25. Deng X-T, Han Y, Liu W-T, Song X-J. B Vitamins Potentiate Acute Morphine Antinociception and Attenuate the Development of Tolerance to Chronic Morphine in Mice. *Pain Med*. 2017;18(10):1961-74. DOI: 10.1093/pm/pnw358.

Prepublicación

Figura 1. Diagrama de flujo de reclutamiento de pacientes en este estudio acorde con la declaración CONSORT.



AIT: Análisis por intención de tratar.

Tabla I.
para
rescate
dos grupos

Tiempo para analgesia de rescate (Horas)		
	Media \pm DE	p
Diclofenaco	8,93 \pm 1,91	0,001*
Diclofenaco con vitaminas B	11,32 \pm 2,31	

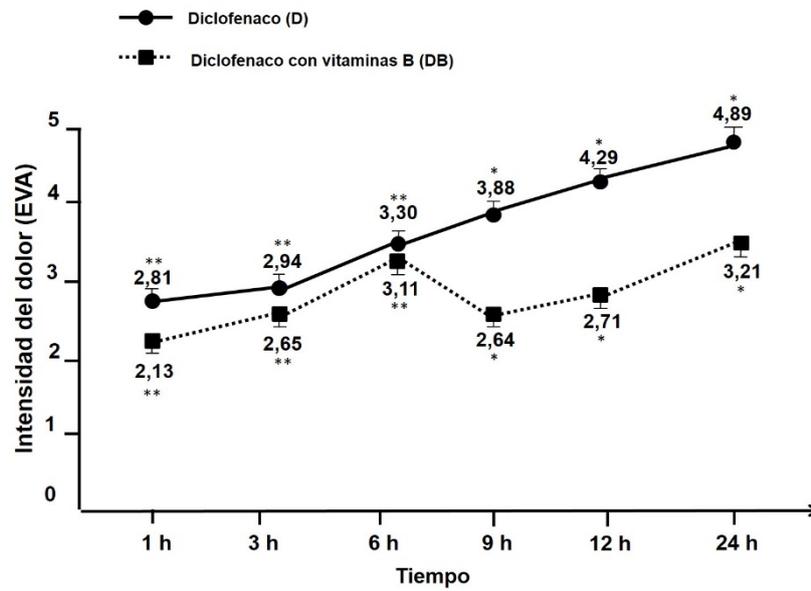
Tiempo
analgesia de
entre los
evaluados.

*p < 0,05; Prueba estadística U de Mann Withney.

Tabla II. total de entre los evaluados.	Consumo total de analgésicos (Tabletas)		Consumo analgésicos dos grupos
		Media ± DE	
	Diclofenaco	6,49 ± 0,97	0,10**
	Diclofenaco con vitaminas B	6,17 ± 1,42	

**p > 0,05; Prueba estadística T de Student para muestras independientes.

Figura 2. Intensidad del dolor según EVA durante las 24 horas posteriores a la realización de la cirugía de tercer molar. Cada punto representa la media \pm error estándar.



T- Student ** $p > 0,05$; * $p < 0,05$.