

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Analgesia multimodal en dolor postoperatorio, mediante
ibuprofeno y dosis bajas de tramadol, por vía intravenosa.
Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con
tramadol y con placebo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María del Rosario Salas Butrón

DIRIGIDA POR

**Emilio Vargas Castrillón
Antonio Portolés Pérez**

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**ANALGESIA MULTIMODAL EN DOLOR POSTOPERATORIO,
MEDIANTE IBUPROFENO Y DOSIS BAJAS DE TRAMADOL, POR
VÍA INTRAVENOSA. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE
CIEGO, CONTROLADO CON TRAMADOL Y CON PLACEBO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

María del Rosario Salas Butrón

DIRIGIDA POR

Emilio Vargas Castrillón

Antonio Portolés Pérez

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA



TESIS DOCTORAL

**ANALGESIA MULTIMODAL EN DOLOR POSTOPERATORIO,
MEDIANTE IBUPROFENO Y DOSIS BAJAS DE TRAMADOL, POR
VÍA INTRAVENOSA. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE
CIEGO, CONTROLADO CON TRAMADOL Y CON PLACEBO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA
PRESENTADA POR**

María del Rosario Salas Butrón

DIRIGIDA POR

**Emilio Vargas Castrillón
Antonio Portolés Pérez**

Madrid, 2025

A mi marido, Julio

A mis padres y hermanas

“La mente es como un paracaídas, sólo funciona si se abre”

Albert Einstein

Agradecimientos

La realización de esta tesis doctoral ha sido un camino largo y exigente, que no habría sido posible sin el acompañamiento constante de quienes me han brindado su apoyo a lo largo del proceso. En los ámbitos profesional y personal, he tenido la suerte de contar con personas cuya dedicación, generosidad y compromiso han sido esenciales. A todas ellas, deseo expresar mi más sincero y profundo agradecimiento.

Quiero expresar un especial agradecimiento a mis directores Emilio Vargas y Antonio Portolés, quienes hicieron posible el desarrollo de esta Tesis Doctoral; gracias por su dedicación, por su tiempo, por su apoyo y por compartir sus conocimientos.

También deseo extender mi agradecimiento a los adjuntos y residentes, con quienes comparto el día a día en un entorno clínico tan exigente como enriquecedor. Vuestra dedicación, entrega y compromiso no sólo han sido fuente de inspiración, sino también un apoyo importante en la realización de esta tesis. Agradezco de manera especial a Iván Alejandro, compañero y amigo, gracias por tu amistad, por tu apoyo y entusiasmo constante.

Quiero agradecer también a la Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos, y a la Unidad de Apoyo Metodológico a la Investigación del hospital Clínico San Carlos, cuya contribución ha sido fundamental para el desarrollo de esta tesis.

Un agradecimiento especial a mi familia, a quienes considero un auténtico regalo del cielo. A Julio, mi compañero de vida, gracias por tu apoyo en los momentos de mayor exigencia y por recordarme la importancia de cuidarme, incluso cuando todo se vuelve urgente. A mi madre, mi mejor amiga, gracias por tu amor incondicional, por ser mi pilar, mi alegría y mi inspiración constante. A mi padre, gracias por inculcarme el valor del esfuerzo, y por enseñarme a sonreír incluso en los días más difíciles. A mis hermanas, en especial a María del Carmen, por estar siempre cerca, por sus palabras de ánimo y por hacerme sentir acompañada incluso en la distancia.

A todos los nombrados y a los que involuntariamente haya podido omitir, mi más sincero agradecimiento. Gracias de corazón.

Contenido

	Pág.
Agradecimientos	VII
Contenido.....	IX
Lista de figuras.....	XIII
Lista de tablas	XV
Lista de símbolos y acrónimos	XIX
Resumen.....	XXIII
Abstract	XXVII
1. Estado del Conocimiento	1
1.1 Introducción	3
1.2 Definición del dolor.....	3
1.3 Historia del dolor	4
1.4 Epidemiología	5
1.5 Fisiopatología del dolor.....	6
1.6 Modulación del dolor	6
1.7 Clasificación del dolor	7
1.7.1 Según su duración en el tiempo	7
1.7.2 Según su mecanismo fisiopatológico	8
1.7.3 Según su intensidad.....	9
1.8 Evaluación del dolor	9
1.8.1 Escalas de valoración unidimensionales.....	10
1.8.2 Escalas de valoración multidimensionales:	10
1.9 Tratamiento del dolor	11
1.9.1 Antiinflamatorios no esteroideos.....	12
1.9.2 Opioides	22
1.9.3 Intervenciones no farmacológicas	30
1.9.4 Analgesia multimodal	30
1.10 Justificación.....	32
2. Hipótesis y Objetivos.....	35
2.1 Hipótesis.....	37
2.2 Objetivos	37
2.2.1 Objetivo principal.....	37
2.2.2 Objetivos secundarios.....	38
3. Método del Estudio	41
3.1 Diseño del estudio	43

3.2 Población a estudio.....	45
3.2.1 Criterios de selección.....	45
3.2.2 Medicación de rescate.....	47
3.2.3 Medicación concomitante.....	48
3.2.4 Medicación prohibida.....	48
3.3 Variables.....	49
3.3.1 Variable principal.....	49
3.3.2 Variables secundarias.....	49
3.3.3 Seguridad.....	50
3.4 Procedimientos del estudio.....	51
3.4.1 Visita de selección (visita 0).....	52
3.4.2 Visita cirugía - Día 0 (visita 1).....	52
3.4.3 Visita de seguimiento Día 7 ± 2 días (visita 2).....	54
3.5 Evaluación de eventos adversos.....	54
3.5.1 Definiciones.....	54
3.5.2 Notificación de AAG.....	56
3.5.3 Notificación de otros AA.....	56
3.5.4 Notificación de las reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI).....	56
3.5.5 Notificación de los errores de tratamiento del estudio incluido el mal uso/abuso.....	57
3.5.6 Atribución de causalidad.....	57
3.6 Recogida y gestión de datos.....	58
3.6.1 Codificación de campos del CRDe.....	60
3.7 Monitorización.....	67
3.8 Análisis estadístico.....	67
3.8.1 Cálculo de tamaño muestral.....	67
3.8.2 Información general.....	68
3.8.3 Gestión de datos y auditoria de calidad.....	68
3.8.4 Población analizada.....	68
3.8.5 Análisis estadístico.....	69
3.9 Financiación y aspectos económicos.....	70
3.10 Consideraciones éticas y legales.....	70
3.10.1 Cumplimiento ético y regulador.....	71
3.10.2 Procedimientos del consentimiento informado.....	71
3.10.3 Confidencialidad y protección de datos.....	72
3.10.4 Seguro de responsabilidad civil.....	72
3.10.5 Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm).....	72
3.11 Centros participantes.....	73
3.12 Procedimientos administrativos.....	73
3.12.1 Desviaciones del protocolo.....	73
3.12.2 Modificación sustancial del protocolo.....	74

3.12.3 Archivo de documentación	74
3.12.4 Registro de los datos	74
4. Resultados	77
4.1 Población de estudio	79
4.1.1 Distribución de los participantes	79
4.2 Características de la población.....	80
4.2.1 Datos demográficos y otras características basales.....	80
4.2.2 Antecedentes médicos y quirúrgicos	80
4.2.3 Tratamiento concomitante	82
4.3 Evaluación de eficacia.....	83
4.3.1 Variables principales de eficacia	83
4.3.2 Variables secundarias de eficacia.....	88
4.3.3 Análisis post-hoc.....	96
4.4 Evaluación de la seguridad	97
4.4.1 Grado de exposición	97
4.4.2 Eventos adversos.....	97
4.4.3 Muertes, otros acontecimientos adversos graves y otros acontecimientos adversos significativos	99
4.4.4 Evaluación del análisis de laboratorio	99
4.4.5 Hallazgos en las constantes vitales, exploración física y otras observaciones relacionadas con la seguridad.....	99
5. Discusión	101
5.1 Diseño.....	103
5.2 Población de estudio	106
5.3 Eficacia.....	107
5.4 Seguridad	109
5.5 Limitaciones.....	110
5.6 Trabajos futuros.....	111
6. Conclusiones	115
6.1 Conclusiones.....	117
Bibliografía	121
Anexos.....	137
Anexo I: Diseño del cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe).....	139
Anexo II: Dictamen del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos ...	191
Anexo III: Resolución de la Solicitud de Autorización de un Ensayo Clínico	195
Anexo IV: Certificado de comunicación oral.....	199
Anexo V: Artículo publicado.....	201

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. Escala Visual Analógica.....	10
Figura 2. Escala Numérica	10
Figura 3. Escala categórica	10
Figura 4. Escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud	12
Figura 5. Evolución anual del número de DHD. Consumo de AINEs en España	14
Figura 6. Evolución anual DHD por subgrupo ATC. Consumo de AINEs	14
Figura 7. Evolución anual DHD por principio activo. Derivados del ácido propiónico	15
Figura 8. Evolución anual del número de DHD. Consumo de opioides en España	23
Figura 9. Evolución anual DHD por subgrupo ATC. Consumo de opioides en España.	23
Figura 10. Evolución anual DHD por principio activo. Opioides combinados con otros analgésicos	24
Figura 11. Evolución anual DHD por principio activo. Otros opioides	24
Figura 12. Diseño del estudio.....	43
Figura 13. Registro de formularios del cuaderno de recogida de datos.....	59
Figura 14. Diagrama de flujo del ensayo clínico	79
Figura 15. Evolución temporal de PI por grupo de tratamiento. Población ITT	83
Figura 16. Evolución temporal de PI por grupo de tratamiento. Población PP	84
Figura 17. Evolución temporal de PID por grupo de tratamiento. Población ITT	86
Figura 18. Evolución temporal de PID por grupo de tratamiento. Población PP.....	86
Figura 19. Kaplan-Meier. Tiempo hasta la administración de medicación de rescate. Población ITT	95
Figura 20. Kaplan-Meier. Tiempo hasta la administración de medicación de rescate. Población PP	95
Figura 21. Análisis post-hoc. SPID hasta las 4 horas. Población ITT.....	96

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Clasificación de los AINES según su mecanismo de acción	13
Tabla 2. Clasificación de los principales fármacos opioides según su afinidad	22
Tabla 3. Características principales de la medicación del estudio	44
Tabla 4. Procedimientos programados por visita	51
Tabla 5. Características basales por grupo de tratamiento	80
Tabla 6. Antecedentes médicos y quirúrgicos por grupo de tratamiento	81
Tabla 7. Tratamiento concomitante por grupo de tratamiento	82
Tabla 8. Intensidad del dolor a las 6 horas. Población ITT	84
Tabla 9. Intensidad del dolor a las 6 horas. Población PP	85
Tabla 10. Análisis de PI a las 6 horas. Población ITT	85
Tabla 11. Análisis de PI a las 6 horas. Población PP	85
Tabla 12. Diferencia de intensidad del dolor a las 6 horas. Población ITT	87
Tabla 13. Diferencia de intensidad del dolor a las 6 horas. Población PP	87
Tabla 14. Análisis de PID a las 6 horas. Población ITT	88
Tabla 15. Análisis de PID a las 6 horas. Población PP	88
Tabla 16. Diferencia de intensidad del dolor a las 7 horas. Población ITT	89
Tabla 17. Diferencia de intensidad del dolor a las 7 horas. Población PP	89
Tabla 18. Análisis de PID a las 7 horas. Población ITT	89
Tabla 19. Análisis de PID a las 7 horas. Población PP	90
Tabla 20. SPID hasta las 7 horas. Población ITT	90
Tabla 21. SPID hasta las 7 horas. Población PP	90
Tabla 22. Análisis de SPID hasta las 7 horas. Población ITT	90
Tabla 23. Análisis de SPID hasta las 7 horas. Población PP	91
Tabla 24. Alivio del dolor a las 7 horas. Población ITT	91
Tabla 25. Alivio del dolor a las 7 horas. Población PP	91
Tabla 26. Análisis de PR a las 7 horas. Población ITT	91
Tabla 27. Análisis de PR a las 7 horas. Población PP	92
Tabla 28. Alivio del dolor total a las 7 horas. Población ITT	92
Tabla 29. Alivio del dolor total a las 7 horas. Población PP	92
Tabla 30. Análisis de TOTPAR hasta las 7 horas. Población ITT	93
Tabla 31. Análisis de TOTPAR hasta las 7 horas. Población PP	93

Tabla 32. Tasa de uso de la medicación de rescate. Población ITT	93
Tabla 33. Tasa de uso de la medicación de rescate. Población PP	93
Tabla 34. Tasa de participantes respondedores. Población ITT	94
Tabla 35. Tasa de participantes respondedores. Población PP	94
Tabla 36. Suma de PID hasta las 4 horas. Población ITT	96
Tabla 37. Suma de PID hasta las 4 horas. Población PP	97
Tabla 38. Análisis de SPID hasta las 4 horas. Población ITT	96
Tabla 39. Análisis de SPID hasta las 4 horas. Población PP	97
Tabla 40. Resumen de eventos adversos según MedDRA	98
Tabla 41. Alteraciones analíticas clínicamente significativas	99
Tabla 42. Modelos de dolor para estudios de eficacia en dolor agudo	104

Lista de símbolos y acrónimos

AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
AA	Acontecimiento adverso
AAG	Acontecimiento adverso grave
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
ALT	Alanina aminotransferasa
AMACR	α -metilacil-coenzima A racemasa
ANCOVA	Análisis de la covarianza
AST	Aspartato aminotransferasa
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical classification (Clasificación Anatómico-Terapéutica-Química)
AUC	Area Under the Curve (Área bajo la curva)
BOCF	Baseline Observation Carried Forward
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
CEIm	Comité de Ética de la Investigación con medicamentos
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CGRP	Calcitonin Gene Related Peptide (Péptido relacionado con el gen de la calcitonina)
C _{máx}	Concentración máxima
CNIO	Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials (Normas Consolidadas de Informes de Ensayos Clínicos)
COX	Ciclooxigenasa
CRDe	Cuaderno de recogida de datos electrónico
DDD	Dosis Diaria Definida
DHD	Dosis Diaria Definida por 1000 habitantes y día
DE	Desviación Estándar
EC	Escala categórica
ECA	Enzima Convertidora de la Angiotensina
EN	Escala numérica
EMA	European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)

ERAS	Enhanced Recovery After Surgery (Recuperación Acelerada Después de Cirugía)
EVA	Escala Visual Analógica
FC	Frecuencia cardiaca
FJD	Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz
GGT	Gamma-glutamyl transferasa
HR	Hazard ratio
HCSC	Hospital Clínico San Carlos
IBU/TRA	Ibuprofeno/tramadol
ICH	International Council for Harmonisation (Consejo Internacional de Armonización)
IASP	International Association for the Study of Pain (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor)
IECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IMAO	Inhibidores de la Monoaminooxidasa
IRSN	Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina
ISRS	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
ITT	Intention To Treat (Intención de tratamiento)
LOCF	Last Observation Carried Forward
LP	Hospital Universitario La Paz
LPr	Hospital Universitario La Princesa
MPQ	McGill Pain Questionnaire (Cuestionario de Dolor McGill)
mm	milímetros
NA	Noradrenalina
NMDA	N-metil-D-aspartato
NO	Óxido Nítrico
NRS	Numerical Rating Scale (Escala de calificación numérica)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PGE2	Prostaglandina E2
PI	Pain Intensity (Intensidad de dolor)
PID	Pain Intensity Difference (Diferencia de intensidad de dolor)
PP	Per Protocol (Por protocolo)
RA	Reacción Adversa
RAG	Reacción Adversa Grave

RAGI	Acontecimiento Adverso Grave e Inesperado
RAI	Reacción Adversa Inesperada
RyC	Hospital Universitario Ramón y Cajal
SPID	Sum of Pain Intensity Difference (Suma de las diferencias de intensidad de dolor)
TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
TENS	Transcutaneous electrical nerve stimulation (Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea)
T _{máx}	Tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima
TOTPAR	Total Pain Relief (Alivio total del dolor)
TxA2	Tromboxano A2
UICEC	Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos

Resumen

Analgesia multimodal en dolor postoperatorio, mediante ibuprofeno y dosis bajas de tramadol, por vía intravenosa. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con tramadol y con placebo.

Introducción

El dolor representa una de las principales causas de consulta médica y un factor determinante en el deterioro de la calidad de vida de las personas. Su percepción, modulada por factores neurofisiológicos, psicológicos y socioculturales, plantea un desafío constante en la práctica clínica. La transmisión del dolor a lo largo del organismo se realiza a través de múltiples vías neuroanatómicas y neuroquímicas, lo que complica su modulación terapéutica eficaz. Ante esta complejidad, la implementación de una estrategia de analgesia multimodal ha demostrado alta efectividad clínica. Este enfoque consiste en la administración de fármacos con distintos mecanismos de acción, dirigidos a diferentes receptores y rutas del dolor. Entre las principales ventajas de la analgesia multimodal, en el contexto postoperatorio, se destacan la sinergia farmacodinámica, la reducción de dosis individuales y, en consecuencia, la disminución de efectos adversos, especialmente los asociados al uso de opioides.

Los analgésicos opioides ofrecen beneficios terapéuticos significativos cuando se emplean de forma adecuada y racionalizada. La evidencia actual indica que la prescripción de dosis reducidas, particularmente en contextos como el postoperatorio, se asocia con una menor probabilidad de uso prolongado y un riesgo disminuido de desarrollar trastornos por consumo de opioides, la mayoría de los cuales están relacionados con la administración de dosis elevadas. Por su parte, los antiinflamatorios no esteroideos constituyen un pilar esencial en las estrategias de analgesia multimodal orientadas a la reducción del consumo de opioides.

Objetivo

El presente estudio piloto fue diseñado con el objetivo de evaluar de manera preliminar la eficacia analgésica y la tolerabilidad de dos combinaciones de dosis fijas intravenosas de ibuprofeno arginina que incorporan diferentes dosis bajas de tramadol HCl, en comparación con tramadol 100 mg en monoterapia y placebo, en el tratamiento del dolor postoperatorio tras la extracción quirúrgica de terceros molares impactados.

Materiales y Método

El estudio se llevó a cabo en cinco centros clínicos en España (Hospital Clínico San Carlos, Hospital Universitario La Paz, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Hospital Universitario La Princesa y Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz).

El diseño del estudio fue aleatorizado, doble ciego, de búsqueda de dosis, controlado con placebo y de dosis únicas. La duración del estudio fue de aproximadamente 5 semanas por participante. Los participantes que presentaron una intensidad de dolor moderada a intensa (Escala Visual Analógica ≥ 55 mm) en las 4 horas posteriores a la cirugía fueron aleatorizados para recibir uno de los siguientes tratamientos por vía intravenosa:

- Ibuprofeno/tramadol: 400/37,5 mg
- Ibuprofeno/tramadol: 400/75 mg
- Tramadol 100 mg
- Placebo

El tratamiento se administró mediante una infusión intravenosa controlada por bomba durante 30 minutos. A los participantes que no experimentaron un alivio adecuado del dolor con la medicación asignada se les permitió tomar medicación de rescate, que consistía en 1 g de paracetamol. En caso de requerirse una segunda dosis de rescate, se administró metamizol 575 mg. Aunque podía administrarse en cualquier momento, se recomendó esperar al menos 30 minutos tras la finalización de la infusión del tratamiento para permitir la aparición del efecto analgésico esperado y garantizar una evaluación adecuada de su eficacia.

La variable principal seleccionada fue la intensidad del dolor a las 6 horas, evaluada a través de la escala visual analógica; sin embargo, con el fin de evaluar la respuesta analgésica de manera más sensible y específica, se consideró adicionalmente la diferencia en la intensidad del dolor a las 6 horas. Como variables secundarias, se evaluaron la diferencia en la intensidad del dolor, la suma de las diferencias de intensidad del dolor, el alivio del dolor y el alivio total del dolor, todas ellas a las 7 horas post administración. También se evaluaron el uso de medicación de rescate y el tiempo transcurrido hasta su administración, así como los acontecimientos adversos.

Resultados

Un total de 72 participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de los cuatro grupos de tratamiento. Las características basales de los diferentes grupos de tratamiento estuvieron equilibradas. La edad media fue de 24,7 años (intervalo: 18-44). La mayoría de los participantes eran de raza blanca (91,7%) y el 66,7% fueron mujeres.

Los resultados del estudio demostraron que las combinaciones de ibuprofeno/tramadol proporcionaron una analgesia eficaz para el control del dolor moderado a intenso. La superioridad estadísticamente significativa ($p < 0,05$) y clínicamente relevante (reducción del dolor mayor al 40%) de las combinaciones sobre placebo se demostró, no sólo en el criterio de valoración principal, sino también en la totalidad de las variables secundarias. Al comparar las combinaciones de ibuprofeno/tramadol con tramadol 100 mg, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables evaluadas. Un total de 39 participantes (54,2%) recibieron medicación de rescate, siendo menor el tiempo transcurrido hasta la administración en los grupos placebo y tramadol 100 mg. Por otro lado, 38 participantes (52,8%) respondieron al tratamiento, reduciendo la intensidad del dolor en al menos 20% a las 7 horas, siendo los participantes de los grupos que recibieron las combinaciones de ibuprofeno/tramadol los que mejor respuesta presentaron: 64,7% para 400/37,5 mg y 68,4% para 400/75 mg.

Un análisis *post hoc* de la suma de las diferencias de intensidad del dolor desde el inicio hasta las 4 horas (*SPID_{0-4h}*) demostró que las combinaciones de ibuprofeno/tramadol presentan una eficacia analgésica significativamente superior en comparación con tramadol 100 mg ($p = 0,034$ para 400/37,5 mg; $p = 0,041$ para 400/75 mg).

El análisis de seguridad se realizó en los 72 participantes aleatorizados. Un total de 24 participantes (33,3%) presentaron uno o más eventos adversos, uno de ellos fue clasificado como grave, aunque no se consideró relacionado con la medicación del estudio. Todos los grupos de tratamiento presentaron perfiles de seguridad similares. Los eventos adversos más frecuentes fueron náuseas (6,9%), mareos (6,9%) y vómitos (5,6%). No se notificaron eventos fatales en ninguno de los grupos de tratamiento. Los signos vitales y los hallazgos del examen físico se mantuvieron estables a lo largo del estudio, sin mostrar cambios clínicamente relevantes con respecto a los valores basales.

Conclusiones

Las combinaciones de ibuprofeno/tramadol evaluadas en este estudio son eficaces y seguras en comparación con el placebo en el tratamiento del dolor moderado a intenso después de una cirugía dental. Por lo tanto, estas combinaciones a dosis fijas pueden considerarse como una buena opción para lograr una analgesia eficaz utilizando dosis más bajas de opiáceos. Se sugiere que la variable *SPID* es apropiada para la evaluación del efecto analgésico en esta clase de combinaciones de fármacos.

Abstract

Multimodal analgesia for postoperative pain using intravenous ibuprofen and low-dose tramadol. Randomized, double-blind, tramadol- and placebo-controlled clinical trial.

Background

Pain is one of the main reasons for seeking medical attention and a determining factor in the deterioration of people's quality of life. Its perception, modulated by neurophysiological, psychological, and sociocultural factors, poses a constant challenge in clinical practice. Pain is transmitted throughout the body via multiple neuroanatomical and neurochemical pathways, which complicates its effective therapeutic modulation. Given this complexity, the implementation of a multimodal analgesia strategy has proven to be highly effective clinically. This approach consists of administering drugs with different mechanisms of action, targeting different receptors and pain pathways. Among the main advantages of multimodal analgesia in the postoperative context are pharmacodynamic synergy, reduction of individual doses, and, consequently, a decrease in adverse effects, especially those associated with the use of opioids.

Opioid analgesics offer significant therapeutic benefits when used appropriately and rationally. Current evidence indicates that prescribing reduced doses, particularly in contexts such as the postoperative period, is associated with a lower likelihood of prolonged use and a reduced risk of developing opioid use disorders, most of which are related to the administration of doses.

Objective

This pilot study was designed to preliminarily evaluate the analgesic efficacy and tolerability of two fixed-dose combinations of intravenous ibuprofen arginine incorporating different low doses of tramadol HCl, compared with tramadol 100 mg monotherapy and placebo, in the treatment of postoperative pain following surgical removal of impacted third molars.

Materials and Methods

The study was conducted at five clinical centers in Spain (Hospital Clínico San Carlos, Hospital Universitario La Paz, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Hospital Universitario La Princesa, and Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz).

The study design was randomized, double-blind, dose-finding, placebo-controlled, and single-dose. The duration of the study was approximately 5 weeks per participant. Participants who experienced moderate to severe pain intensity (Visual Analog Scale $\geq$ 55 mm) within 4 hours after surgery were randomized to receive one of the following intravenous treatments:

- Ibuprofen/tramadol: 400/37.5 mg
- Ibuprofen/tramadol: 400/75 mg
- Tramadol 100 mg
- Placebo

The treatment was administered via a pump-controlled intravenous infusion over 30 minutes. Participants who did not experience adequate pain relief with the assigned medication were allowed to take rescue medication, consisting of 1 g of paracetamol. If a second rescue dose was required, metamizole 575 mg was administered. It could be administered at any time, but it was recommended to wait at least 30 minutes after the end of the treatment infusion to allow the expected analgesic effect to occur and to ensure an adequate assessment of its efficacy.

The primary variable selected was pain intensity at 6 hours; measured using the visual analogue scale; however, in order to evaluate the analgesic response more sensitively and specifically, the difference in pain intensity at 6 hours was also considered. As secondary variables, the difference in pain intensity, the sum of pain intensity differences, pain relief, and total pain relief were evaluated, all at 7 hours post-administration. The use of rescue medication and the time elapsed until its administration were also evaluated, as well as adverse events.

Results

A total of 72 participants were randomly assigned to one of the four treatment groups. The baseline characteristics of the different treatment groups were balanced. The mean age was 24.7 years (range: 18-44). Most participants were white (91.7%) and 66.7% were women.

The study results demonstrated that ibuprofen/tramadol combinations provided effective analgesia for the control of moderate to severe pain. The statistical and clinically relevant superiority (pain reduction greater than 40%) of the combinations over placebo was demonstrated not only in the primary variable but also in all secondary variables. When comparing ibuprofen/tramadol combinations with tramadol 100 mg, no significant differences were found in any of the variables evaluated. A total of 39 participants (54.2%) received rescue medication, with the time to administration being shorter in the placebo and tramadol 100 mg groups. On the other hand, 38 participants (52.8%) responded to treatment, reducing pain intensity by at least 20% at 7 hours, with participants in the groups receiving

ibuprofen/tramadol combinations showing the best response: 64.7% for 400/37.5 mg and 68.4% for 400/75 mg.

A post hoc analysis of the sum of pain intensity differences from baseline to 4 hours ($SPID_{0-4h}$) showed that ibuprofen/tramadol combinations had significantly superior analgesic efficacy compared with tramadol 100 mg ($p=0.034$ for 400/37.5 mg; $p=0.041$ for 400/75 mg).

The safety analysis was performed on the 72 randomized participants. A total of 24 participants (33.3%) experienced one or more adverse events, one of which was classified as serious, although it was not considered related to the study medication. All treatment groups presented similar safety profiles. The most common adverse events were nausea (6.9%), dizziness (6.9%), and vomiting (5.6%). No fatal events were reported in any of the treatment groups. Vital signs and physical examination findings remained stable throughout the study, with no clinically relevant changes from baseline values.

Conclusions

The ibuprofen/tramadol combinations evaluated in this study are effective and safe compared with placebo in the treatment of moderate to severe pain after dental surgery. Therefore, these fixed-dose combinations can be considered a good option for achieving effective analgesia using lower doses of opioids. It is suggested that the $SPID$ variable is appropriate for assessing the analgesic effect of this class of drug combinations.

1. Estado del Conocimiento

1.1 Introducción

El dolor es uno de los síntomas más frecuentes en la práctica clínica diaria. Desde hace algunas décadas, se le reconoce no sólo como un síntoma, sino también como una entidad clínica compleja que puede persistir incluso en ausencia de daño tisular evidente. El dolor agudo representa una manifestación clínica frecuente en pacientes hospitalizados, ya sea como consecuencia de una patología aguda o de procedimientos quirúrgicos¹.

El dolor agudo postquirúrgico constituye la manifestación clínica más reportada por los pacientes intervenidos, y se reconoce como uno de los factores determinantes que condicionan negativamente la recuperación funcional postoperatoria y retrasan el alta hospitalaria. La mayoría de los pacientes sometidos a cirugía refieren dolor postoperatorio agudo, pero la evidencia sugiere que menos de la mitad recibe un alivio adecuado del dolor postoperatorio².

El dolor se transmite a través de múltiples vías neuronales, cada una mediada por mecanismos fisiopatológicos distintos³. Esta complejidad justifica el uso de combinaciones farmacológicas que actúen sobre diferentes dianas. Este enfoque, conocido como analgesia multimodal, mejora el manejo del dolor al tiempo que reduce la dosis necesaria de medicamentos en monoterapia y, en consecuencia, minimiza los efectos secundarios^{4,5}.

La analgesia multimodal ofrece ventajas en el contexto postoperatorio. En primer lugar, la combinación de agentes con diferentes mecanismos analgésicos puede generar efectos sinérgicos, aumentando así la eficacia. Además, esta sinergia permite reducir las dosis individuales de los fármacos, minimizando los efectos adversos relacionados con la dosis, en particular al reducir la necesidad de opioides^{6,7,8}.

Existen diversas opciones de analgésicos para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, sin embargo, el beneficio clínico está a menudo condicionado por los efectos secundarios limitantes de la dosis. Varios estudios han demostrado que la combinación de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) con bajas dosis de tramadol reduce de manera significativa las puntuaciones de dolor, con un perfil de eficacia superior al observado con analgésicos administrados en monoterapia^{7,8}.

1.2 Definición del dolor

El dolor es una experiencia compleja y multifactorial que constituye uno de los síntomas más frecuentes en la práctica clínica. En 2020, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) actualizó su definición oficial, estableciendo que el dolor es “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada, o similar a la asociada, con daño tisular real o potencial”^{9,10,11}. Esta definición incorpora explícitamente los aspectos subjetivos y emocionales del dolor,

reconociendo su complejidad biológica, psicológica y social. La Organización Mundial de la Salud (OMS) adopta esta definición y subraya que el tratamiento del dolor debe considerarse una obligación médica, ética y legal, integrándolo en un enfoque centrado en los derechos del paciente, especialmente en contextos como los cuidados paliativos y el dolor crónico¹².

1.3 Historia del dolor

El dolor ha acompañado a la humanidad desde sus orígenes y ha sido, durante siglos, un fenómeno mal comprendido y frecuentemente subestimado. Su historia es la de un síntoma omnipresente, a la vez temido y resignadamente aceptado, que ha evolucionado de ser interpretado como un castigo divino o un desequilibrio espiritual, a convertirse en una entidad clínica multidimensional con implicaciones fisiológicas, psicológicas y sociales.

Los primeros testimonios escritos sobre el dolor se remontan al antiguo Egipto. Entre ellos destaca el Papiro de Ebers, fechado alrededor del año 1550 a.C., considerado uno de los documentos médicos más antiguos y relevantes de la historia, que ya abordaba aspectos relacionados con el sufrimiento físico. En él se describen más de 700 fórmulas y remedios para tratar diversas dolencias, entre ellas el dolor. Se hace referencia al uso de sustancias como el opio extraído de la adormidera o amapola real (*Papaver somniferum*), ya reconocido por sus propiedades analgésicas, así como ungüentos y métodos empíricos que combinaban lo mágico y lo farmacológico¹³.

Durante la Edad Media, el dolor adquirió una connotación espiritual, era visto como una prueba divina o una vía de redención. Este enfoque dificultó el desarrollo de intervenciones racionales, ya que aliviar el dolor podía interpretarse como interferir en la voluntad de Dios. No fue hasta el Renacimiento y, especialmente, con la llegada del pensamiento científico moderno que se comenzó a entender el dolor desde una perspectiva fisiológica.

Ya en los siglos XIX y XX, con el desarrollo de la neuroanatomía y la fisiología, se profundizó en los mecanismos de transmisión nociceptiva. En el año 1884, Max Von Frey y Alfred Goldscheider propusieron dos teorías fundamentales para la comprensión del dolor, que marcaron un punto de inflexión en la fisiología sensorial. Von Frey formuló la teoría de la especificidad sensitiva, según la cual existen receptores cutáneos específicos para cada tipo de estímulo, incluido el dolor, lo que introdujo el concepto de nociceptores especializados. Goldscheider defendió la teoría de la intensidad, que planteaba que el dolor no era producto de receptores específicos, sino del aumento progresivo en la intensidad de una estimulación sensorial general. Ambas propuestas, aunque opuestas, sentaron las bases de modelos posteriores y reflejan la evolución del pensamiento científico hacia una visión más compleja y multidimensional del dolor.

Ronald Melzack y Patrick Wall propusieron la influyente “teoría de la compuerta”, que revolucionó la comprensión del dolor al introducir el concepto de modulación espinal de los estímulos nociceptivos. Según este modelo, la médula espinal actúa como una “compuerta” que regula la transmisión de señales dolorosas hacia el cerebro, permitiendo que factores sensoriales, emocionales y cognitivos influyan en la percepción del dolor. Las fibras nerviosas de gran calibre, asociadas al tacto y a la presión, pueden inhibir la transmisión de señales nociceptivas provenientes de fibras más pequeñas a través de interneuronas inhibitorias en el asta dorsal de la médula espinal. Esta teoría no solo integró aspectos fisiológicos y psicológicos en el procesamiento del dolor, sino que también sentó las bases para el desarrollo de técnicas analgésicas como la estimulación eléctrica transcutánea y modificó el abordaje clínico del dolor crónico¹⁴.

En mayo de 1973, el profesor de anestesiología de la Universidad de Washington, John J. Bonica, reunió a un grupo interdisciplinario de investigadores y clínicos del dolor para debatir la necesidad de una organización profesional dedicada a la investigación y el manejo del dolor. Su visión era crear un foro internacional, interdisciplinario y equitativo que promoviera el conocimiento sobre el dolor, mejorara la formación de los profesionales de la salud y optimizara la atención a los pacientes. Como resultado, la IASP fue constituida el 9 de mayo de 1974. Desde su creación, la IASP ha establecido definiciones ampliamente aceptadas, como la definición oficial de dolor, y ha desarrollado una taxonomía estandarizada del dolor que permite clasificarlo según su mecanismo, su duración, y su localización anatómica. Esta clasificación ha sido adoptada internacionalmente y resulta esencial tanto para la investigación como para la práctica clínica. En 1975, la IASP fundó su revista científica oficial, PAIN, considerada actualmente como una de las revistas más influyentes en el campo de la medicina del dolor.

1.4 Epidemiología

Se estima que un 32 % de la población adulta en España presenta algún tipo de dolor¹⁵. En la encuesta Europea de Salud en España realizada en 2020¹⁶ el dolor estaba presente en más del 46% de los habitantes de la Comunidad de Madrid, 6 puntos porcentuales por encima del valor nacional¹⁷.

Según el Barómetro del Dolor Crónico 2022¹⁸, elaborado por la Fundación Grünenthal y el Observatorio del Dolor de la Universidad de Cádiz, el 25,9 % de la población adulta en España sufre dolor crónico, lo que representa aproximadamente nueve millones de personas. Por grupos de edad, la mayor prevalencia se observa entre los 55 y 75 años, con un 30,6 %. La edad media de los pacientes con dolor crónico se sitúa en 51,5 años. En cuanto al sexo, la prevalencia es significativamente mayor en mujeres, alcanzando el 30,5 %¹⁸.

1.5 Fisiopatología del dolor

El dolor se origina como consecuencia de la activación de un sistema neurofisiológico especializado denominado sistema nociceptivo, cuya función principal es alertar al organismo ante la presencia de un daño tisular real o potencial, facilitando así una respuesta adaptativa y protectora. Sin embargo, cuando los mecanismos de procesamiento nociceptivo se alteran, el dolor puede adquirir un carácter disfuncional y persistente, perdiendo su función biológica y convirtiéndose en una condición patológica en sí misma.

La generación del impulso doloroso se inicia en las terminales libres de las neuronas aferentes primarias, también conocidas como nociceptores, que responden a estímulos mecánicos, térmicos o químicos nocivos. Estos nociceptores están clasificados principalmente en fibras A δ , responsables del dolor rápido y localizado, y fibras C, más lentas, asociadas a un dolor difuso y persistente.

Tras la activación de los nociceptores, se produce la liberación de mediadores proinflamatorios como bradisinina, prostaglandinas, histamina, adenosín trifosfato y citocinas, los cuales amplifican la señal nociceptiva al reducir el umbral de activación neuronal. Este fenómeno conocido como sensibilización periférica se traduce clínicamente en hiperalgesia primaria que es la respuesta aumentada a estímulos dolorosos en el área lesionada¹⁹.

Una vez generado el potencial de acción en los nociceptores, este se transmite hacia el asta dorsal de la médula espinal, especialmente en las láminas I, II y V del asta posterior, donde se establece la primera sinapsis con interneuronas y neuronas de proyección. En este punto, se liberan neurotransmisores excitatorios como glutamato, sustancia P y péptido.

La sensibilización central se produce cuando hay una estimulación nociceptiva persistente o intensa, que conlleva una hiperexcitabilidad de las neuronas espinales. Este estado neuroplástico se traduce en hiperalgesia secundaria, donde estímulos habitualmente no dolorosos generan dolor. La activación persistente de los receptores N-metil-D-aspartato, junto con cambios epigenéticos y gliales, contribuyen a la cronificación del dolor.

1.6 Modulación del dolor

La variabilidad interindividual en la percepción del dolor frente a lesiones tisulares de características similares constituye una evidencia clara del carácter multidimensional y subjetivo del fenómeno doloroso. Factores neuropsicológicos como la expectativa, la atención, la ansiedad o la sugestión modulan significativamente la experiencia dolorosa, pudiendo inducir efectos analgésicos mediados por placebo o, por el contrario, potenciar la nocicepción a través del efecto nocebo²⁰.

1.7 Clasificación del dolor

Con el objetivo de facilitar su abordaje clínico, diagnóstico y terapéutico, resulta fundamental disponer de una clasificación sistemática que permita identificar los distintos tipos del dolor. Este puede clasificarse según diversos criterios, entre ellos: la duración, la fisiopatología, la localización anatómica y la intensidad. Cabe destacar que estas categorías no son excluyentes entre sí. En la práctica clínica es frecuente la presencia de dolor mixto, en el que coexisten simultáneamente varios mecanismos patogénicos.

1.7.1 Según su duración en el tiempo

- **Dolor agudo:** se trata de una experiencia sensorial y emocional transitoria que cumple una función biológicamente adaptativa, actuando como señal de alarma frente a un daño tisular actual o potencial. Su curso es limitado, habitualmente inferior a los tres meses, y su resolución suele coincidir con la remisión de la causa subyacente. Presenta un mínimo componente afectivo-emocional y rara vez se asocia a mecanismos de sensibilización central sostenida. Aunque se considera transitorio, su manejo inadecuado puede provocar consecuencias fisiopatológicas importantes, así como la cronificación del dolor en un porcentaje significativo de pacientes.
- **Dolor crónico:** definido como aquel que persiste más allá del tiempo habitual de curación tisular (generalmente mayor a 3-6 meses) o que se mantiene en ausencia de una causa nociceptiva evidente. Se considera una entidad clínica autónoma, con alteraciones neurobiológicas subyacentes y un componente psicógeno significativo. Su curso es indefinido y frecuentemente se asocia a deterioro funcional y afectación de la calidad de vida. La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) divide el dolor crónico en siete grupos: dolor crónico primario, dolor crónico por cáncer, dolor crónico postquirúrgico o postraumático, dolor crónico neuropático, dolor orofacial y cefalea, dolor visceral crónico y dolor crónico musculoesquelético²¹.
- **Dolor irruptivo:** corresponde a una exacerbación transitoria e intensa del dolor que ocurre en pacientes con dolor basal adecuadamente controlado mediante tratamiento analgésico. Este tipo de dolor aparece de forma inesperada o predecible (por movimiento, esfuerzo o estímulo), alcanza su pico en pocos minutos y suele tener corta duración. Es frecuente en pacientes oncológicos y requiere una estrategia terapéutica específica, generalmente con analgésicos de acción rápida y vida media corta.

1.7.2 Según su mecanismo fisiopatológico

- **Dolor nociceptivo:** constituye la forma más prevalente de dolor. Este tipo de dolor es el resultado de la activación funcional de nociceptores periféricos en respuesta a estímulos nocivos (mecánicos, térmicos o químicos), lo que desencadena la transmisión del impulso a través de las vías espinotalámicas hacia estructuras superiores del sistema nervioso central, incluyendo la corteza somatosensorial. Podemos diferenciar dos tipos:

- a) **Dolor somático:** se origina a partir de la activación anómala de nociceptores presentes en tejidos somáticos, ya sean superficiales o profundos. Este tipo de dolor suele ser bien localizado, de carácter punzante, pulsátil o mecánico, y en ocasiones puede presentar irradiación siguiendo trayectos nerviosos periféricos cuando hay compromiso radicular o neurogénico asociado. Es fácilmente delimitable por el paciente y típicamente responde de forma predecible a la analgesia convencional.
- b) **Dolor visceral:** se genera a partir de la activación patológica de nociceptores localizados en órganos internos (por ejemplo, gastrointestinal, genitourinario). Este dolor se caracteriza por su naturaleza difusa y mal localizada, con posible irradiación a zonas somáticas distantes. Con frecuencia se acompaña de manifestaciones autonómicas como náuseas, sudoración, cambios en la frecuencia cardíaca o presión arterial, y puede asociarse a fenómenos reflejos como contracción muscular.

Es posible que en un mismo paciente coexistan diferentes tipos de dolor, dependiendo de la etiología o las características de la enfermedad subyacente; en tales casos, se considera que presenta un dolor de tipo mixto (somático y visceral).

- **Dolor neuropático:** se origina como consecuencia de una lesión directa o disfunción del sistema nervioso, ya sea a nivel central o periférico. Este dolor se caracteriza clínicamente por una alteración de la sensibilidad, manifestándose como dolor urente, punzante, acompañado de parestesias, disestesias, hiperalgesia, hiperestesia y frecuentemente alodinia.
- **Dolor psicógeno:** se refiere a un tipo de dolor en el que predominan factores psicológicos, emocionales y contextuales en la génesis o perpetuación de la experiencia dolorosa, sin que se identifique una causa orgánica proporcional. Es característico el requerimiento progresivo de escaladas analgésicas con respuesta terapéutica limitada, lo cual sugiere una disociación entre la intensidad percibida del dolor y los hallazgos clínicos.

En diciembre de 2017, la IASP aceptó el término “dolor nociplástico”, definido como aquel dolor que surge de una nocicepción alterada, a pesar de que no existe evidencia clara de daño tisular real o potencial que active los nociceptores periféricos, ni de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que explique el dolor.

1.7.3 Según su intensidad

El dolor por su intensidad puede ser leve, moderado o intenso. Es importante destacar que la intensidad del dolor no se correlaciona necesariamente con la gravedad del proceso patológico y puede variar considerablemente entre distintos individuos.

- **Dolor leve:** se manifiesta con una intensidad que permite al paciente mantener sus actividades de la vida diaria sin limitaciones significativas. Generalmente responde a analgésicos no opioides, como AINEs o paracetamol.
- **Dolor moderado:** presenta una intensidad que interfiere parcialmente con las actividades habituales del paciente, disminuyendo su rendimiento funcional. En estos casos, se requiere el uso de opioides débiles o de nivel intermedio (como tramadol o codeína), frecuentemente en combinación con analgésicos o antiinflamatorios.
- **Dolor intenso:** se caracteriza por una interferencia significativa en el reposo, el sueño y las funciones básicas, con marcado deterioro en la calidad de vida. Su control suele requerir el empleo de opioides mayores (como morfina, oxicodona o fentanilo), bajo una monitorización estricta de la respuesta clínica, efectos adversos y posibles fenómenos de tolerancia o dependencia.

1.8 Evaluación del dolor

La evaluación del dolor constituye un pilar fundamental en su abordaje clínico, permitiendo caracterizar su intensidad, duración, localización y repercusión funcional. Esta valoración debe ser multidimensional, incorporando escalas validadas y herramientas específicas según el tipo de dolor, con el fin de optimizar la estrategia terapéutica individualizada²².

Durante las últimas tres décadas, se ha producido un notable avance en la validación de múltiples escalas y herramientas clínicas, orientadas a distintas condiciones clínicas.

1.8.1 Escalas de valoración unidimensionales

En el abordaje del dolor agudo, la evaluación se basa principalmente en escalas unidimensionales, lo que determina un enfoque cuantitativo orientado a valorar la intensidad del dolor.

- **Escala Visual Analógica (EVA):** permite medir la intensidad del dolor con la máxima reproductibilidad entre los observadores. Consiste en una línea horizontal de 10 cm o 100 mm en cuyos extremos se encuentran los límites de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad, y en el derecho la mayor intensidad. Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indique la intensidad y se mide con una regla milimetrada^{23,24,25,26} (*Figura 1*).



Figura 1. Escala Visual Analógica

- **Escala numérica:** escala numerada del 1 al 10, donde 0 es la ausencia de dolor y 10 es la mayor intensidad. El paciente selecciona el número que mejor evalúa la intensidad del síntoma²⁷ (*Figura 2*).

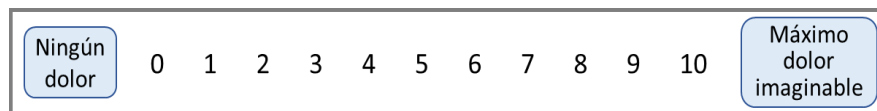


Figura 2. Escala Numérica

- **Escala Verbal:** se utiliza si el paciente no es capaz de cuantificar los síntomas con las otras escalas. Expresa la intensidad del síntoma en categorías, lo que resulta más sencillo (0=nada/ausente; 1=poco/bajo; 2=moderado; 3=intenso; 4=muy intenso)²⁸ (*Figura 3*).

0	1	2	3	4
Ausente	Bajo	Moderado	Intenso	Muy intenso

Figura 3. Escala categórica

1.8.2 Escalas de valoración multidimensionales

La evaluación del dolor crónico constituye un desafío clínico y científico, que implica una experiencia subjetiva compleja que no puede reducirse a parámetros exclusivamente cuantitativos. Por ello, se requiere un enfoque multidimensional que

combine herramientas cualitativas y cuantitativas, capaces de captar tanto la intensidad del dolor como su impacto emocional, funcional y social^{29,30}. En este contexto, se han desarrollado diversas escalas multidimensionales, entre ellas el Cuestionario de dolor de McGill, la Escala de Ansiedad-Depresión y el índice de Discapacidad de Oswestry.

1.9 Tratamiento del dolor

El tratamiento del dolor constituye uno de los desafíos clínicos más relevantes en la práctica médica. Su complejidad deriva no solo de la diversidad de etiologías y mecanismos fisiopatológicos implicados (nociceptivos, neuropáticos o mixtos), sino también de la dimensión subjetiva y multidimensional que caracteriza la experiencia dolorosa. En este sentido, el abordaje terapéutico del dolor debe ser individualizado, que contemple no solo la intensidad y características clínicas del mismo, sino también los factores psicosociales que contribuyen a su cronificación.

Cada clase de fármaco analgésico actúa en distintos niveles de la vía nociceptiva, y la combinación de agentes con mecanismos de acción complementarios puede generar un efecto analgésico sinérgico, permitiendo la reducción de las dosis individuales y, en consecuencia, una menor incidencia de efectos adversos. El dolor nociceptivo se trata fundamentalmente con AINE, analgésicos no opioides y opioides, en función de su intensidad. Por otro lado, el tratamiento del dolor neuropático se basa fundamentalmente en el uso de fármacos moduladores de la sensibilización central, como antidepresivos tricíclicos, y anticonvulsivantes³¹.

La OMS propone un enfoque escalonado para el tratamiento farmacológico del dolor, conocido como la escalera analgésica, inicialmente diseñada para pacientes oncológicos, pero ampliamente adoptada en contextos clínicos diversos (*Figura 4*). Esta estrategia sugiere iniciar el primer escalón con analgésicos no opioides como el paracetamol o AINEs en casos de dolor leve. Si la respuesta es insuficiente o el dolor progresa en intensidad, se recomienda avanzar a opioides menores y/o paracetamol y/o AINEs y, posteriormente, a opioides mayores y combinaciones con medicamentos del primer escalón en situaciones de dolor intenso agudo o crónico que no se controla con los opioides menores a dosis máxima, siempre monitorizando los efectos adversos.

En el tratamiento del dolor crónico no oncológico, debe tenerse en cuenta que los opioides únicamente han demostrado eficacia a corto plazo (menos de 12 semanas), sin evidencia sólida que respalde su beneficio en el largo plazo, mientras que los riesgos asociados como dependencia, tolerancia y efectos adversos están bien documentados. Aunque algunas guías clínicas desaconsejan su uso en este contexto, otras contemplan su indicación en pacientes seleccionados, cuando el dolor es refractario a otras terapias y tiene un impacto significativo sobre la funcionalidad y calidad de vida, siempre bajo supervisión y reevaluación periódica^{32,33,34,35,36}.

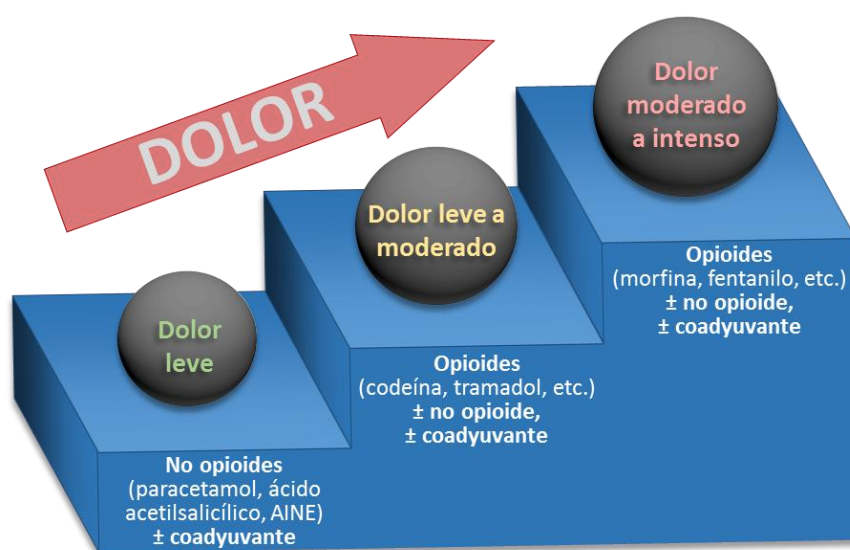


Figura 4. Escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud

Si bien el tratamiento del dolor abarca un amplio espectro de estrategias tanto farmacológicas como no farmacológicas, en la presente tesis doctoral se ha optado por centrar el análisis en ibuprofeno y tramadol, dada su relevancia clínica en el manejo del dolor agudo postoperatorio, su uso ampliamente extendido en el ámbito hospitalario y la evidencia disponible que respalda los beneficios de su administración combinada en contextos de dolor moderado a intenso. En este marco, y considerando que el objetivo principal de esta tesis es evaluar la eficacia analgésica de dicha combinación, se abordarán a continuación las características farmacológicas de ambos principios activos.

1.9.1 Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINEs constituyen una de las clases farmacológicas más utilizadas en el tratamiento del dolor, particularmente en contextos de dolor agudo de origen nociceptivo, como el dolor postoperatorio, musculoesquelético o inflamatorio. Su eficacia analgésica, antipirética y antiinflamatoria se debe principalmente a la inhibición reversible de las enzimas ciclooxigenasas (COX), encargadas de catalizar la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos, mediadores clave en los procesos inflamatorios y en la sensibilización periférica del nociceptor.

La elección del AINE debe individualizarse, considerando el perfil de riesgo del paciente y la duración del tratamiento, priorizando siempre el menor riesgo con igual eficacia analgésica. En la *Tabla 1* se describe la clasificación de los AINEs según su actividad sobre la COX³⁷.

Tabla 1. Clasificación de los AINES según su mecanismo de acción

Inhibidores selectivos COX-2	
▪ Oxicams: meloxicam ▪ Sulfoanilida: nimesulida ▪ Indolacéticos: etodolaco ▪ Coxibs: celecoxib, etoricoxib, valdecoxib, lumiracoxib, parecoxib	
Inhibidores NO selectivos de la COX	
Derivados del ácido salicílico	Aspirina, salicilato de sodio, acetilsalicilato de lisina, salsalato, trisalicilato de magnesio y colina, diflunisal, ácido salicilsalicílico, salicilsalicílico de metilo, olsalazina, eterilato, fosfosal, salicilamida
Derivados del paraaminofenol	Paracetamol, propacetamol, fenazopiridina
Derivados de las pirazolonas	Metamizol, propifenazona, fenilbutazona, oxifenbutazona
Derivados del ácido propiónico	Ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, oxaprozina, ketoprofeno, flurbiprofeno, piquetoprofeno, ácido tiaprofénico, fenbufeno, carprofeno, piroprofeno, indobufeno
Derivados ácidos enólicos (oxicams)	Piroxicam, tenoxicam, ampiroxicam, pivoxicam, lornoxicam, cinnoxiam
Derivados ácido antranílico (fenamatos)	Ácido mefenámico, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, floctafenina, glafenina
Derivados del ácido acético	▪ Indolacéticos: indometacina, oximetacina, acemetacina, glucametacina ▪ Pirrolacéticos: tolmetina, ketorolaco, sulindaco ▪ Fenilacéticos: diclofenaco, alclofenaco, fentiazaco, nepafenaco ▪ Naftilacético: nabumetona

1.9.1.1 Consumo de AINEs en España

Según el Observatorio de uso de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)³⁸, el consumo de AINEs en España disminuyó sostenidamente entre 2010 y 2018, pasando de 63,27 DHD a 41,39 DHD, lo que representa una reducción del 34,58%, equivalente a una disminución promedio de 2,74 DHD por año. Los datos de consumo hacen referencia a envases dispensados en farmacias con cargo al Sistema Nacional de Salud. No se incluye el consumo hospitalario, ni el procedente de recetas privadas, ni la dispensación sin receta.

Seguidamente, en 2019 se observó un repunte en el consumo, sin embargo, en 2020 el consumo volvió a descender manteniendo la tendencia previa. A partir del 2021 se evidencia un cambio de tendencia con un incremento progresivo en el consumo de AINEs, posiblemente relacionado al síndrome post COVID-19 caracterizado por dolor muscular, articular y cefalea persistente (*Figura 5*).

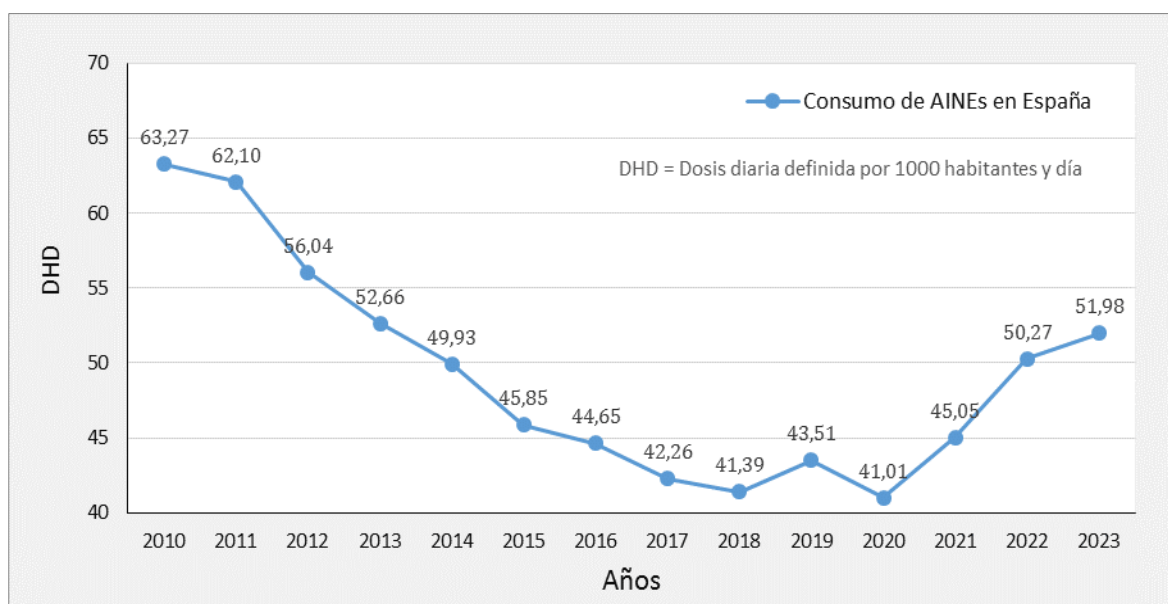


Figura 5. Evolución anual del número de DHD. Consumo de AINEs en España

Fuente: Observatorio de uso de medicamentos. AEMPS. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>

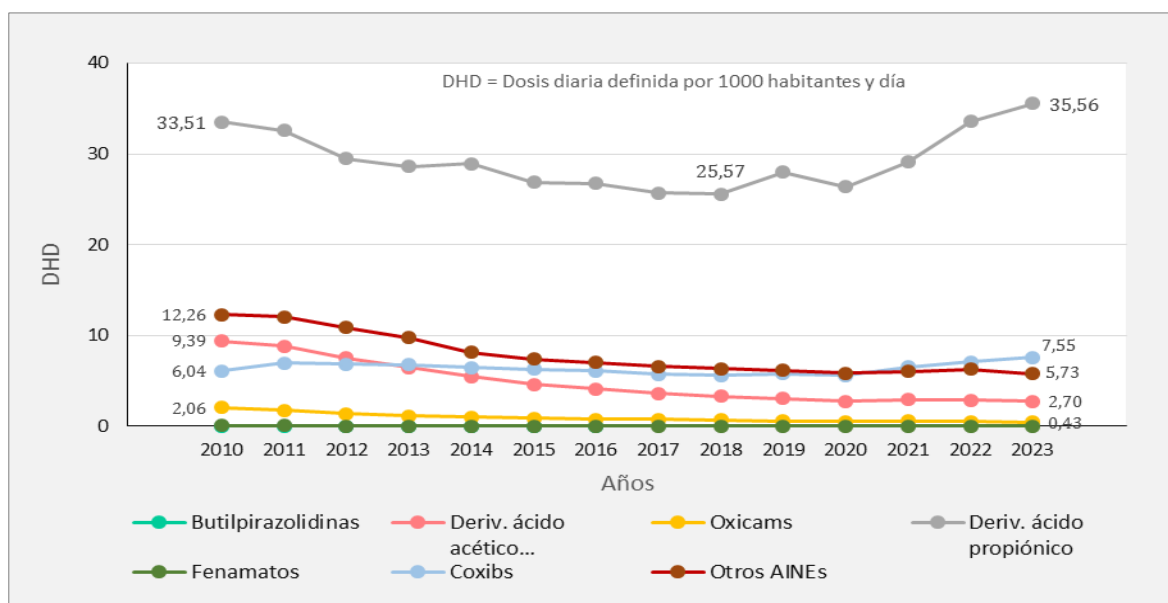


Figura 6. Evolución anual DHD por subgrupo ATC. Consumo de AINEs

Fuente: Observatorio de uso de medicamentos. AEMPS. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>

En la mayoría de subgrupos terapéuticos (*Figura 6*), se observó una tendencia decreciente homogénea entre 2010 y 2023, a excepción del subgrupo Coxibs que incrementó ligeramente su tasa de consumo en el mismo periodo (de 6,04 DHD a 7,55 DHD), y del subgrupo de derivados del ácido propiónico, cuya curva mantuvo una pendiente negativa entre 2010 (33,51 DHD) y 2018 (25,57 DHD), seguida de un repunte en el consumo en 2019, un ligero descenso en el 2020 y un incremento

significativo entre 2021 y 2023, alcanzando en este último año un índice de consumo de 35,56 DHD, superior incluso al registrado en 2010.

El subgrupo de derivados del ácido propiónico registra las tasas de consumo más altas en España. En 2010 representaba el 53 % del consumo total de AINEs, en 2018 alcanzó el 61,8 %, y en 2023 superó las dos terceras partes del consumo total alcanzando el 68,4 % de DHD. Resulta lógico suponer que este subgrupo incide directamente en la tendencia del consumo general de AINEs mostrado en la *Figura 5*.

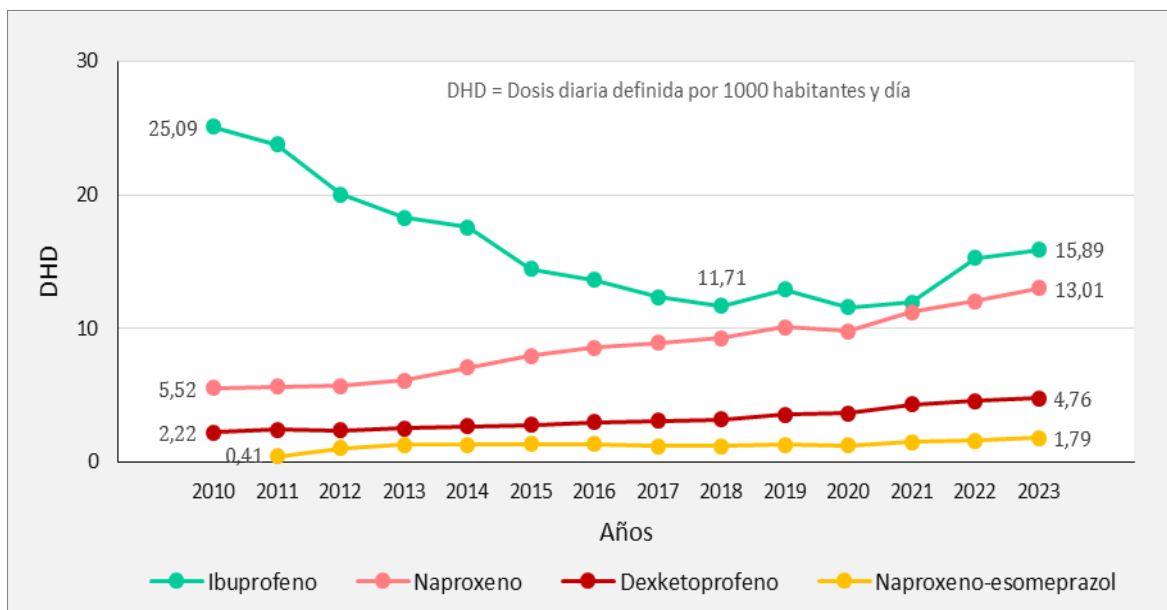


Figura 7. Evolución anual DHD por principio activo. Subgrupo: derivados del ácido propiónico

Fuente: Observatorio de uso de medicamentos. AEMPS. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>

En el subgrupo de derivados del ácido propiónico destaca el ibuprofeno, por ser el principio activo de uso más extendido, y pese a la disminución en su consumo en el periodo comprendido entre 2010 y 2018 (25,09 DHD y 11,71 DHD, respectivamente), se mantiene por encima de otros principios activos como naproxeno, dexketoprofeno y naproxeno-esomeprazol a lo largo de todo el periodo de estudio (*Figura 7*).

1.9.1.2 Ibuprofeno

El ibuprofeno es uno de los AINEs más utilizado por su eficacia analgésica, antipirética, antiinflamatoria y su buena tolerabilidad. Desde su introducción en la década de 1960, se han desarrollado diversas formulaciones con el objetivo de adaptarse a diferentes contextos clínicos y vías de administración.

a) Farmacocinética

En ensayos clínicos de fase I, no se observaron diferencias clínicamente significativas en los parámetros farmacocinéticos entre la administración intravenosa y la administración oral, excepción hecha de la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$)^{39,40}. Los datos farmacocinéticos de dosis de 400 y 800 mg de ibuprofeno intravenoso fueron analizados, comparándose con la formulación oral observándose que la $C_{\text{máx}}$ disminuye a medida que aumenta la duración de la infusión, y que ninguna presentación oral alcanza los niveles de $C_{\text{máx}}$ observados con las formulaciones intravenosas. La infusión de 400 mg duplicó la $C_{\text{máx}}$ de la dosis oral, y presentó un tiempo de absorción ($T_{\text{máx}}$) mucho más corto, aunque la biodisponibilidad oral se mantuvo cercana al 100 %. La administración de una dosis única de 400 mg de ibuprofeno por vía intravenosa a voluntarios adultos sanos obtuvo una $C_{\text{máx}}$ de 39,8 mg/l, un valor de AUC de 109,3 mg·h/l y una semivida de eliminación de 2,2 horas. No se encontraron diferencias entre la duración de la infusión en 30 o 60 minutos^{39,40}.

El ibuprofeno presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (>99%) principalmente con albúmina. Aunque esta elevada afinidad podría sugerir interacciones por desplazamiento con otros fármacos, no se ha demostrado una mayor exposición o toxicidad cuando se administra junto con medicamentos como warfarina o fenitoína. Debido a su alta fijación plasmática, el ibuprofeno presenta un bajo volumen de distribución (0,1–0,2 l/kg), similar al volumen plasmático. No obstante, muestra una buena distribución en tejidos periféricos como el sistema nervioso central y el líquido sinovial, donde ejerce su efecto terapéutico.

El ibuprofeno se sintetiza como una mezcla racémica compuesta por dos enantiómeros: R-ibuprofeno y S-ibuprofeno, siendo este último el responsable principal de su actividad farmacológica. Aproximadamente entre el 50 % y el 65 % del R-ibuprofeno se convierte en el enantiómero activo mediante la acción de la enzima α -metilacil-coenzima A racemasa, proceso que ocurre principalmente en el hígado, aunque también puede tener lugar en el intestino. El ibuprofeno se elimina principalmente por metabolismo hepático, excretándose menos del 10 % inalterado en orina. Su eliminación se basa en el metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450, principalmente por la isoenzima CYP2C9, que cataliza la formación de metabolitos como 2-hidroxi-ibuprofeno y 3-hidroxi-ibuprofeno, los cuales posteriormente se transforman en carboxibuprofeno a través de deshidrogenasas citosólicas. Estos metabolitos, inactivos, son conjugados en reacciones de fase II (glucuronidación) con compuestos hidrofílicos y excretados por orina, representando el 37% (carboxibuprofeno) y 25 % (2-hidroxi-ibuprofeno) de los productos eliminados.

Además de CYP2C9, otras isoenzimas como CYP2C8, CYP3A4 y CYP2C19 pueden participar en el metabolismo, aunque con menor relevancia. La isoenzima CYP2C8 muestra estereoselectividad, con mayor afinidad por la 2-hidroxilación del R-ibuprofeno. Un 15 % de la dosis total puede ser metabolizada directamente por glucuronidación a ibuprofeno acil-glucurónido, principalmente por enzimas UGT como UGT1A3, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7 y UGT2B17, y en el intestino por UGT1A10⁴¹.

b) Farmacodinamia

El ibuprofeno actúa principalmente mediante la inhibición no selectiva y reversible de las enzimas COX-1 y COX-2, responsables de la síntesis de prostanoïdes a partir del ácido araquidónico. Estudios in vitro han demostrado que el S-ibuprofeno es el enantiómero con mayor potencia inhibitoria sobre ambas isoformas enzimáticas, con valores de CI₅₀ de 2,1 µmol/L para COX-1 y 1,6 µmol/L para COX-2. En contraste, el R-ibuprofeno es considerablemente menos activo, siendo 15 veces menos potente frente a COX-1 (CI₅₀ de 34,9 µmol/L) y prácticamente ineficaz contra COX-2 (CI₅₀ de 250 µmol/L).

Las enzimas COX catalizan la conversión del ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos inestables, los cuales son precursores de prostaglandinas (PGE₂, PGD₂, PGF₂α, PGI₂) y tromboxanos (TxA₂). Estos mediadores cumplen funciones clave en diversos procesos fisiológicos y patológicos, incluyendo la regulación de la inflamación, el dolor, la fiebre y la homeostasis vascular y gastrointestinal⁴⁰.

Prostaglandinas como PGE₂ y PGI₂ están implicadas en procesos proinflamatorios que incluyen el desarrollo de edema, aumento de la permeabilidad vascular, reclutamiento leucocitario y la sensibilización de neuronas nociceptivas. El efecto analgésico del ibuprofeno es de intensidad moderada, con un techo terapéutico inferior al de los opioides, aunque presenta ventajas en cuanto a la menor incidencia de efectos adversos y la ausencia de dependencia o tolerancia. Además, su eficacia antipirética se relaciona con la inhibición de PGE₂ en el hipotálamo, prostaglandina inducida por pirógenos endógenos como citoquinas o endotoxinas. Por otra parte, la inhibición de PGE₂ y PGF₂α, mediadores del espasmo del músculo liso uterino, explica su utilidad clínica en el tratamiento de la dismenorrea primaria. El ibuprofeno resulta eficaz en dolores de diversa etiología, especialmente en aquellos con componente inflamatorio donde las prostaglandinas juegan un papel central⁴².

El ibuprofeno inhibe la producción de TxA₂, metabolito de la COX-1 en las plaquetas. TxA₂ provoca la vasoconstricción capilar y promueve la activación y agregación plaquetaria, lo que conduce a la formación de trombos. Al inhibir la COX-1 de las plaquetas de manera reversible, el ibuprofeno presenta un efecto antiagregante plaquetario leve y transitorio^{40,43}.

c) Farmacogenética

Entre el 10 % y el 20 % de la población española presenta variantes genéticas que pueden modificar su respuesta a fármacos, como el ibuprofeno, según un estudio realizado por investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Este trabajo analiza el efecto de la variabilidad genética en 21 genes implicados en el metabolismo, transporte y acción farmacológica. El análisis se basó en datos genéticos de 3.006 individuos representativos de la población española⁴⁴.

Estudios de farmacogenética con ibuprofeno han evaluado el impacto de diversos polimorfismos genéticos sobre sus propiedades farmacocinéticas como el aclaramiento, la vida media y el área bajo la curva, así como sobre parámetros farmacodinámicos, incluyendo la inhibición de las isoenzimas COX-1 y COX-2. Asimismo, se ha analizado su influencia en el perfil de seguridad, en particular en la aparición de eventos adversos gastrointestinales, y en la eficacia terapéutica^{40,45}.

Diversos estudios han investigado el impacto de las variaciones genéticas en los genes CYP2C8 y CYP2C9 sobre la farmacocinética del ibuprofeno, dada la relevancia de estas enzimas en su aclaramiento hepático. En pacientes portadores del alelo variante CYP2C9*3, se observó una reducción significativa del aclaramiento en comparación con aquellos con el genotipo CYP2C9 *1/*1, mientras que el alelo CYP2C9*2 no parece ejercer un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del fármaco⁴⁶. Un estudio reveló que esta disminución en el aclaramiento en portadores de CYP2C9*3 se asoció con un aumento del efecto farmacológico, evidenciado por una inhibición más prolongada de la formación de TxB₂ y de la síntesis de PGE₂, así como por un mayor grado de inhibición de las enzimas COX-1 y COX-2^{40,47}. La mayoría de los estudios han indicado que el alelo CYP2C8*3 se asocia con una reducción en el aclaramiento del ibuprofeno.

Algunos estudios han planteado que una reducción en el aclaramiento del ibuprofeno, asociada a variantes en los genes CYP2C8 y CYP2C9, podría elevar el riesgo de hemorragia gastrointestinal debido a niveles plasmáticos más sostenidos del fármaco⁴⁵.

Un estudio evaluó el efecto de polimorfismos en los genes PTGS1 (COX-1) y PTGS2 (COX-2) sobre la percepción del dolor tras la extracción de terceros molares⁴⁷, comparando la respuesta de ibuprofeno frente a rofecoxib. Los autores también evaluaron la expresión del ARNm de las ciclooxigenasas y de otros genes relacionados en biopsias de mucosa oral obtenidas antes y entre 2 y 4 horas después de la cirugía. No se encontraron asociaciones significativas entre las variantes de PTGS1 y la expresión génica o la respuesta analgésica.

Sin embargo, una variante en la región promotora del gen PTGS2, rs20417 (-765G>C) se asoció con una menor expresión de ARNm de PTGS2 en tejido mucoso, y con una mayor eficacia analgésica del ibuprofeno en los portadores del alelo variante. A las 48 horas tras la cirugía, los pacientes portadores del alelo menor de rs20417 (genotipos CC + CG) reportaron puntuaciones significativamente más bajas en la escala analógica visual tras el tratamiento con ibuprofeno en comparación con rofecoxib (ibuprofeno: $7,0 \pm 1,9$ mm vs. rofecoxib: $37,0 \pm 6,8$ mm; $p < 0,01$). En contraste, los pacientes homocigotos para el alelo mayor (GG) mostraron una mejor respuesta a rofecoxib que a ibuprofeno (ibuprofeno: $31,3 \pm 6,7$ mm vs. rofecoxib: $7,2 \pm 2,5$ mm; $p < 0,01$)^{40,48}.

d) Eficacia

El ibuprofeno ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del dolor agudo leve a moderado, incluyendo cefaleas, odontalgias, dismenorrea, dolor musculoesquelético y, de manera especialmente relevante, en el manejo del dolor postoperatorio. Diversos estudios clínicos respaldan su eficacia analgésica comparable a otros AINEs, con un perfil de seguridad favorable cuando se utiliza en dosis adecuadas y por períodos limitados^{49,50}. No obstante, su uso prolongado o en pacientes con factores de riesgo gastrointestinal, renal o cardiovascular requiere una evaluación cuidadosa para minimizar efectos adversos potenciales.

El Ibuprofeno arginina conserva las propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias del ibuprofeno. De hecho, no sólo las mantiene, sino que ha demostrado producir un efecto analgésico más potente y más rápido en comparación con el ibuprofeno solo^{51,52}. Esto se debe a que existe una correlación directa entre el efecto analgésico y las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno⁵³ y a que la arginina produce un aumento de la velocidad de la absorción del ibuprofeno, alcanzándose una concentración máxima más alta en menor tiempo.

La eficacia del ibuprofeno arginina en el tratamiento del dolor ha sido ampliamente respaldada por ensayos clínicos en distintos tipos de dolor: dolor postoperatorio dental, musculoesquelético y ginecológico, destacando su rápido inicio de acción y buen perfil de seguridad^{54,55,56,57}.

En un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, con 500 pacientes con dolor dental postoperatorio, se comparó la eficacia analgésica del ibuprofeno arginina con el ibuprofeno convencional. Los resultados del estudio mostraron que el ibuprofeno arginina proporcionó un alivio del dolor más rápido (31–32 min vs. 58–64 min) y más eficaz. El perfil de seguridad fue similar en los grupos de tratamiento⁵⁵.

Un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, evaluó la eficacia del ibuprofeno arginina en el tratamiento de la crisis de migraña. 40

pacientes recibieron ibuprofeno arginina 400 mg o placebo durante dos ataques consecutivos de migraña. Ibuprofeno arginina mostró una mejora significativa del dolor a los 30 minutos ($p < 0,05$) y una reducción sostenida de la intensidad del dolor hasta las 6 horas ($p < 0,001$). El fármaco fue bien tolerado⁵⁶.

En un estudio cruzado, aleatorizado y doble ciego realizado durante cinco ciclos menstruales en mujeres con dismenorrea primaria moderada a intensa, se comparó la eficacia analgésica del ibuprofeno arginina con el ibuprofeno convencional. Cada paciente recibió una única dosis oral de ibuprofeno arginina (200 mg o 400 mg), ibuprofeno convencional (200 mg o 400 mg) o placebo. Se evaluaron la intensidad del dolor y el grado de alivio en intervalos programados de hasta 6 horas tras la administración. El ibuprofeno arginina 400 mg mostró un inicio de alivio del dolor aproximadamente 30 minutos más rápido en comparación con cualquier dosis de ibuprofeno convencional. Los perfiles de seguridad no mostraron diferencias significativas⁵⁷.

Diversos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que el ibuprofeno administrado por vía intravenosa constituye una alternativa analgésica eficaz y segura en el contexto del dolor postoperatorio agudo^{58,59,60}. Un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, se llevó a cabo en 406 pacientes (319 mujeres y 87 hombres) programados a una cirugía electiva ortopédica o abdominal. 134 pacientes recibieron ibuprofeno 400 mg, 138 ibuprofeno 800 mg y 134 placebo. El consumo medio de morfina en las primeras 24 horas tras la administración del fármaco se redujo significativamente en el grupo de ibuprofeno 800 mg (un 22 % menos respecto a placebo; $p = 0,030$). El uso de ibuprofeno 800 mg se asoció con una reducción significativa del dolor en reposo y en movimiento en comparación con placebo. La prevalencia de eventos adversos y anomalías en las pruebas de laboratorio fue similar entre los pacientes tratados con ibuprofeno intravenoso y los que recibieron placebo⁵⁹.

e) Seguridad

El perfil de seguridad del ibuprofeno se encuentra bien establecido, tanto por la amplia experiencia acumulada tras su comercialización como por los datos procedentes de múltiples ensayos clínicos. Diversos estudios han demostrado que el óxido nítrico (NO) desempeña un papel fundamental en la protección de la mucosa gástrica, al mantener el flujo sanguíneo local, modular la secreción de moco y reducir la respuesta inflamatoria. La arginina, al ser el sustrato principal para la síntesis endógena de NO mediante la acción del óxido nítrico sintasa, podría potenciar esta vía citoprotectora. Por tanto, se ha planteado que la mejor tolerabilidad gástrica observada con la formulación ibuprofeno arginina podría deberse, al menos en parte, al incremento en la biodisponibilidad de NO⁶¹. Este

efecto compensaría, en cierta medida, el deterioro de la barrera mucosa inducido por la inhibición de prostaglandinas asociada al uso de AINEs no selectivos como el ibuprofeno. Un estudio evaluó el efecto del ibuprofeno sobre la mucosa gástrica y las enzimas involucradas en la gastroprotección en voluntarios sanos. 24 participantes, negativos para *Helicobacter pylori*, fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con ibuprofeno o ibuprofeno-arginina (ambos a 600 mg cada 6 horas durante 3 días). Se realizaron endoscopias una semana antes y una semana después del tratamiento. Se tomaron biopsias gástricas para determinar la prostaglandina E2 mediante ELISA y las enzimas COX-1 y COX-2 y óxido nítrico sintasa mediante western blot. Todos los participantes presentaron al menos una lesión gástrica, excepto dos que recibieron ibuprofeno arginina. El ibuprofeno arginina causó una menor tasa de efectos adversos que el ibuprofeno⁶².

Desde el punto de vista gastrointestinal, el ibuprofeno altera la homeostasis de la mucosa al inhibir de forma no selectiva las isoformas COX-1 y COX-2, lo que disminuye la síntesis de prostaglandinas citoprotectoras. Esta inhibición puede provocar dispepsia, úlceras gástricas y duodenales, así como hemorragia digestiva alta, especialmente en pacientes de edad avanzada, polimedicados o con antecedentes de enfermedad ulcerosa.

En relación con la seguridad cardiovascular, el uso de AINE se ha asociado con un incremento del riesgo de eventos tromبóticos, incluyendo infarto de miocardio y accidente cerebrovascular isquémico. En particular, el ibuprofeno presenta un perfil de riesgo dosis-dependiente, con un aumento significativo en la probabilidad de eventos adversos cardiovasculares cuando se superan dosis diarias de 2400 mg o con su administración prolongada en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

El ibuprofeno debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o renal, especialmente si están en tratamiento con diuréticos, debido al riesgo de deterioro de la función renal. En estos casos, se recomienda utilizar la dosis mínima eficaz y monitorizar regularmente la función renal. La deshidratación es un factor de riesgo adicional, por lo que debe garantizarse una hidratación adecuada. El uso crónico de analgésicos, particularmente en combinación, puede inducir daño renal irreversible (nefropatía por analgésicos), siendo los pacientes de edad avanzada, con insuficiencia renal o hepática, o tratados con diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), los más vulnerables.

En resumen, el ibuprofeno ha demostrado una eficacia sólida en el manejo del dolor agudo y crónico, sustentada en su acción antiinflamatoria y analgésica mediante la inhibición reversible de las enzimas ciclooxigenasas. Sin embargo, su seguridad está condicionada por riesgos cardiovasculares y gastrointestinales, especialmente en

tratamientos prolongados o en participantes con factores de riesgo. La formulación con arginina mejora la tolerabilidad gástrica al potenciar la producción de óxido nítrico, mitigando el daño de la mucosa gástrica. En este sentido, el ibuprofeno se consolida como una opción terapéutica de primera línea en el control del dolor. El uso de ibuprofeno debe individualizarse, priorizando la dosis mínima eficaz y la monitorización clínica, para maximizar beneficios y minimizar el riesgo de efectos adversos.

1.9.2 Opioides

Los opioides constituyen un grupo de fármacos que se utilizan en el tratamiento del dolor, particularmente en contextos como el dolor oncológico, postoperatorio y paliativo. No obstante, su uso clínico se asocia inevitablemente con riesgos significativos, incluyendo el desarrollo de dependencia física y adicción. Este fenómeno representa un desafío creciente para la salud pública, especialmente en países desarrollados como Estados Unidos, Canadá y Australia, debido al elevado consumo de opioides para el tratamiento del dolor crónico no oncológico^{63,64,65,66,67}.

Su mecanismo de acción se basa en la unión a receptores opioides específicos, principalmente los receptores μ , pero también κ y δ , localizados en el sistema nervioso central y periférico. Esta interacción modula la transmisión nociceptiva al inhibir la liberación de neurotransmisores como el glutamato y la sustancia P, reduciendo la excitabilidad neuronal y, por tanto, la percepción del dolor. En la siguiente **Tabla 2** se describe la clasificación de los fármacos opioides⁶⁸.

Tabla 2. Clasificación de los principales fármacos opioides según su afinidad

Análogos de morfina		Derivados fenilpiperidínicos	Análogos de metadona	
- Buprenorfina	- Naloxona	- Fentanilo	- Metadona	- Tramadol
- Codeína	- Naltrexona	- Loperamida	- Propoxifeno	- Tapentadol
- Hidromorfona	- Oxycodona	- Meperidina	- Pentazocina	
- Morfina				

Los opioides están relacionados con diversos efectos adversos incluyendo estreñimiento, náuseas, somnolencia, depresión respiratoria, tolerancia, dependencia física y, en algunos casos, hiperalgesia inducida por opioides. Su uso prolongado se asocia a alteraciones neuroendocrinas y deterioro funcional, especialmente en pacientes con dolor crónico no oncológico. Por ello, se recomienda realizar una evaluación del perfil riesgo-beneficio, emplear la dosis mínima eficaz, realizar una monitorización clínica periódica y complementar el tratamiento con enfoques multimodales para optimizar el control del dolor y minimizar riesgos asociados.

1.9.2.1 Consumo de opioides en España

En España se ha producido un crecimiento exponencial en la prescripción de analgésicos opioides sobre todo para el tratamiento del dolor crónico no oncológico. El consumo de opioides ha pasado de 9,91 DHD en el año 2010 a 22,34 DHD en el año 2023⁶⁹ lo que supone un incremento de 125,43% (*Figura 8*). El subgrupo más utilizado ha sido el de opioides combinados con otros analgésicos aumentando su consumo de 4,24 DHD en el 2010 a 14,51 DHD en el 2023 (*Figura 9*).

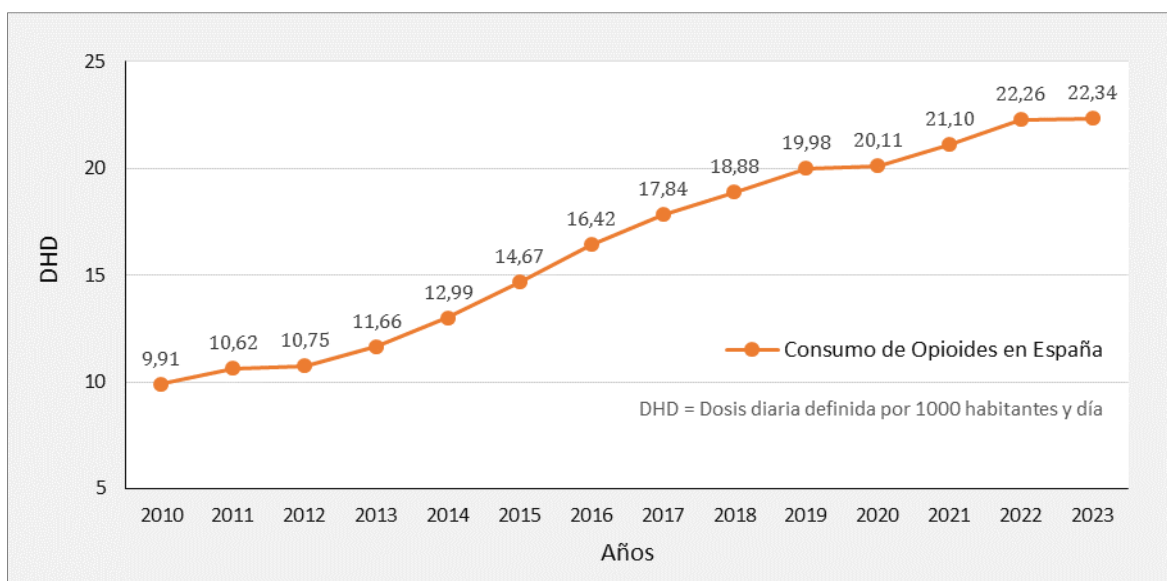


Figura 8. Evolución anual del número de DHD. Consumo de opioides en España

Fuente: Observatorio de uso de medicamentos. AEMPS. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>

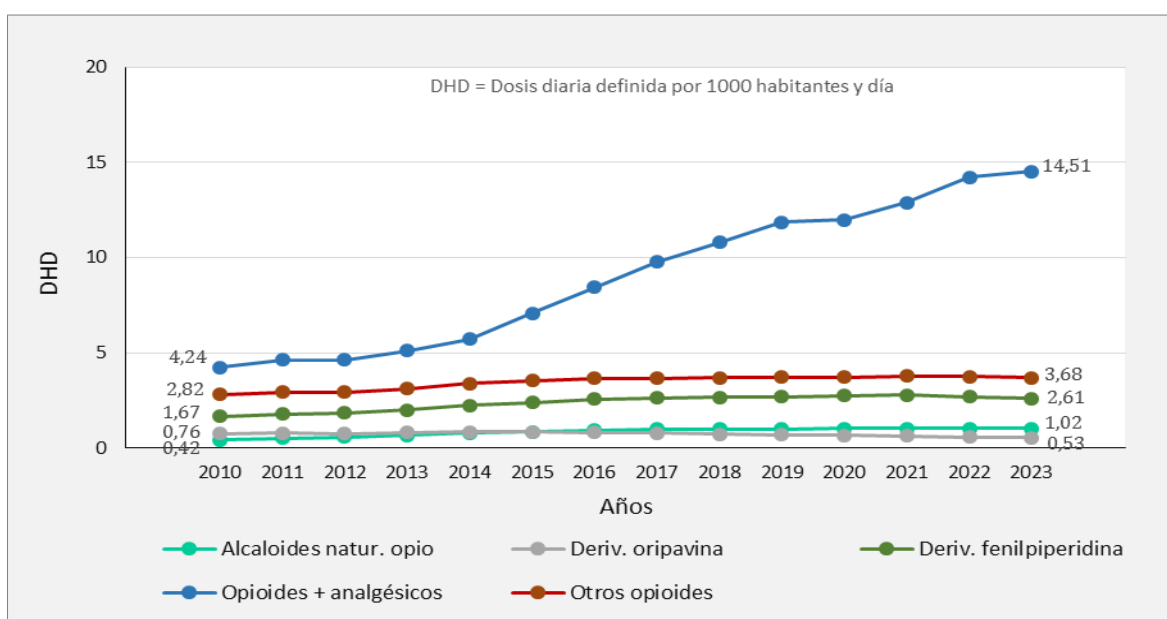


Figura 9. Evolución anual DHD por subgrupo ATC. Consumo de opioides en España

Fuente: Observatorio de uso de medicamentos. AEMPS. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>

La combinación de tramadol con paracetamol es la más utilizada, su consumo ha aumentado de 2,65 DHD en el 2010 a 11,91 DHD en el 2023 (*Figura 10*), mientras que el consumo de tramadol como monocomponente se ha mantenido más o menos estable, con 2,82 DHD en 2010 y 2,48 DHD en 2023⁶⁹ (*Figura 11*).

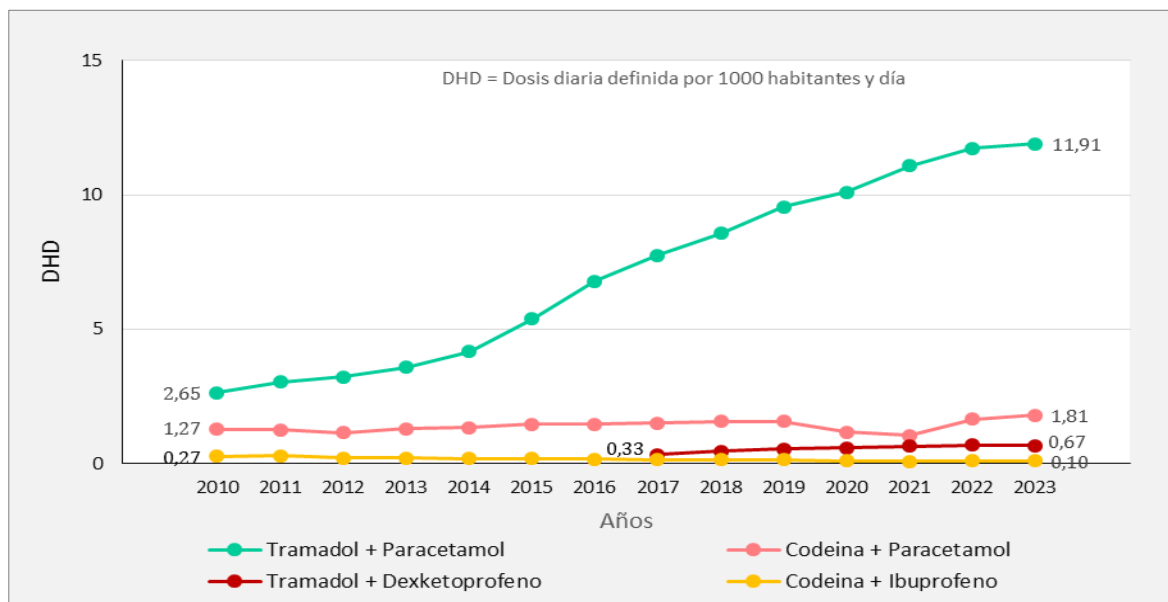


Figura 10. Evolución anual DHD por principio activo. Opioides combinados con otros analgésicos

Fuente: Observatorio de uso de medicamentos. AEMPS. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>

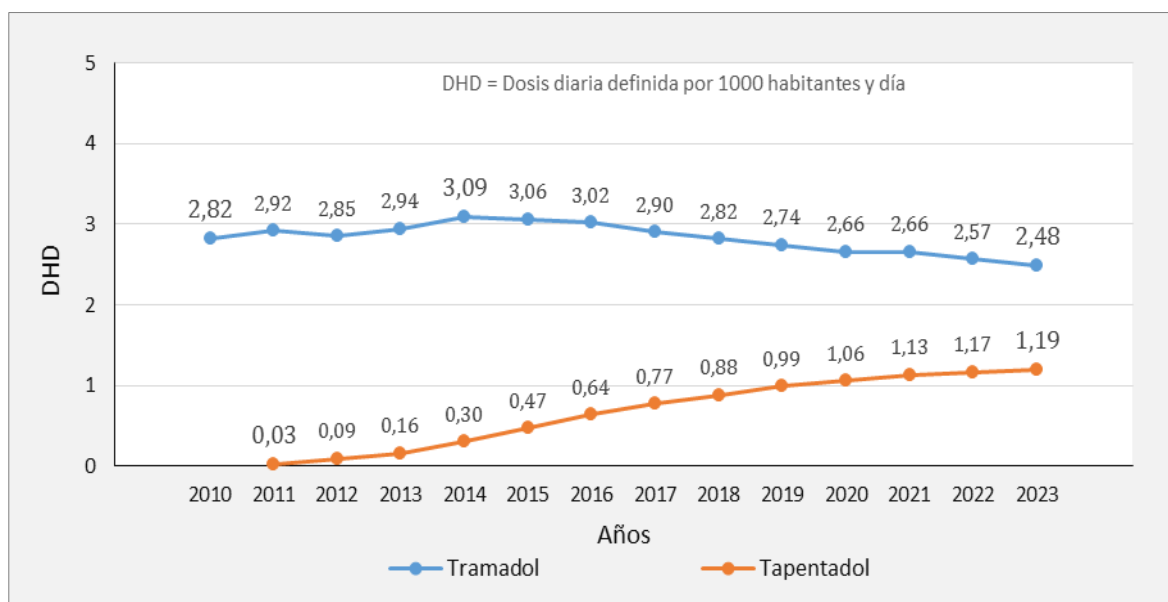


Figura 11. Evolución anual DHD por principio activo. Otros opioides

Fuente: Observatorio de uso de medicamentos. AEMPS. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>

Los informes más recientes publicados por la AEMPS, el Ministerio de Sanidad y diversas administraciones autonómicas evidencian un incremento sostenido en el

consumo de determinados analgésicos opioides, en particular del fentanilo de liberación inmediata por vía transmucosa, su formulación transdérmica y del tapentadol. Estos datos han generado una creciente preocupación por el uso de estos medicamentos fuera de las indicaciones autorizadas en sus respectivas fichas técnicas, dada la elevada potencia analgésica de estos principios activos y el riesgo significativo de desarrollo de dependencia y adicción asociado a su uso no adecuado^{70,71,72,73}.

1.9.2.2 Crisis de abuso por opiáceos

El abuso de opioides se define como el consumo intencionado de estos fármacos sin prescripción médica o de manera distinta a la indicada (por dosis, frecuencia o vía de administración), con el objetivo de experimentar efectos euforizantes o gratificantes. Esta conducta puede representar la etapa inicial en el desarrollo de una adicción. La evidencia sugiere que la vulnerabilidad a la adicción está modulada, en parte, por factores genéticos que afectan la respuesta individual a los opioides⁷⁴. Debido a esta variabilidad interindividual, no se ha podido establecer una dosis acumulada ni una duración de tratamiento que se considere segura para evitar el riesgo de adicción.

La adicción a opioides puede desarrollarse tras meses de tratamiento, aunque su aparición es difícil de predecir debido a la variabilidad individual en la susceptibilidad. Su manejo clínico es complejo y debe contemplar no solo el abordaje de la fase aguda, sino también estrategias de prevención de recaídas a largo plazo. Esto requiere un enfoque terapéutico integral, que combine intervenciones farmacológicas, psicosociales y un seguimiento clínico estrecho y sostenido en el tiempo.

La crisis actual de abuso y uso indebido de opioides subraya la importancia de minimizar los riesgos y ajustar las dosis de manera más precisa⁷⁵. Actualmente, se observa una tendencia a la utilización de dosis más bajas de cada fármaco. Este cambio de estrategia tiene como objetivo principal reducir el riesgo de efectos adversos, manteniendo el mismo efecto analgésico.

1.9.2.3 Tramadol

El tramadol es un analgésico de acción central utilizado en el tratamiento del dolor de intensidad moderada a intensa. Clasificado como un opioide atípico, combina propiedades opioides y no opioides, lo que le confiere un perfil terapéutico amplio.

a) Farmacocinética

Tras la administración oral, el tramadol se absorbe casi por completo y de forma rápida. La C_{max} se alcanza en promedio a las 1,2 horas tras la administración de las gotas orales^{76,77,78} y entre 1,6 y 1,9 horas después de la ingesta de cápsulas^{76,79}. Aunque no se dispone de datos farmacocinéticos específicos para los comprimidos

solubles, se presume que su absorción es rápida y comparable a la observada con la formulación en gotas, dada su vía de administración y características galénicas. Tras una dosis oral única de 100 mg de tramadol, la C_{max} alcanza aproximadamente 300 $\mu\text{g/L}$ ⁸⁰. La concentración plasmática y el área bajo la curva (AUC) muestran una relación lineal en el rango de dosis entre 50 y 400 mg, lo que indica una farmacocinética proporcional a la dosis dentro de ese intervalo^{76,78}.

La absorción oral del tramadol es casi completa, aunque su biodisponibilidad tras una dosis única es de aproximadamente el 70%. Esta discrepancia se atribuye a un metabolismo hepático de primer paso, que reduce la cantidad de fármaco inalterado que alcanza la circulación sistémica en un 20-30%. Tras la administración oral repetida de 100 mg de tramadol cuatro veces al día, la C_{max} aumenta un 16% y el AUC un 36% en comparación con una dosis única, lo que sugiere una biodisponibilidad aumentada (aproximadamente 90-100 %) atribuible a la posible saturación del metabolismo hepático de primer paso con la administración múltiple⁷⁶.

El tramadol se absorbe de forma rápida y casi completa tras la administración por vía intramuscular^{76,81}. Una inyección intramuscular de 50 mg alcanza una C_{max} de aproximadamente 166 $\mu\text{g/L}$ en un tiempo promedio de 0,75 horas. La administración intramuscular y la infusión intravenosa durante 30 minutos son consideradas bioequivalentes en cuanto a la disponibilidad sistémica del fármaco. Tras la administración intramuscular de 100 mg, se observan valores de C_{max} entre 355 y 369 $\mu\text{g/L}$, alcanzados aproximadamente entre 0,9 y 1,1 horas post administración^{76,82}.

El tramadol se distribuye rápidamente en el organismo tras su administración. Presenta una semivida de distribución inicial de aproximadamente 6 minutos, seguida de una fase de distribución más lenta con una semivida de 1,7 horas^{76,83}. El elevado volumen de distribución total (306 litros tras administración oral y 203 litros tras administración parenteral) indica una alta afinidad tisular. La unión a proteínas plasmáticas es relativamente baja, en torno al 20 %, lo que favorece su amplia difusión en tejidos^{76,79}.

El tramadol se excreta principalmente por vía renal, aproximadamente el 90 % de la dosis se elimina por esta vía, tanto en forma de fármaco inalterado como de metabolitos. En estudios con tramadol marcado radiactivamente, se ha observado que una pequeña fracción de la radiactividad residual se recupera en las heces, lo que indica una excreción fecal mínima. En un estudio realizado en nueve pacientes sometidos a colecistectomía, se encontró que solo el 1 % del tramadol y sus metabolitos se eliminaban por vía biliar, lo que confirma que la excreción hepatobiliar es clínicamente insignificante.

La semivida media de eliminación del tramadol es de aproximadamente 5 a 6 horas. El aclaramiento plasmático total promedio es de 467 mL/min (28 L/h) tras la

administración intravenosa, y de 710–742 mL/min (43–44 L/h) tras la administración oral, lo que sugiere un efecto de primer paso parcialmente saturable y una absorción eficaz.

Las principales vías metabólicas del tramadol incluyen reacciones de fase I (N-desmetilación y O-desmetilación) y reacciones de fase II (conjugación de metabolitos O-desmetilados). Se han identificado al menos once metabolitos: cinco derivados de la fase I (designados M1 a M5), y seis productos de la fase II, correspondientes a conjugados glucurónidos y sulfatos de M1, M4 y M5. Entre ellos, el metabolito O-desmetilado (M1) es clínicamente relevante por su mayor afinidad por los receptores μ -opioides y su contribución significativa a la acción analgésica del fármaco.

b) Farmacodinamia

El tramadol es un analgésico cuyo perfil farmacodinámico combina mecanismos opioides y no opioides, lo que le otorga un valor clínico particular en el manejo del dolor agudo y crónico^{76,84,85,86}, especialmente cuando se busca un equilibrio entre eficacia, seguridad y bajo potencial de abuso.

Su acción se basa en dos mecanismos principales. El primero es su agonismo parcial sobre los receptores μ -opioides (MOR). El propio tramadol tiene una afinidad modesta por MOR, pero su principal metabolito activo, O-desmetiltramadol (M1), presenta una afinidad mucho mayor (de hasta 300 veces superior) y es en gran medida responsable de la actividad analgésica significativa en humanos. Este efecto opioide modula la transmisión del estímulo nociceptivo a nivel espinal.

El segundo mecanismo, y en muchos casos el más determinante, es su inhibición de la recaptación de serotonina (5-HT) y noradrenalina. Al bloquear los transportadores presinápticos SERT y NET, tramadol potencia las vías descendentes inhibitoras del dolor que descienden desde el bulbo hasta la médula espinal, generando un efecto analgésico complementario al opioide. Este componente monoaminérgico explica parte de su eficacia en dolor neuropático, donde los opioides tradicionales suelen mostrar eficacia limitada.

c) Farmacogenética

Los opioides se utilizan principalmente para el control del dolor agudo y crónico. Tanto los efectos analgésicos como los perfiles de eventos adversos de estos fármacos muestran una gran variabilidad interindividual. Exceptuando la morfina, el tapentadol y el levorfanol, que se metabolizan en gran medida por glucuronidación, múltiples vías enzimáticas del sistema CYP, predominantemente CYP3A, CYP2B6 y CYP2D6, participan en el metabolismo de los agonistas

opioides^{87,88}. Los opioides codeína y tramadol son O-desmetilados por CYP2D6 a metabolitos más activos: morfina y O-desmetiltramadol, respectivamente.

Otros genes que han sido estudiados por su asociación con el efecto clínico o los eventos adversos de los opioides incluyen OPRM1 y COMT.

En relación al tramadol, los metabolizadores lentos del CYP2D6 tienen concentraciones plasmáticas medias mucho más bajas del metabolito activo del tramadol, (+)-O-desmetiltramadol, en comparación con los metabolizadores normales⁸⁸. En pacientes que recibieron tramadol para analgesia postoperatoria, la mediana del AUC plasmático de (+)-O-desmetiltramadol fue de 0 (rango 0–11) ng × h/mL en los metabolizadores lentos, en comparación con 67 (rango 17–118) ng × h/mL en los metabolizadores normales. Además, varios ensayos clínicos prospectivos han demostrado que, en comparación con los metabolizadores normales del CYP2D6, los metabolizadores lentos presentan con mayor frecuencia una falta de respuesta analgésica al tramadol^{89,90}. Los estudios farmacocinéticos en metabolizadores ultrarrápidos mostraron un mayor C_{max} de (+)-O-desmetiltramadol después de una dosis de tramadol. En voluntarios sanos que recibieron una dosis única de tramadol, los metabolizadores ultrarrápidos tuvieron un AUC mediano de (+)-O-desmetiltramadol un 7% mayor que los metabolizadores normales, así como mayor analgesia, aumento de la miosis y mayor incidencia de náuseas en comparación con los metabolizadores normales^{91,92,93}. Se han reportado casos que describen efectos secundarios graves o potencialmente mortales tras dosis estándar de tramadol en metabolizadores ultrarrápidos^{94,95}.

d) Eficacia

La eficacia analgésica del tramadol se atribuye a su doble mecanismo de acción: como agonista parcial de los receptores μ -opioides y como inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, lo que potencia las vías inhibitorias descendentes del dolor. En comparación con analgésicos no opioides, el tramadol proporciona un alivio del dolor más sostenido y significativo.

Diversos estudios clínicos controlados han demostrado que el tramadol es eficaz en el tratamiento del dolor agudo y crónico, tanto de origen nociceptivo como neuropático^{96,97,98,99,100,101,102,103,104,105}. Se realizó un metaanálisis con datos individuales de pacientes incluidos en ensayos clínicos aleatorizados y controlados, para comparar la eficacia analgésica y la seguridad del tramadol oral con analgésicos estándar en dolor postoperatorio o tras extracción dental. El criterio principal fue lograr un alivio del dolor superior al 50 %, siendo este un indicador clínicamente relevante. En 18 estudios con 3453 pacientes, tramadol mostró eficacia superior a placebo y una clara relación dosis-respuesta. Los eventos adversos más frecuentes (náuseas, mareo, somnolencia, cefalea) aumentaron con la dosis, pero fueron similares a los de fármacos comparadores a dosis equivalentes¹⁰⁶.

Un estudio evaluó la eficacia y tolerabilidad de una única dosis de tramadol intravenoso 100 mg frente a placebo en pacientes con migraña atendidos en urgencias. 34 pacientes recibieron una infusión de 30 minutos de tramadol o placebo. A la hora de finalizada la administración, el 70,6 % del grupo con tramadol presentó una respuesta analgésica significativa, frente al 35,3 % del grupo placebo ($p=0,040$). La respuesta libre de dolor fue más frecuente con tramadol (29,4 % vs. 11,8 %), aunque sin significación estadística. Los síntomas asociados a la migraña también mejoraron en los respondedores. Tramadol 100 mg fue bien tolerado, con un solo caso leve de visión borrosa y mareo¹⁰⁷.

e) Seguridad

El tramadol, ha sido considerado durante décadas una opción terapéutica en el tratamiento del dolor de intensidad de moderada a intensa por su perfil de seguridad relativamente favorable frente a opioides potentes. No obstante, su uso clínico exige una comprensión detallada de sus riesgos potenciales, ya que su seguridad está sujeta a múltiples factores farmacodinámicos, farmacocinéticos y genéticos.

A diferencia de opioides puros como la morfina, el tramadol tiene un menor potencial de tolerancia, dependencia y depresión respiratoria, lo que lo hace útil en pacientes con riesgo de efectos adversos o en contextos ambulatorios. Sin embargo, su actividad serotoninérgica lo convierte en un fármaco de riesgo cuando se administra junto a otros agentes que aumentan los niveles de serotonina, como Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSN), Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO) o antidepresivos tricíclicos. En estos casos, existe riesgo de síndrome serotoninérgico, una complicación poco frecuente pero potencialmente grave.

Como se ha comentado previamente, las diferencias interindividuales en la actividad enzimática del CYP2D6, derivadas de polimorfismos genéticos, tienen implicancias clínicas relevantes en la seguridad del tramadol. En metabolizadores ultrarrápidos, la conversión acelerada de tramadol a O-desmetiltramadol puede generar concentraciones plasmáticas elevadas, incluso tras la administración de dosis estándar, lo que se ha asociado con un incremento en la incidencia de eventos adversos graves, como depresión respiratoria. Por el contrario, en metabolizadores lentos, la formación ineficiente del metabolito activo puede conducir a una respuesta analgésica inadecuada, lo que podría resultar en un aumento inapropiado de la dosis y, por consiguiente, mayor riesgo de toxicidad de tramadol sin beneficio terapéutico proporcional.

Aunque el potencial adictivo del tramadol es inferior al de otros opioides, se han documentado casos de abuso, dependencia, síndrome de abstinencia y desenlace fatal sobre todo en tratamientos prolongados, mal indicados o en pacientes con antecedentes de trastornos por uso de sustancias¹⁰⁸.

En resumen, la experiencia clínica indica que el uso de tramadol se asocia a menos efectos secundarios que el resto de opioides, especialmente depresión respiratoria, estreñimiento y riesgo de tolerancia y dependencia. Tramadol está indicado en el tratamiento del dolor moderado a intenso, y ha demostrado eficacia en varios tipos de dolor postoperatorio, incluyendo el que se asocia a cirugía dental.

1.9.3 Intervenciones no farmacológicas

Las intervenciones no farmacológicas representan una herramienta terapéutica en el abordaje integral del dolor, particularmente en contextos de dolor crónico de difícil control.

Estrategias como la fisioterapia funcional, la estimulación eléctrica transcutánea, la acupuntura, la terapia cognitivo-conductual, la reeducación postural y la intervención psicoeducativa han demostrado eficacia en la modulación de la experiencia dolorosa y en la mejora de la funcionalidad. En este contexto, el uso médico del cannabis y sus derivados (principalmente tetrahidrocannabinol y cannabidiol) ha emergido como una opción terapéutica coadyuvante en determinados síndromes dolorosos, especialmente en dolor neuropático refractario. Aunque algunos estudios avalan su potencial analgésico, su uso clínico debe basarse en una indicación rigurosa, evaluación beneficio-riesgo y seguimiento estrecho^{109,110}.

En los últimos años se han desarrollado e implementado estrategias centradas en intervenciones no farmacológicas para optimizar el abordaje del dolor crónico. Estas iniciativas reflejan un cambio de paradigma hacia modelos de atención multidisciplinaria y centrada en el paciente, incorporando terapias físicas, psicológicas y educativas con evidencia creciente de efectividad en la mejora de la funcionalidad y la calidad de vida.

1.9.4 Analgesia multimodal

La analgesia multimodal constituye un pilar fundamental en el abordaje del dolor agudo y crónico, sustentada en una comprensión de los mecanismos fisiopatológicos del dolor y en la necesidad de mitigar los efectos adversos asociados al uso exclusivo de un solo agente analgésico, en particular los opioides. Esta estrategia terapéutica se basa en la combinación sinérgica de fármacos y técnicas analgésicas que actúan sobre distintos puntos de la vía nociceptiva, con el objetivo de maximizar el control del dolor,

reducir la sensibilización central y mejorar los resultados funcionales del paciente. La asociación de analgésicos con diferentes mecanismos de acción, como AINEs, paracetamol, antagonistas NMDA, anticonvulsivantes, anestésicos locales, y agentes alfa-2 agonistas, permite una reducción sinérgica del umbral del dolor sin necesidad de incrementar la dosis de cada componente individual, disminuyendo así la incidencia de efectos adversos dosis-dependientes^{6,7,8}.

En el contexto del dolor postoperatorio, la analgesia multimodal se ha consolidado como parte esencial de los protocolos *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS)¹¹¹ con evidencia robusta que demuestra su capacidad para acelerar la recuperación funcional, reducir la estancia hospitalaria y mejorar la satisfacción del paciente. En este escenario, la incorporación de bloqueos nerviosos periféricos guiados por ultrasonido permite una analgesia regional efectiva, prolongada y con un perfil de seguridad favorable. En pacientes con dolor crónico, especialmente aquel con componente neuropático, la estrategia multimodal permite modular las vías de sensibilización central y plasticidad neuronal aberrante, ofreciendo un abordaje más integral que trasciende el enfoque puramente sintomático.

El concepto de analgesia multimodal también abarca intervenciones no farmacológicas, como técnicas de neuromodulación, fisioterapia, psicoterapia cognitivo-conductual y mindfulness, cuya inclusión potencia los resultados clínicos, especialmente en contextos de dolor complejo y multidimensional. Esta perspectiva holística se alinea con el modelo biopsicosocial del dolor, reconociendo la interacción entre factores biológicos, psicológicos y sociales en la experiencia dolorosa del paciente.

La implementación eficaz de una estrategia multimodal requiere no solo de conocimiento clínico y farmacológico, sino también de una cuidadosa individualización del tratamiento, basada en las características del dolor, comorbilidades del paciente, factores farmacocinéticos y farmacodinámicos.

En definitiva, la analgesia multimodal, más que una técnica, representa un paradigma terapéutico que exige una transformación en la práctica clínica: implica el abandono del modelo mono terapéutico y la adopción de una medicina personalizada, centrada en el paciente y orientada hacia la calidad de vida.

En un contexto de creciente preocupación por la crisis de los opioides y el impacto de la cronificación del dolor, la analgesia multimodal se posiciona como una herramienta indispensable para optimizar el manejo del dolor de forma segura y eficaz.

Combinación de AINES más opioides en el tratamiento del dolor

La analgesia multimodal se recomienda como base de tratamiento del dolor agudo postoperatorio. Para esta indicación, los opioides continúan siendo los fármacos

analgésicos de mayor eficacia, pero su administración a las dosis requeridas para obtener una analgesia completa supone la aparición de efectos secundarios graves e incluso potencialmente mortales.

La combinación de opioides con AINE ha demostrado una disminución en los requerimientos de opiáceos para controlar el dolor postoperatorio^{112,113,114,115,116}, lo que se traduce en una disminución de los efectos adversos, la mayoría de los cuales están relacionados con dosis elevadas. El tramadol ha demostrado ser eficaz en el manejo de diversos tipos de dolor postoperatorio agudo, incluyendo procedimientos quirúrgicos dentales^{117,118,119}, ortopédicos, ginecológicos y abdominales. Con respecto a los AINEs, el ibuprofeno suele figurar como primera opción por su mejor tolerabilidad a nivel de la mucosa gástrica y por asociar una incidencia de eventos hemorrágicos gastrointestinales de las más bajas dentro de este grupo farmacológico.

La mayor eficacia analgésica de la combinación de ibuprofeno/tramadol resulta de la combinación equilibrada y sinérgica de analgesia periférica y central, complementada con una acción antiinflamatoria. Las propiedades farmacológicas, la eficacia y seguridad de ibuprofeno y de tramadol para el tratamiento del dolor dental moderado a intenso han sido ampliamente establecidas tanto por la experiencia post-comercialización, como por la evidencia científica.

Así pues, existen suficientes razones para afirmar que la asociación de un fármaco opiáceo, como el tramadol, con un AINE de gran potencia analgésica, como el ibuprofeno, cumple con los criterios idóneos para conseguir un mejor efecto analgésico, utilizando dosis más bajas de opiáceos que garanticen la seguridad del paciente.

1.10 Justificación

A pesar de los avances en los programas de manejo del dolor, la evidencia muestra que el dolor postoperatorio continúa siendo tratado de forma insuficiente. Esta situación pone de manifiesto la necesidad de implementar estrategias adicionales que optimicen su control y minimicen el impacto negativo tanto en la recuperación del paciente como en su calidad de vida.

En ese sentido, el enfoque multimodal, basado en la combinación de distintos fármacos con diferente mecanismo de acción, permite optimizar el control del dolor al potenciar la eficacia analgésica mediante sinergia y reducir los efectos secundarios asociados al uso de dosis elevadas de un único fármaco, como ocurre con los opioides.

Durante muchos años, los analgésicos opioides se han utilizado como tratamiento clave para el manejo del dolor y han proporcionado beneficios terapéuticos significativos cuando se administran adecuadamente. La evidencia emergente sugiere que la

prescripción de dosis más bajas se correlaciona con una menor incidencia del uso prolongado de opioides y un menor riesgo de desarrollar un trastorno por consumo de opioides^{63,64}. Los AINEs son componentes fundamentales de las estrategias de ahorro de opioides dentro de los protocolos multimodales de manejo del dolor. Varios estudios demuestran que la combinación de AINE con tramadol en dosis bajas reduce significativamente las puntuaciones de dolor y proporciona una eficacia analgésica superior en comparación con los analgésicos utilizados como monoterapia^{120,121,122}. En este sentido, la asociación de AINE con un opiáceo se constituye como una alternativa utilizada en la práctica clínica con el fin de evitar dosis mayores de opiáceos y minimizar la aparición de efectos secundarios.

Actualmente, no se dispone de presentaciones comerciales intravenosas de tramadol con dosis inferiores a 50 mg, lo que implica que, al combinarlo en esquemas terapéuticos, rara vez se administran dosis por debajo de 50 mg. Esta sobredosificación de opioides, unida a la elevada prevalencia de pacientes que reciben este tipo de tratamiento y la aparición dosis-dependiente de la mayoría de los efectos adversos, algunos de ellos graves, asociados a opioides, podría tener un impacto negativo en la salud de los pacientes.

Con base en el conocimiento actual, no existen estudios que evalúen el efecto analgésico de la administración intravenosa de una combinación de ibuprofeno y tramadol en dosis bajas. Por tal motivo, y considerando lo expuesto previamente, se identifica la necesidad de desarrollar nuevas composiciones analgésicas que presenten propiedades mejoradas respecto a las formulaciones actualmente disponibles, ofreciendo un inicio de acción más rápido, una eficacia igual o superior en el control del dolor y un perfil de efectos adversos reducido.

El presente estudio se realizó con el propósito de evaluar de manera preliminar la eficacia analgésica de la combinación a dosis fijas de ibuprofeno arginina (400 mg) con dos dosis bajas de tramadol HCl (37,5 mg y 75 mg) por vía intravenosa, en comparación con placebo y un tratamiento analgésico de referencia a dosis plenas (tramadol 100 mg) en el tratamiento del dolor moderado a intenso, en un modelo ampliamente aceptado de dolor como es el producido por una intervención quirúrgica dental (extracción de terceros molares).

2. Hipótesis y Objetivos

2.1 Hipótesis

Este estudio se ha diseñado para evaluar de modo preliminar la eficacia analgésica y la tolerabilidad de la combinación a dosis fija de ibuprofeno arginina y dosis bajas de tramadol HCl, por vía intravenosa en comparación con tramadol 100 mg y placebo en el postoperatorio de una cirugía dental programada (extracción de terceros molares impactados) explorando dos niveles de dosis de tramadol con vistas a la selección de una dosis óptima.

Se plantean, así las siguientes hipótesis:

- La administración intravenosa de una dosis única de las combinaciones de ibuprofeno/tramadol (400/37,5 mg y 400/75 mg) se asocia con una disminución del dolor significativamente superior a placebo transcurridas 6 horas después de la intervención quirúrgica (extracción de terceros molares).
- Las combinaciones de ibuprofeno/tramadol (400/37,5 mg y 400/75 mg) administradas por vía intravenosa proporcionan una disminución del dolor superior que tramadol 100 mg, transcurridas 6 horas después de la intervención quirúrgica (extracción de terceros molares).
- Los participantes tratados con las combinaciones a dosis fija de ibuprofeno/tramadol (400/37,5 mg y 400/75 mg) administradas por vía intravenosa requieren menos medicación de rescate en comparación con aquellos que reciben placebo y tramadol.
- Se espera una diferencia en la incidencia de efectos adversos entre las combinaciones de ibuprofeno/tramadol (400/37,5 mg y 400/75 mg) administradas por vía intravenosa y tramadol 100 mg, siendo superior en los participantes que reciben tramadol 100 mg.

2.2 Objetivos

En el estudio piloto se planteó un objetivo principal y seis objetivos secundarios.

2.2.1 Objetivo principal

Evaluar de modo preliminar la eficacia analgésica, medida a partir de la Escala Visual Analógica (EVA) del dolor, a las 6 horas, de dos combinaciones de dosis fijas de ibuprofeno/tramadol por vía intravenosa, cada una con diferentes dosis bajas de tramadol, en comparación con tramadol 100 mg y placebo en el dolor postoperatorio moderado a intenso tras la extracción de terceros molares impactados, con el fin de seleccionar la dosis óptima de tramadol para la combinación.

2.2.2 Objetivos secundarios

- Estimar la diferencia y la variabilidad del efecto analgésico de cada una de las combinaciones de ibuprofeno/tramadol versus placebo.
- Estimar la diferencia y la variabilidad del efecto analgésico de cada una de las combinaciones de ibuprofeno/tramadol versus tramadol.
- Estimar la diferencia y la variabilidad del efecto analgésico de tramadol 100 mg versus placebo.
- Evaluar la adecuación de diferentes variables para la evaluación de analgesia de combinaciones de fármacos.
- Evaluar el uso de medicación de rescate en cada uno de los grupos de tratamiento.
- Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de cada uno de los tratamientos empleados, con el fin de mejorar el perfil de seguridad de los pacientes.

3. Método del Estudio

3.1 Diseño del estudio

Se trata de un ensayo clínico piloto, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de búsqueda de dosis, controlado con placebo y con comparador activo, diseñado para evaluar la eficacia analgésica preliminar y la tolerabilidad de dos combinaciones de ibuprofeno/tramadol, cada una con diferentes dosis bajas de tramadol, en comparación con tramadol 100 mg y placebo en el tratamiento del dolor agudo de moderado a intenso tras la intervención quirúrgica dental (extracción de al menos dos terceros molares, uno de ellos inferior, y al menos uno de ellos impactado que requiera eliminación de hueso).

El reclutamiento se realizó en las consultas de Cirugía Oral y Maxilofacial, entre pacientes en seguimiento dentro de la práctica clínica habitual y programados para una intervención quirúrgica de extracción de terceros molares.

El periodo de estudio tuvo una duración aproximada de cinco semanas por participante. Este incluyó una visita de selección (visita 0), realizada dentro de las cuatro semanas previas a la aleatorización, una visita que incluyó la cirugía, la aleatorización y la administración del tratamiento (visita 1), y una visita de seguimiento entre 7 ± 2 días después de la cirugía (visita 2). La cirugía se realizó bajo anestesia local según práctica clínica habitual de cada centro. Después de la cirugía, los participantes debían evaluar la intensidad del dolor utilizando la EVA, aquellos que presentaron una intensidad de dolor mayor o igual a 55 mm dentro de las 4 primeras horas, fueron aleatorizados. Antes de la administración de la medicación se registró un EVA basal y posteriormente se realizó una evaluación de la intensidad del dolor durante las siete horas siguientes, tras la cual se procedió al alta hospitalaria (*Figura 12*).

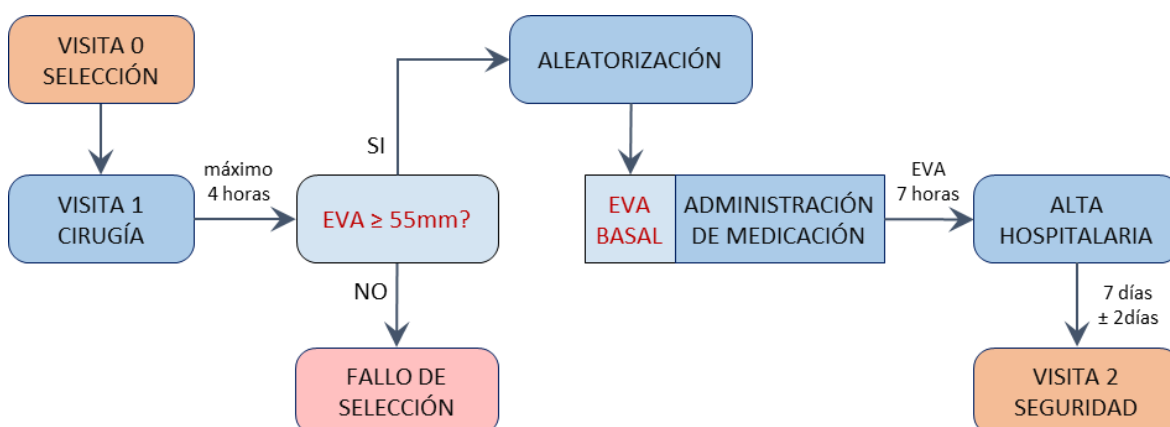


Figura 12. Diseño del estudio

Los participantes aleatorizados recibieron por vía intravenosa una dosis única de uno de los siguientes tratamientos:

- Ibuprofeno/tramadol: 400/37,5 mg
- Ibuprofeno/tramadol: 400/75 mg
- Tramadol 100 mg
- Placebo

La asignación al grupo de tratamiento se basó en un código de aleatorización generado por ordenador. La aleatorización fue centralizada y balanceada por centro. El acceso a los códigos de tratamiento estuvo limitado al personal encargado de generar y mantener archivos de aleatorización, y notificar los acontecimientos adversos graves a las autoridades competentes.

En la *Tabla 3* se recogen las características principales de los grupos de tratamiento:

Tabla 3. Características principales de la medicación del estudio

Grupo de tratamiento	Principio activo	Dosis	Forma farmacéutica	Condiciones de conservación
Grupo 1	Ibuprofeno arginina	400 mg	Solución para perfusión	No requiere condiciones especiales
	Tramadol hidrocloreuro	37,5 mg		
Grupo 2	Ibuprofeno arginina	400 mg	Solución para perfusión	No requiere condiciones especiales
	Tramadol hidrocloreuro	75 mg		
Grupo 3	Tramadol hidrocloreuro	100 mg	Solución para perfusión	No requiere condiciones especiales
Grupo 4	Placebo	-	Solución para perfusión	No requiere condiciones especiales

El tratamiento se administró mediante infusión intravenosa controlada por bomba durante un periodo de 30 minutos. Todos los tratamientos se suministraron bajo condiciones de doble ciego. La medicación fue preparada por personal no involucrado en el seguimiento de los participantes.

La administración fue estandarizada para todos los participantes conforme a una guía de medicación específica diseñada para el estudio.

A los participantes que no experimentaron un alivio adecuado del dolor con la medicación del estudio se les permitió el uso de medicación de rescate. Esta podía administrarse en cualquier momento tras la dosis del tratamiento en estudio; sin embargo, se recomendó a los participantes esperar al menos 30 minutos antes de tomarla, con el fin de permitir la evaluación del inicio del efecto analgésico del tratamiento asignado.

El estudio se realizó en cinco centros de España (Hospital Clínico San Carlos, Hospital Universitario La Paz, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Hospital Universitario La Princesa y Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz).

El diseño de este estudio se ajustó a las recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)¹²³ para el desarrollo clínico de medicamentos analgésicos y combinaciones a dosis fijas. Se empleó un punto de corte predefinido para la evaluación de la intensidad del dolor (EVA $\geq$ 55mm), y se utilizó el modelo de dolor postoperatorio tras la extracción de terceros molares como modelo validado para el estudio del dolor somático de moderado a intenso.

3.2 Población a estudio

Los pacientes elegibles para el estudio fueron aquellos que presentaron dolor agudo de moderado a intenso durante las 4 primeras horas tras haber sido sometidos a la extracción dental de al menos 2 terceros molares, incluyendo al menos un molar inferior y al menos un molar impactado que requiriera eliminación de hueso para su extracción.

3.2.1 Criterios de selección

a) Criterios de inclusión

1. Pacientes que otorguen su consentimiento informado por escrito y dispuestos a cumplir con todas las visitas y los procedimientos programados que requiere el protocolo.
2. Pacientes $\geq$ 18 años.
3. Pacientes con peso corporal >50 y < 110 kg.
4. Pacientes que tengan un historial médico y exploración física sin anomalías clínicamente relevantes en función del estudio y a criterio del investigador.
5. Pacientes programados para la extracción quirúrgica ambulatoria, bajo anestesia local, de al menos dos terceros molares, al menos uno de ellos inferior, y al menos uno de ellos impactado que requiera eliminación de hueso.
6. Pacientes que acepten no tomar analgésicos a excepción de los que el protocolo define como medicación de rescate durante el período de tratamiento, hasta pasadas 7 horas tras la administración de la medicación del estudio.
7. Pacientes con dolor moderado-intenso (EVA ≥ 55 mm) durante las primeras 4 horas tras finalizar la cirugía.

b) Criterios de exclusión

1. Pacientes con antecedentes de alergia o hipersensibilidad a la medicación del estudio, la medicación de rescate o a cualquier otro AINE, a los opiáceos o al ácido acetilsalicílico, o a alguno de sus excipientes.
2. Antecedente de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.
3. Antecedentes de úlcera péptica, trastornos gastrointestinales por AINE, hemorragia gastrointestinal u otras hemorragias activas.
4. Antecedente de insuficiencia renal, hepática o cardíaca de moderada a grave.
5. Antecedente de diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación.
6. Antecedente de epilepsia.
7. Antecedente de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
8. Antecedente de dependencia de drogas de abuso o alcohol.
9. Antecedente de cualquier enfermedad o trastorno que, a criterio del investigador, pudiera constituir un riesgo para el paciente o alterar los resultados del estudio (p.ej. pacientes con dolor agudo de cualquier otro origen o localización en el momento de la cirugía).
10. Que hayan tenido complicaciones durante la cirugía, con duración superior a 1 hora y que hayan requerido reanestesia (después de alcanzado el nivel de anestesia adecuado).
11. Que hayan consumido analgésicos (incluyendo los de prescripción y los de venta sin receta) durante las 48 horas previas a la cirugía, o en los 5 días previos en el caso de consumo de inhibidores de la COX-2.
12. Pacientes incapaces de abstenerse de consumir alcohol, psicofármacos o sedantes (p.ej. benzodiacepinas) u otros medicamentos que no deben administrarse debido al riesgo de interacciones durante 48 horas antes del inicio de la cirugía y durante las 12 horas siguientes a la administración de la medicación del estudio.
13. Que hayan recibido un fármaco experimental o usado un dispositivo médico experimental en el plazo de los 30 días previos a la selección.
14. Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
15. Que no puedan cumplir con los requisitos del estudio o que en opinión del investigador no deben participar.

Todos los participantes debían cumplir con todos los criterios de inclusión y no presentar ningún criterio de exclusión para poder ser incluidos en el estudio.

c) Criterios de retirada

La presencia de cualquiera de los siguientes criterios podía justificar la retirada del participante:

- Acontecimientos adversos de intensidad inaceptable para el participante, incluidos los efectos secundarios conocidos de la medicación de estudio, y aquellos relacionados con los procedimientos del estudio.
- Decisión del investigador por incumplimiento con los procedimientos del estudio.
- Pérdida de seguimiento.
- Notificación de embarazo.

En todos los casos, se procuró que el participante realizara la visita de seguimiento con el fin de evaluar la tolerabilidad y la seguridad del tratamiento, salvo que expresara su deseo de no continuar. Una vez que el participante quedara fuera del estudio, su atención continuó a cargo del médico correspondiente, conforme a la práctica clínica habitual. Tanto en los casos de abandono voluntario como en aquellos en los que el investigador decidiera la retirada del participante, este debía documentar claramente los motivos en el cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe).

d) Pérdida de seguimiento

En caso de pérdida de seguimiento de un participante, se realizaron esfuerzos razonables para restablecer el contacto, respetando en todo momento su derecho a retirarse del estudio en cualquier momento, por cualquier motivo y sin obligación de justificar su decisión.

3.2.2 Medicación de rescate

El participante podía solicitar medicación analgésica de rescate siempre que lo necesitara. Se le explicó que la medicación del estudio podía tardar un tiempo en hacer efecto, por lo que se le aconsejó esperar unos 30 minutos después de la administración del tratamiento del estudio. La medicación de rescate fue paracetamol 1g por vía oral y, si el participante precisaba un segundo rescate, se le administraba metamizol 575 mg por vía oral.

Se realizó y registró una evaluación final del dolor actual y del alivio del dolor en aquellos participantes que solicitaron medicación de rescate en el momento de su administración.

3.2.3 Medicación concomitante

Antes, durante y después de la cirugía, se permitió la administración de medicación concomitante considerada necesaria para el manejo clínico del participante, siempre que no interfiriera con la evaluación de la eficacia o seguridad del tratamiento en investigación.

Antes y después de la cirugía:

- Se permitió tratamiento antibiótico (preferiblemente amoxicilina o amoxicilina clavulánico) antes y después de la cirugía.

Después de la cirugía:

- No se permitió la aplicación local de bolsas de hielo tras la cirugía.
- Se permitió el uso de ondansetrón.

3.2.4 Medicación prohibida

- Otros AINE o analgésicos diferentes de la medicación de estudio.
- Anticoagulantes, trombolíticos y antiagregantes plaquetarios.
- Corticoesteroides.
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), antiepilépticos, antipsicóticos, inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, bupropion, mirtazapina.
- Litio.
- Metotrexato.
- Sulfamidas, quinolonas, aminoglucósidos.
- Digoxina.
- Pentoxifilina.
- Probenecid y sulfinpirazona.
- Diuréticos tiazídicos.
- Sulfonilureas.
- Ciclosporina, tacrolimus.
- Antihipertensivos, incluidos los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o los betabloqueantes.
- Zidovudina.
- Extractos de hierbas como Gingko biloba.

3.3 Variables

3.3.1 Variable principal

La variable principal seleccionada fue la intensidad del dolor a las 6 horas (PI_{6h}), utilizando la puntuación de la escala EVA_{0-100mm} (0: sin dolor, 100: máximo dolor); no obstante, con el fin de evaluar con mayor precisión el efecto analgésico del tratamiento, se incorporó la diferencia en la intensidad del dolor con respecto al valor basal, medida también a las 6 horas (PID_{6h}).

La diferencia de intensidad del dolor a las 6 horas se define como:

$$PID_{6h} = PI_0 - PI_{6h}$$

siendo: PI_0 = intensidad del dolor en el tiempo $t = 0$ horas según la EVA₀₋₁₀₀ (basal).

PI_t = intensidad del dolor en cada punto de tiempo según la EVA₀₋₁₀₀.

3.3.2 Variables secundarias

Las variables secundarias de eficacia incluyeron:

- Diferencia de intensidad del dolor a las 7 horas (PID_{7h}), definida como:

$$PID_{7h} = PI_0 - PI_{7h}$$

siendo: PI_0 = intensidad del dolor basal ($t = 0$ h) según la EVA₀₋₁₀₀.

PI_{7h} = intensidad del dolor para $t = 7$ h según la EVA₀₋₁₀₀.

- Suma de las diferencias de intensidad del dolor hasta las 7 horas ($SPID_{0-7h}$).

La disminución del dolor desde el inicio del tratamiento hasta un tiempo “ t ”, está definida mediante la suma de las diferencias de intensidad de dolor medidas por la EVA₀₋₁₀₀, desde el tiempo $t=0$ hasta el tiempo “ t ” requerido:

$$SPID_{0-7h} = \sum_{t_i}^{t_{i+n}} (t_i - t_{i-1}) * \frac{(PID_i + PID_{i-1})}{2}$$

donde: t_i = tiempo en el que se realiza cada evaluación del dolor, tomando como valor nulo el tiempo de inicio del tratamiento.

t_{i-1} = tiempo de evaluación inmediatamente anterior a t_i .

$PID_i = PI_{(t=0)} - PI_{(t=i)}$, es decir, la diferencia de intensidad del dolor en t_i .

PID_{i-1} = diferencia de intensidad de dolor inmediatamente anterior a la actual.

- Alivio del dolor desde el inicio de la medicación hasta 7 horas (PR_{7h}) después de la administración del medicamento, utilizando la puntuación de la escala EVA (0: nada de alivio, 100: alivio total).
- Alivio del dolor total a las 7 horas ($TOTPAR_{7h}$), que expresa el grado de alivio del dolor acumulado hasta las 7 horas, y se define como:

$$TOTPAR_{0-7h} = \sum_{i=1}^n (t_i - t_{i-1}) * \frac{(PR_i + PR_{i-1})}{2}$$

donde: t_i = tiempo en el que se realiza cada evaluación del alivio dolor, tomando como valor nulo el tiempo de inicio del tratamiento.

t_{i-1} = tiempo de evaluación inmediatamente anterior a t_i .

PR_i = alivio del dolor en el momento de la evaluación.

PR_{i-1} = alivio del dolor en el tiempo inmediatamente anterior.

- Pacientes respondedores. Se considera que el paciente es respondedor en caso de que se logre una reducción de la EVA $\geq 20\%$ a las 6 horas en relación a la EVA basal.
- Uso de medicación de rescate.
- Tiempo hasta la administración de la medicación de rescate.
- Suma de las diferencias de intensidad del dolor hasta las 4 horas ($SPID_{0-4h}$): análisis *post hoc*.

3.3.3 Seguridad

- Constantes vitales (temperatura corporal, frecuencia cardiaca y tensión arterial).
- Alteraciones analíticas.
- Acontecimientos adversos.

3.4 Procedimientos del estudio

El siguiente esquema resume los procedimientos programados para cada una de las visitas del estudio, de acuerdo con el cronograma establecido en el protocolo (**Tabla 4**):

Tabla 4. Esquema de procedimientos programados por visita

Procedimientos	Visita 0	Visita 1			Visita 2
	Día -28 a día 0	Día 0			Día7 (+2 días)
	Selección	Cirugía	Aleatorización	Tratamiento	Seguridad
Obtención del consentimiento informado	X				
Evaluación de los criterios de selección (inclusión/exclusión)	X	X	X		
Datos demográficos, historia médica y dental	X	X			
Peso corporal y altura	X				
Exploración física	X	X			X
Constantes vitales*	X		X		X
Análítica **	X				X
Test de embarazo en orina	X	X			
Evaluación dental	X	X			
Cirugía		X			
Aleatorización			X		
Preparación de la medicación			X		
Administración de la medicación del estudio				X	
Acontecimientos Adversos	X	X	X	X	X
Medicación previa	X	X			
Medicación concomitante				X	X
Evaluación de la intensidad del dolor			X ¹	X ²	

**Tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura, **Hemograma, bioquímica, coagulación.*
¹*Antes de la medicación del estudio tras la extracción dental (cada 15 minutos o a petición del participante hasta un máximo de 4 horas: 15min, 30min, 45min, 1h, 1h 15min, 1h 30 min, 1h 45min, 2h, 2h 15min, 2h 30 min, 2h 45min, 3h, 3h 15min, 3h 30min, 3h 45min y 4h) y ²después de la medicación del estudio: a los 15min, 30min, 45min, 1h, 1h 15min, 1h 30min, 1h 45min, 2h, 2h 30min, 3h, 3h 30 min, 4h, 4h 30min, 5h, 5h 30min, 6h, 6h 30min y 7h (o hasta que se tome la medicación de rescate).*

Antes de realizar cualquier evaluación específica del ensayo clínico, todos los participantes fueron adecuadamente informados sobre el estudio, tanto verbalmente como por escrito, y firmaron el consentimiento informado. Las visitas de selección (visita 0), de cirugía-aleatorización-tratamiento (visita 1) y de seguimiento (visita 2) se detallan a continuación:

3.4.1 Visita de selección (visita 0)

En la visita de selección (visita 0), se asignó un código numérico de hasta 4 caracteres a los participantes elegibles que habían aceptado su participación en el estudio mediante la firma del consentimiento informado. El primer dígito del código correspondía al centro participante seguido de un guion, y los otros dígitos correspondían al orden cronológico de entrada del participante en el estudio.

Los procedimientos necesarios para determinar si un participante podía participar se realizaron a lo largo de varios días, según fuera necesario. Los resultados de las pruebas de laboratorio se consideraron válidos si habían sido obtenidos dentro de las cuatro semanas previas.

La visita de selección incluyó los siguientes procedimientos, cuyos resultados fueron registrados adecuadamente en el CRDe:

- Obtención del consentimiento informado.
- Evaluación de criterios de selección (criterios de inclusión y criterios de exclusión).
- Datos personales (incluyendo edad y raza).
- Antecedentes médicos, quirúrgicos y dentales.
- Medicación anterior y actual relevante.
- Exploración física general.
- Evaluación dental.
- Peso corporal y altura.
- Constantes vitales (tensión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura).
- Analítica basal:
 - Hemograma: hemoglobina, recuento de hematíes, hematocrito, recuento de plaquetas, recuento de leucocitos y fórmula leucocitaria.
 - Bioquímica: sodio, potasio, calcio, glucosa, urea, creatinina, bilirrubina total, AST, ALT, gamma-GT, fosfatasa alcalina y proteínas totales.
 - Coagulación: tiempo de protrombina.
 - Test de embarazo en orina.

3.4.2 Visita cirugía - Día 0 (visita 1)

El día de la cirugía (visita 1), al terminar la cirugía, se verificó que los participantes cumplieran con los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, se iniciaron las evaluaciones de dolor hasta que el participante refiera una EVA ≥ 55 mm, momento en el cual fue asignado de forma aleatoria a uno de los cuatro grupos de tratamiento. Si el

participante no alcanzaba la intensidad necesaria de dolor transcurridas 4 horas tras la cirugía, se consideraba fallo de selección por no cumplir con todos los criterios de inclusión.

La visita comprendió los siguientes procedimientos:

- Comprobación de los criterios de selección (criterios de inclusión y criterios de exclusión).
- Exploración física general. Evaluación de cualquier cambio en el estado de salud desde la visita anterior.
- Cambios en la medicación previa.
- Constantes vitales (tensión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura antes de la administración de la medicación).
- En todas las mujeres en edad fértil: test de embarazo en orina.
- Evaluación dental.
- Cirugía dental.
- Aleatorización.
- Administración de la medicación del estudio
- Registro de la intensidad del dolor evaluada mediante EVA: cada 15 minutos hasta un máximo de 4 horas tras la extracción dental (15 min., 30 min., 45 min., 1 h, 1 h 15 min., 1 h 30 min., 1 h 45 min., 2 h, 2 h 15 min., 2 h 30 min., 2 h 45min., 3 h, 3 h 15 min., 3 h 30 min., 3 h 45 min. y 4 h) y en el momento en que alcance una intensidad de dolor ≥ 55 mm y se administre la medicación se evaluará a los 15 min., 30 min., 45 min., 1 h, 1 h 15 min., 1 h 30 min., 1 h 45 min., 2 h, 2 h 30 min., 3 h, 3 h 30 min, 4 h, 4 h 30 min., 5 h, 5 h 30 min, 6 h, 6 h 30 min y 7 h.
- Registro del alivio del dolor tras la administración de la medicación del estudio hasta 7 horas después de la administración, en los mismos tiempos que se realice la evaluación de la intensidad del dolor.
- Medicación de rescate cuando proceda.
- Evaluación de los acontecimientos adversos
- Alta a domicilio tras 7 horas desde la administración de la medicación.

En caso de que el participante hubiera recibido medicación de rescate durante las 6 horas, se realizó una evaluación final del dolor actual y del grado de alivio, la cual fue registrada en el momento en que el participante tomó la medicación de rescate.

3.4.3 Visita de seguimiento Día 7 $\pm$ 2 días (visita 2)

En esta visita se realizaron los siguientes procedimientos:

- Constantes vitales (tensión arterial, frecuencia cardiaca y temperatura corporal).
- Exploración física general.
- Cambios en la medicación concomitante.
- Evaluación de los acontecimientos adversos
- Analítica de seguridad:
 - Hemograma: hemoglobina, recuento de hematíes, hematocrito, recuento de plaquetas, recuento de leucocitos y fórmula leucocitaria.
 - Bioquímica: sodio, potasio, calcio, glucosa, urea, creatinina, bilirrubina total, AST, ALT, gamma-GT, fosfatasa alcalina y proteínas totales.
 - Coagulación: tiempo de protrombina.

Si durante esta visita se detectó alguna anomalía que, a criterio del investigador, resultara clínicamente relevante (ya fuera en la exploración física o en las pruebas de laboratorio), se programaron las visitas y procedimientos adicionales necesarios hasta su resolución, y se pautó el tratamiento correspondiente cuando así se consideró indicado.

3.5 Evaluación de eventos adversos

3.5.1 Definiciones

a) Acontecimiento Adverso (AA)

Un acontecimiento adverso es la aparición de cualquier evento médico desfavorable [p. ej., cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluidos los hallazgos anormales de laboratorio), síntoma o enfermedad] en un participante después de otorgar el consentimiento informado por escrito para participar en el estudio hasta el final de la visita del estudio. Por consiguiente, un AA puede o no estar temporalmente o causalmente asociado con el uso de un medicamento en investigación.

La aparición de acontecimientos adversos deberá averiguarse con preguntas indirectas dirigidas al participante en cada visita durante el estudio. También pueden ser comunicados voluntariamente por el participante durante o entre visitas o detectados por los hallazgos en exploraciones físicas, en las pruebas de laboratorio o en otras evaluaciones.

Los acontecimientos adversos deberán registrarse en el CRDe bajo los signos, síntomas o diagnóstico asociado a ellos.

Cuando se detecte un acontecimiento adverso, se deberá hacer seguimiento hasta su resolución o hasta que se determine que es permanente. También deberá evaluarse, en cada visita que se realice o con más frecuencia, si es preciso, cualquier cambio en su intensidad, en la relación que se sospeche que tiene con la medicación del estudio, en las intervenciones necesarias para tratarlo y en el resultado.

b) Reacción Adversa (RA)

Una reacción adversa es toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

c) Acontecimiento Adverso Grave (AAG) y Reacción Adversa Grave (RAG)

Se consideran graves los acontecimientos adversos o reacción adversa que, a cualquier dosis puedan provocar la muerte, amenazar la vida del sujeto, requerir la hospitalización del participante o prolongar una hospitalización existente, provocar invalidez o incapacidad permanente o importante, o dar lugar a una anomalía o malformación congénita. También se consideran graves aquellas sospechas de acontecimientos adversos o reacciones adversas importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, incluyendo los acontecimientos médicos importantes que requieran una intervención para evitar que se produzca una de las consecuencias anteriormente descritas. Asimismo, se notificarán como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento. El concepto “amenazar la vida del sujeto” en la definición se refiere a que, en opinión del investigador, el participante en el momento del acontecimiento adverso o reacción adversa está en riesgo real de muerte; no se refiere a que el acontecimiento adverso/reacción adversa hipotéticamente pudiera haber ocasionado la muerte en caso de haber sido más intenso. El concepto “requerir hospitalización” excluirá tanto las hospitalizaciones planeadas para tratamientos programados como las que hayan sido planificadas o que se prevean antes de comenzar el estudio en relación con una situación médica preexistente.

d) Reacción Adversa Inesperada (RAI)

Cualquier reacción adversa cuya naturaleza, intensidad o consecuencias no se corresponde con la información de seguridad de referencia.

e) Reacción Adversa Grave e Inesperada (RAGI)

Reacción adversa grave cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no se corresponde con la información de seguridad de referencia.

f) Criterios de Causalidad

- *Acontecimiento adverso relacionado:* la relación temporal del acontecimiento adverso con la medicación en estudio indica una relación causal posible y no puede ser explicado por factores tales como el estado clínico del participante, intervenciones terapéuticas.
- *Acontecimiento adverso no relacionado:* la relación temporal del acontecimiento adverso con la medicación del estudio indica una relación causal improbable, o bien otros factores (medicación o condiciones concomitantes), otras intervenciones terapéuticas proporcionan una explicación satisfactoria para el acontecimiento adverso.

3.5.2 Notificación de AAG

El Investigador debe notificar al promotor del estudio, en un plazo de 24 horas desde su conocimiento, todos los acontecimientos adversos graves, se consideren o no relacionados con el fármaco en estudio, sean o no esperados. La notificación se realizará utilizando el formulario de notificación de acontecimiento adverso grave con la información esencial del mismo. Como norma, el investigador deberá documentar y valorar el acontecimiento adverso grave, así como especificar su relación o no con los fármacos del estudio y firmarlo y fecharlo. Se notificarán todos los acontecimientos adversos graves ocurridos desde que el participante haya sido aleatorizado en el ensayo hasta fin de seguimiento.

3.5.3 Notificación de otros AA

Los acontecimientos adversos no graves se registrarán en el cuaderno de recogida de datos del estudio y se notificarán en el informe final del estudio.

3.5.4 Notificación de las reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI)

El promotor, notificará todas las sospechas de reacción adversa grave e inesperada de acuerdo a la normativa vigente sobre ensayos clínicos a la AEMPS en un plazo máximo de quince días naturales a partir del momento en el que se tenga conocimiento de las mismas. Cuando la reacción adversa grave e inesperada haya ocasionado la muerte del participante o puesto en peligro su vida, la notificación se realizará en un plazo máximo

de siete días naturales a partir del momento en el que se tenga conocimiento de la misma.

3.5.5 Notificación de los errores de tratamiento del estudio incluido el mal uso/abuso

Los errores de medicación son errores no intencionados en la prescripción, dispensación, administración o monitorización de una medicina mientras está bajo el control de un profesional sanitario, participante o consumidor.

Mal uso se refiere a situaciones en las que el medicamento es intencionadamente e inapropiadamente utilizado sin estar de acuerdo con el protocolo.

Abuso corresponde al uso persistente o esporádico, intencionado y excesivo de un medicamento, que se acompaña de efectos dañinos físicos o psicológicos.

Los errores de tratamiento del estudio y los usos fuera de lo previsto en este protocolo se recogerán en el CRDe independientemente de si están o no asociados a un acontecimiento adverso/acontecimiento adverso grave y se notifican sólo si están asociados a un acontecimiento adverso grave.

3.5.6 Atribución de causalidad

Los investigadores deben utilizar su conocimiento del participante, las circunstancias del acontecimiento y la evaluación de cualquier posible causa alternativa para determinar si un AA se considera relacionado o no con el fármaco del estudio.

Se debe tener en cuenta:

- La relación temporal de la aparición del acontecimiento con el inicio del fármaco del estudio.
- La evolución del acontecimiento, teniendo en cuenta especialmente los efectos de la reducción de la dosis, la suspensión del fármaco del estudio o la reintroducción del mismo (si procede).
- La relación conocida del acontecimiento con el fármaco del estudio o con tratamientos similares.
- La relación conocida del acontecimiento con la enfermedad investigada.
- La presencia de factores de riesgo o el uso de fármacos concomitantes que puedan aumentar la aparición del acontecimiento.
- La presencia de factores no relacionados con el tratamiento que tengan una relación conocida con la aparición del acontecimiento.

La relación de causalidad de cada acontecimiento adverso se valorará mediante el algoritmo de Karch y Lasagna (Clin Pharmacol. Ther. 1977; 21: 247-254), usando las siguientes categorías:

- **Definitivo:** el acontecimiento adverso sigue una secuencia temporal razonable a partir del momento de la administración del fármaco y sigue un patrón de respuesta conocida del fármaco en estudio y no puede ser explicado razonablemente por otros factores tales como el estado clínico del sujeto u otras intervenciones terapéuticas o medicaciones concomitantes administradas al sujeto y, además, uno o más de los siguientes: a) aparece inmediatamente después de la administración del fármaco; b) mejora al suspender la administración del fármaco; c) reaparece a la reintroducción del fármaco.
- **Probable:** el acontecimiento adverso sigue una secuencia temporal razonable a partir del momento de la administración del fármaco y sigue un patrón de respuesta conocida del fármaco en estudio y no puede ser explicado razonablemente por otros factores tales como el estado clínico del sujeto u otras intervenciones terapéuticas o medicaciones concomitantes administradas al sujeto.
- **Posible:** el acontecimiento adverso sigue una secuencia temporal razonable a partir del momento de la administración del fármaco y/o sigue un patrón de respuesta conocida del fármaco en estudio, aunque podría ser producida por otros factores tales como el estado clínico del sujeto u otras intervenciones terapéuticas o medicaciones concomitantes administradas al sujeto.
- **Improbable:** el acontecimiento adverso es más probable que esté producido por otros factores tales como el estado clínico del sujeto, intervenciones terapéuticas o medicaciones concomitantes administradas al sujeto y no sigue un patrón de respuesta conocida del fármaco en estudio.
- **No Relacionado:** el acontecimiento adverso está claramente relacionado con otros factores tales como el estado clínico del sujeto, intervenciones terapéuticas o medicaciones concomitantes administradas al sujeto.

3.6 Recogida y gestión de datos

La recolección de los datos fue realizada por personal sanitario del equipo de investigación, debidamente cualificado, certificado en normas de buena práctica clínica y capacitado en los procedimientos del estudio. La información se obtuvo mediante la anamnesis de los participantes, el análisis de sus muestras de sangre y la revisión de su historia clínica electrónica.

La historia clínica del participante constituyó el principal registro del estudio, incluyendo todos los datos fuente, los cuales fueron registrados en formularios diseñados específicamente para el estudio.

Las variables clínicas fueron registradas durante el estudio en un CRDe. El acceso al sistema estuvo restringido exclusivamente al equipo investigador y al monitor del estudio, mediante credenciales individuales de usuario y contraseña. Los perfiles y permisos fueron asignados conforme a las funciones delegadas a cada miembro. Para garantizar la confidencialidad de los datos, no se incluyó información que permitiera la identificación directa de los participantes.

El diseño del CRDe comprendió un total de 31 formularios estructurados de forma lógica y coherente, con el objetivo de facilitar la introducción de datos por parte del personal investigador (**Figura 13**). Asimismo, se implementaron reglas de validación orientadas a garantizar la coherencia interna y la calidad de los datos recopilados.

La visita de inicio del estudio incluyó una formación específica sobre el uso y la cumplimentación del CRDe. Con el fin de asegurar la integridad y calidad de los datos, se contó con la colaboración de la Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC, UICEC), responsable de la gestión del proyecto. Una vez resueltas todas las ‘queries’ abiertas y subsanadas las incidencias detectadas durante el proceso de monitorización, se procedió a la validación de la base de datos. Solo tras completar dicha validación, se llevó a cabo el cierre y la exportación de los datos para su posterior análisis estadístico.

Formulario de Entrada de Datos	Selección Visita 0	Cirugía Visita 1 Día 0	Aleatorización Visita 1 Día 0	Tratamiento Visita 1 Día 0	Visita final Visita 2	Anexos	Evaluación final	Cierre del estudio
Fecha de la visita	Ⓢ		Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ			
Obtención del Consentimiento Informado	Ⓢ							
Datos demográficos	Ⓢ							
Historia médica, quirúrgica y dental (Visita 0)	Ⓢ							
Medicación previa	Ⓢ							
Constantes vitales y exploración física general	Ⓢ	Ⓢ						
Evaluación dental (Visita 0)	Ⓢ							
Peso y altura	Ⓢ							
Test de embarazo en orina	Ⓢ	Ⓢ						
Análítica basal	Ⓢ							
Criterios de elegibilidad: Selección	Ⓢ							
Historia médica y dental (Visita 1)		Ⓢ						
Evaluación dental (Visita 1)		Ⓢ						
Comprobación cirugía		Ⓢ						
Criterios de elegibilidad: Cirugía		Ⓢ						
Intensidad del dolor (tras extracción dental)			Ⓢ					
Criterios de elegibilidad: Aleatorización			Ⓢ					
Aleatorización			Ⓢ					
Código de aleatorización			Ⓢ					
Tratamiento del estudio				Ⓢ				
Intensidad del dolor basal				Ⓢ				
Intensidad y alivio del dolor tras la finalización de la infusión de la medicación del estudio				Ⓢ				
Medicación de rescate				Ⓢ				
Alta a domicilio				Ⓢ				
Historia médica y dental (Visita final)					Ⓢ			
Constantes vitales y exploración física general (Visita final)					Ⓢ			
Análítica de seguridad					Ⓢ			
Medicación previa / Medicación concomitante						Ⓢ		
Acontecimientos Adversos						Ⓢ		
Evaluación final							Ⓢ	
Cierre del estudio								Ⓢ

Figura 13. Registro de formularios del cuaderno de recogida de datos

Los investigadores registraron los AA en el CRDe, clasificándolos mediante el Término Preferente, acompañado de una descripción libre del evento, así como de su evaluación en cuanto a causalidad, intensidad y gravedad. La categorización por Término Preferente y por Clasificación de Órganos y Sistemas fue posteriormente revisada durante el análisis de datos por personal cualificado en terminología MedDRA, con el objetivo de garantizar una codificación precisa y coherente de los AA reportados.

3.6.1 Codificación de campos del CRDe

A continuación, se presenta un listado de los formularios generados para cada una de las visitas (selección; cirugía-aleatorización-tratamiento; seguridad) y se describen las características de los campos contenidos en cada uno de ellos. En el *Anexo I: Diseño del cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe)* se detallan dichos formularios.

3.6.1.1 Visita de selección:

a) Formulario “Fecha de visita”

- **Código del participante:**
 - Tipo de campo: numérico.
 - No editable una vez asignado.

Los números asignados a cada centro fueron los siguientes:

Hospital Universitario La Paz: 1

Fundación Jiménez Díaz: 2

Hospital Clínico San Carlos: 3

Hospital Universitario La Princesa: 4

Hospital Universitario Ramón y Cajal: 5

Así, por ejemplo, el código 1-8 correspondería al octavo participante incluido en el Hospital La Paz.

- **Fecha de la visita:**
 - Tipo de campo: fecha.
 - Formato: DD-MM-AAAA

b) Formulario “Obtención del Consentimiento Informado”

- **Fecha de firma del consentimiento informado**
 - Tipo de campo: fecha.
 - Formato: DD-MM-AAAA

c) Formulario “Datos demográficos”

- **Sexo:**
 - Tipo de campo: categórico.
 - Categorías: hombre, mujer.
- **Raza:**
 - Tipo de campo: categórico.
 - Categorías: caucásica, negra, asiática, otra.
- **Edad:**
 - Tipo de campo: numérico.

d) Formulario “Historia médica, quirúrgica y dental”

- **Antecedentes personales relevantes:**
 - Tipo de campo: categórica dicotómica.
 - Categorías: 0=SI; 1=NO

Si la respuesta es “SI”, se habilita una sección para registrar el tipo de antecedente

- Tipo de campo: categórico.
- Categorías: médico, quirúrgico, dental.

e) Formulario “Medicación previa”

- **Medicación concomitante:**
 - Tipo de campo: categórico dicotómico
 - Categorías: 0=SI; 1=NO

Si la respuesta es sí, se habilita la sección “Medicación previa/Medicación concomitante” para registrar la medicación.

- **Principio activo:**
 - Tipo de campo: texto.
- **Indicación:**
 - Tipo de campo: texto.
- **Dosis:**
 - Tipo de campo: texto.
- **Unidades:**
 - Tipo de campo: lista desplegable.
- **Frecuencia:**
 - Tipo de campo: lista desplegable.

- **Vía de administración:**
 - Tipo de campo: texto.
- **Hora de inicio y hora de fin de la medicación:**
 - Tipo de campo: hora
- **Día, mes y año de inicio de la medicación:**
 - Tipo de campo: fecha
- **Día, mes y año de fin de la medicación:**
 - Tipo de campo: fecha
- **Continúa con la medicación:**
 - Tipo de campo: SI/NO

f) Formulario “Constantes vitales y exploración física general”

- **Temperatura, tensión arterial y frecuencia cardiaca:**
 - Tipo de campo: numérico.
- **Exploración física:**
 - Tipo de campo: categórico dicotómico

g) Formulario “Evaluación dental”

- **Evaluación dental**
 - Tipo de campo: categórico dicotómico
 - Categorías: 0=SI; 1=NO

h) Medidas antropométricas - Formulario “Peso y altura”

- **Peso:**
 - Tipo de campo: numérico
- **Altura:**
 - Tipo de campo: numérico

i) Pruebas de laboratorio - Formulario “Test de embarazo en orina”

- **Test de embarazo**
 - Tipo de campo: Categórico nominal

j) Pruebas de laboratorio - Formulario “Analítica basal”

- **Analítica basal**
 - Tipo de campo: numérico

- Tipo de campo: selección única (por ejemplo, valor de hemoglobina clínicamente significativo = SI/NO)

k) Formulario “Criterios de elegibilidad”

- **Criterios de inclusión y exclusión:**

- Tipo de campo: selección única (SI/NO)

3.6.1.2 Vista 1. Cirugía – Aleatorización – Tratamiento

Cirugía

a) Formulario “Fecha de visita”

- **Código del participante:**

- Tipo de campo: numérico

- **Fecha de visita:**

- Tipo de campo: fecha.
- Formato: DD-MM-AAAA

b) Formulario “Constantes vitales y exploración física general”

- **Temperatura, tensión arterial y frecuencia cardíaca:**

- Tipo de campo: numérico.

- **Exploración física:**

- Tipo de campo: categórico dicotómico

c) Formulario “Historia médica y dental (Visita 1)”

- **Historia médica y dental:**

- Tipo de campo: selección única (SI/NO)

Si la respuesta es sí, deben cumplimentarse los formularios correspondientes.

d) Formulario “Evaluación dental (Visita 1)”

- **Evaluación dental:**

- Tipo de campo: selección única (SI/NO)

Si la respuesta es sí, debe cumplimentarse el formulario correspondiente.

e) Formulario “Comprobación cirugía”

- **Fecha de la cirugía:**

- Tipo de campo: fecha

- ***Hora de inicio y fin de cirugía:***

- Tipo de campo: hora

f) Formulario “Criterios de elegibilidad: Cirugía”

- ***Criterios de inclusión y de exclusión:***

- Tipo de campo: selección única (SI/NO)

Aleatorización:

a) Formulario “Intensidad de dolor (tras extracción dental)”

- ***Intensidad del dolor***

- Tipo de campo: Numérico

b) Formulario “Criterios de elegibilidad: Aleatorización”

- ***Criterios de inclusión:***

- Tipo de campo: selección única (SI/NO)

c) Formulario “Aleatorización”

- ***Fecha de aleatorización:***

- Tipo de campo: fecha

- ***Tratamiento:***

- Tipo de campo: categórico

- ***Número de Kit***

- Tipo de campo: numérico

d) Formulario “Código de aleatorización”

- ***Código de aleatorización***

- Tipo de campo: texto alfanumérico

Tratamiento:

a) Formulario “Tratamiento del estudio”

- ***Hora de inicio y fin del tratamiento***

- Tipo de campo: hora

b) Formulario “intensidad del dolor basal”

- ***Intensidad del dolor basal***

- Tipo de campo: numérico

c) Formulario “Intensidad y alivio del dolor tras la finalización de la infusión de la medicación del estudio”

- **Intensidad y alivio del dolor**
 - Tipo de campo: numérico

d) Formulario “Medicación de rescate”

- **Medicación de rescate**
 - Tipo de campo: selección única (SI/NO)
- **Hora medicación de rescate**
 - Tipo de campo: hora
- **Intensidad y alivio del dolor**
 - Tipo de campo: numérico

e) Formulario “Alta a domicilio”

- **Fecha y Hora de alta a domicilio**
 - Tipo de campo: Fecha-Hora

3.6.1.3 Visita 2. Visita de Seguimiento o de Seguridad

a) Formulario “Fecha de visita”

- **Código del participante:**
 - Tipo de campo: numérico

b) Formulario “Historia médica y dental (Vista final)”

- **Medicación concomitante y acontecimientos adversos**
 - Tipo de campo: selección única (SI/NO)

Si la respuesta es sí, deben cumplimentarse los formularios correspondientes.

c) Formulario “Constantes vitales y exploración física general (Visita final)”

- **Temperatura, tensión arterial y frecuencia cardiaca:**
 - Tipo de campo: numérico.
- **Examen físico:**
 - Tipo de campo: categórico dicotómico

d) Pruebas de laboratorio - Formulario “Analítica Seguridad”

- **Analítica basal**
 - Tipo de campo: numérico (por ejemplo, hemoglobina)
 - Tipo de campo: selección única

e) Formulario “Acontecimientos Adversos”

- **Acontecimiento adverso:**
 - Tipo de campo: texto.
- **Hora de inicio y fin**
 - Tipo de campo: hora
- **Fecha de inicio y fin**
 - Tipo de campo: fecha.
- **Continúa con el Acontecimiento Adverso**
 - Tipo de campo: texto/categorico.
- **Desenlace:**
 - Tipo de campo: texto/categorico.
- **Intensidad:**
 - Tipo de campo: texto/categorico
- **Gravedad**
 - Tipo de campo: texto/categorico
- **Criterios de gravedad:**
 - Tipo de campo: texto/categorico
- **Relación con la medicación**
 - Tipo de campo: texto/categorico
- **Acción tomada**
 - Tipo de campo: texto/categorico

f) Formulario “Evaluación final”

- **Fecha de la visita**
 - Tipo de campo: fecha.
- **El participante ha completado el estudio**
 - Tipo de campo: texto/categorico.
- **Causa de abandono o retirada**
 - Tipo de campo: texto/categorico.

Los datos utilizados en la elaboración de la matriz de análisis fueron extraídos del CRDe, diseñado específicamente para esta investigación. Si bien la información registrada no se encontraba inicialmente estructurada como variables, se llevó a cabo un proceso de manipulación secundaria que permitió su reorganización, clasificación y transformación. Este proceso facilitó la identificación de los datos clave, los cuales fueron posteriormente sistematizados y categorizados conforme a los objetivos del estudio. A partir de esta transformación, se construyó una matriz que integró de forma ordenada los datos relevantes para su análisis.

3.7 Monitorización

De acuerdo con los procedimientos establecidos en el Plan de Monitorización del estudio, el monitor asignado a los centros de investigación mantuvo una comunicación constante, tanto telefónica como escrita, con el equipo investigador correspondiente.

Durante las visitas de monitorización, se revisaron los documentos fuente y los archivos esenciales del estudio, verificando la integridad, consistencia y exactitud de los datos registrados en el CRDe, mediante su comparación directa con los documentos fuente. Asimismo, se evaluó el cumplimiento del protocolo del estudio, de las normas de Buenas Prácticas Clínicas, así como de la normativa regulatoria aplicable.

Los centros de investigación facilitaron al monitor el tiempo, los recursos y el acceso necesarios para llevar a cabo adecuadamente sus tareas de verificación y control de calidad. Esto incluyó acceso oportuno a los datos fuente, los documentos esenciales y las instalaciones pertinentes.

Por su parte, el equipo investigador cumplió con la cumplimentación del CRDe y el mantenimiento actualizado del archivo del investigador, de forma continua y dentro de los plazos establecidos, lo que permitió una monitorización efectiva y periódica por parte del monitor asignado.

3.8 Análisis estadístico

3.8.1 Cálculo de tamaño muestral

Con base en datos preliminares generados en estudios anteriores realizados por el promotor se estimó que una muestra de 72 pacientes era suficiente para evaluar la eficacia analgésica de las combinaciones de ibuprofeno/tramadol en comparación con tramadol y placebo, asumiendo una potencia del 80 % y un nivel de significación del 5% (bilateral). Se asumió que la diferencia esperada en la intensidad del dolor a las 6 horas era de aproximadamente 10 mm (DE 11).

3.8.2 Información general

El análisis estadístico se realizó siguiendo los principios establecidos en el documento de consenso E9 de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) (CPMP/ICH/363/96).

El análisis estadístico se realizó utilizando el software R, versión 3.5.2. Se consideró un nivel de significancia del 5% (valor de $p < 0,05$).

El diagrama de flujo de participantes fue descrito según el esquema propuesto por Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT statement). Se registraron todos los participantes evaluados, independientemente de si cumplían o no los criterios de inclusión y exclusión. Asimismo, se especificó el número de participantes que fueron aleatorizados en cada grupo y cuántos recibieron la intervención asignada. Las pérdidas durante el seguimiento y los participantes finalmente incluidos en el análisis se reflejaron en la parte final del diagrama de flujo.

3.8.3 Gestión de datos y auditoría de calidad

Los datos personales de los participantes fueron recopilados en formato papel y almacenados en un archivo conforme a lo establecido en la normativa vigente sobre protección de datos personales.

El equipo investigador y el gestor de datos llevaron a cabo comprobaciones periódicas de calidad, incluyendo la revisión de valores atípicos y la verificación de la integridad de los datos. Los valores anómalos fueron evaluados en su contexto clínico y, cuando fue necesario, se verificaron directamente con los documentos fuente.

Asimismo, de acuerdo con la legislación aplicable, el ensayo clínico fue monitorizado por un monitor externo, responsable de verificar el cumplimiento del protocolo, de las Buenas Prácticas Clínicas y de la normativa regulatoria vigente.

3.8.4 Población analizada

El análisis se realizó considerando la existencia de dos poblaciones diferenciadas, conforme a los criterios definidos en el protocolo del estudio:

- Población por intención de tratar (ITT): incluyó a todos los participantes que recibieron la dosis del tratamiento del estudio, independientemente de su adherencia posterior al protocolo o del seguimiento completo del mismo.
- Población por protocolo (PP): estuvo conformada por aquellos participantes que completaron el estudio y cumplieron con todas las evaluaciones previstas de eficacia y seguridad, sin desviaciones significativas del protocolo.

Para el análisis de seguridad, se incluyó únicamente a los participantes que recibieron la dosis del tratamiento en estudio, constituyendo así la población de seguridad.

3.8.5 Análisis estadístico

Se describieron las características generales de la muestra, incluyendo las variables demográficas. Las variables cualitativas se presentaron en forma de frecuencias relativas (porcentajes) acompañadas, cuando fue posible, de sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Las variables cuantitativas se resumieron mediante la media y la desviación estándar. En los casos en que la distribución no se ajustó a la normalidad, se utilizó la mediana como medida de tendencia central y el rango intercuartílico como medida de dispersión.

Se llevó a cabo un análisis exploratorio inicial con el objetivo de identificar valores atípicos (outliers) y datos ausentes. Se documentó la información relativa a los valores observados y al número de datos perdidos por variable.

Cuando se detectaron valores ausentes en las variables dependientes, se contempló la utilización de técnicas de imputación múltiple, siguiendo criterios metodológicos validados, con el fin de minimizar el sesgo.

Las variables continuas se describieron mediante estadísticos descriptivos: media, desviación estándar, mediana, valor mínimo, valor máximo y n (número de casos observados). Las variables cualitativas se presentaron como frecuencia absoluta y porcentaje, calculados sobre el número total de observaciones disponibles para cada categoría.

La variable principal del estudio fue la intensidad del dolor, evaluada mediante la EVA a las 6 horas tras la finalización del tratamiento. Para su análisis, se realizó un modelo ANCOVA en el que se compararon los valores de EVA a las 6 horas tras la administración de la medicación entre los distintos grupos de tratamiento, ajustado por el valor basal de EVA. Este análisis principal se llevó a cabo en la población ITT, por lo que se incluyó información de todos los participantes que recibieron el tratamiento del estudio.

Para el análisis de las variables PID, SPID, PR y TOTPAR, se aplicaron técnicas descriptivas. Para la comparación de los participantes respondedores entre los distintos grupos de tratamiento, se empleó la prueba de chi-cuadrado, con el objetivo de evaluar posibles asociaciones estadísticamente significativas.

El tiempo hasta la administración de la medicación de rescate fue analizado mediante un análisis de supervivencia. Se utilizó un modelo de regresión de Cox de riesgos

proporcionales para comparar los grupos de tratamiento. La variable de tiempo se definió como el número de minutos transcurridos desde la administración del tratamiento en estudio hasta la administración de la medicación de rescate. Asimismo, se generaron curvas de Kaplan-Meier para visualizar el tiempo hasta el evento en los diferentes grupos de tratamiento.

Se realizó un análisis exploratorio de la diferencia de intensidad del dolor para cada punto de observación establecido hasta las 7 horas.

Se llevó a cabo un análisis *post hoc* de la variable $SPID_{0-4h}$ para explorar el efecto del tratamiento en un punto temporal intermedio, utilizando un parámetro que puede ser más sensible a las variaciones en el inicio de la acción del fármaco.

Las variables de seguridad se analizaron mediante estadística descriptiva y se aplicaron a la población de seguridad. Además, se utilizó la prueba de chi-cuadrado para evaluar la diferencia de frecuencias. Los acontecimientos adversos se codificaron utilizando el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA).

Los valores faltantes de la puntuación de intensidad del dolor fueron imputados utilizando el método de arrastre de la última observación disponible (Last Observation Carried Forward, LOCF), una estrategia estadística conocida y utilizada en ensayos clínicos sobre dolor agudo.

3.9 Financiación y aspectos económicos

La memoria económica del estudio detalló todos los gastos derivados de su ejecución, los cuales fueron asumidos por la empresa farmacéutica Farmalider S.A., promotor del estudio. Asimismo, el promotor fue responsable de proporcionar la medicación del estudio, en las condiciones y cantidades necesarias, garantizando el correcto desarrollo del estudio.

3.10 Consideraciones éticas y legales

El protocolo fue autorizado por la AEMPS y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos. El estudio se llevó a cabo conforme a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki¹²⁴, las directrices de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) del Consejo Internacional para la Armonización (ICH)¹²⁵ y la normativa local vigente aplicable^{126,127}. Cada participante firmó el formulario de consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio, tras haber recibido información detallada sobre el diseño, los objetivos, los procedimientos y los posibles riesgos asociados a su participación.

3.10.1 Cumplimiento ético y regulador

Este estudio fue aprobado por la AEMPS (EUDRA-CT: 2018-001412-30), por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos código interno 18/243-R_M (*Anexo II: Dictamen del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos*) y se llevó a cabo de conformidad con la normativa jurídica vigente, incluyendo, la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, y sus disposiciones complementarias; la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales; así como el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre¹²⁶, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica, y se regula el tratamiento de muestras biológicas de origen humano, así como el funcionamiento del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. Asimismo, el estudio se desarrolló bajo los principios éticos que rigen la investigación biomédica con seres humanos, en cumplimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica E6 (R2)¹²⁵ de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH), los principios de la Declaración de Helsinki y el Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa¹²⁴.

Antes del inicio del ensayo clínico se obtuvieron los siguientes documentos:

- Aceptación del protocolo por parte del investigador y del promotor.
- Aceptación del director Gerente de cada centro.
- Dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Clínico San Carlos.
- Autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3.10.2 Procedimientos del consentimiento informado

El investigador principal o miembros delegados de su equipo informaron al participante sobre el objetivo del estudio, la naturaleza del tratamiento en investigación, así como sobre los posibles riesgos, efectos adversos o incomodidades asociadas a su participación. También se explicó de forma clara que la participación era voluntaria, y que el participante podía retirarse del estudio en cualquier momento, sin que ello afectara su relación con el médico ni su elegibilidad para participar en futuros ensayos clínicos.

El consentimiento informado fue obtenido antes de la realización de cualquier procedimiento específico del estudio, y el proceso de obtención quedó registrado en los documentos fuente del participante, en cumplimiento con los principios establecidos en las Normas de Buena Práctica Clínica.

3.10.3 Confidencialidad y protección de datos

El estudio se llevó a cabo en cumplimiento de la legislación española en materia de protección de datos personales, conforme a lo establecido en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, así como en la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales.

Los participantes pudieron ejercer sus derechos dirigiéndose al investigador principal del estudio o al delegado/a de protección de datos del centro de participación, cuyo contacto fue aportado en el documento de consentimiento informado.

En todos los informes del estudio y comunicaciones relacionadas, los participantes fueron identificados exclusivamente mediante un código asignado. La relación de estos códigos permanece guardada en el Archivo Investigador, el cual a su vez será custodiado por el investigador principal de cada centro al menos durante el tiempo requerido por la legislación vigente.

El acceso a la información personal se restringió estrictamente al personal autorizado, y la confidencialidad de los datos del participante fue garantizada en todo momento. Asimismo, el investigador permitió el acceso del monitor a los documentos fuente del participante para fines de verificación, conforme a las Buenas Prácticas Clínicas.

3.10.4 Seguro de responsabilidad civil

De acuerdo con la legislación española vigente, los participantes en ensayos clínicos deben estar cubiertos por una póliza de seguro de responsabilidad civil que garantice la reparación de los posibles daños derivados de su participación.

En cumplimiento de este requisito, el promotor contrató una póliza de responsabilidad civil que proporciona cobertura a todos los participantes incluidos en el estudio, frente a cualquier perjuicio o daño que pudiera derivarse de su participación en el ensayo clínico.

3.10.5 Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm)

Un CEIm debidamente acreditado evaluó el protocolo del ensayo clínico y el formulario de consentimiento informado correspondiente.

El promotor notificó al CEIm y a la AEMPS las fechas del desarrollo del estudio, incluyendo: el inicio del ensayo clínico, la fecha de la primera visita del primer participante incluido, el fin del periodo de reclutamiento, y la fecha de finalización del ensayo clínico.

3.11 Centros participantes

El estudio se llevó a cabo con la colaboración de cinco centros de investigación clínica, los cuales participaron activamente en la ejecución del protocolo y en la inclusión de participantes, conforme a las Buenas Prácticas Clínicas y la normativa vigente.

Los investigadores estuvieron debidamente cualificados, tanto por su formación académica como por su experiencia profesional, para asumir la responsabilidad de la correcta ejecución del estudio.

- ***Centro coordinador del estudio***
 - Hospital Clínico San Carlos. Instituto de Investigación Sanitaria
- ***Centros colaboradores***
 - Hospital Universitario La Paz
 - Fundación Jiménez Díaz
 - Hospital Universitario La Princesa
 - Hospital Universitario Ramón y Cajal

3.12 Procedimientos administrativos

3.12.1 Desviaciones del protocolo

Una desviación de protocolo se define como cualquier incumplimiento de las disposiciones establecidas en el protocolo vigente del estudio. Todas las desviaciones deben ser registradas mediante el formulario correspondiente, archivado en la documentación del investigador.

Las desviaciones mayores de protocolo (aquellas que comprometen la seguridad del sujeto, modifican el balance beneficio-riesgo o afectan la integridad de los datos) deben ser notificadas al investigador principal en un plazo máximo de 48 horas desde su detección o sospecha. El investigador principal evaluará la desviación, y si esta constituye un incumplimiento grave, deberá notificarla al CEIm y a las autoridades competentes sin demora injustificada y en un plazo máximo de 7 días naturales desde su conocimiento, dado su potencial impacto en la seguridad de los participantes o la validez científica del estudio.

Durante el desarrollo del estudio no se detectó ninguna desviación mayor al protocolo.

3.12.2 Modificación sustancial del protocolo

Se considera una modificación sustancial al protocolo cualquier cambio que pudiera repercutir en la realización del estudio, en los beneficios potenciales para el participante o afectar a su seguridad, incluyendo modificaciones en los objetivos del estudio, diseño, población de participantes, tamaño de la muestra, procedimientos o aspectos administrativos significativos. Dicha modificación sustancial debía ser autorizada por el promotor y el investigador principal, y aprobada por las autoridades sanitarias competentes antes de su implementación, conforme a la legislación local vigente.

Las modificaciones no sustanciales consisten en correcciones menores y/o aclaraciones que no afectaron la forma en que se llevó a cabo el estudio. Estas modificaciones fueron autorizadas por el promotor y el investigador principal, y se notificaron a las autoridades sanitarias competentes de acuerdo con la normativa local.

Durante el desarrollo del estudio no se realizó ninguna modificación sustancial al protocolo.

3.12.3 Archivo de documentación

El archivo maestro del ensayo clínico cumplió con lo establecido en los artículos 57 y 58 del Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014. El contenido del archivo maestro, en formato papel o digital, se conservará durante al menos veinticinco años tras la finalización del ensayo clínico.

3.12.4 Registro de los datos

El monitor verificó el CRDe, cotejándolo con todos los datos fuente (historia clínica, informes de analítica, diario del participante, etc.). El CRDe y todos los datos fuente estuvieron disponibles para su revisión durante las visitas de monitorización programadas.

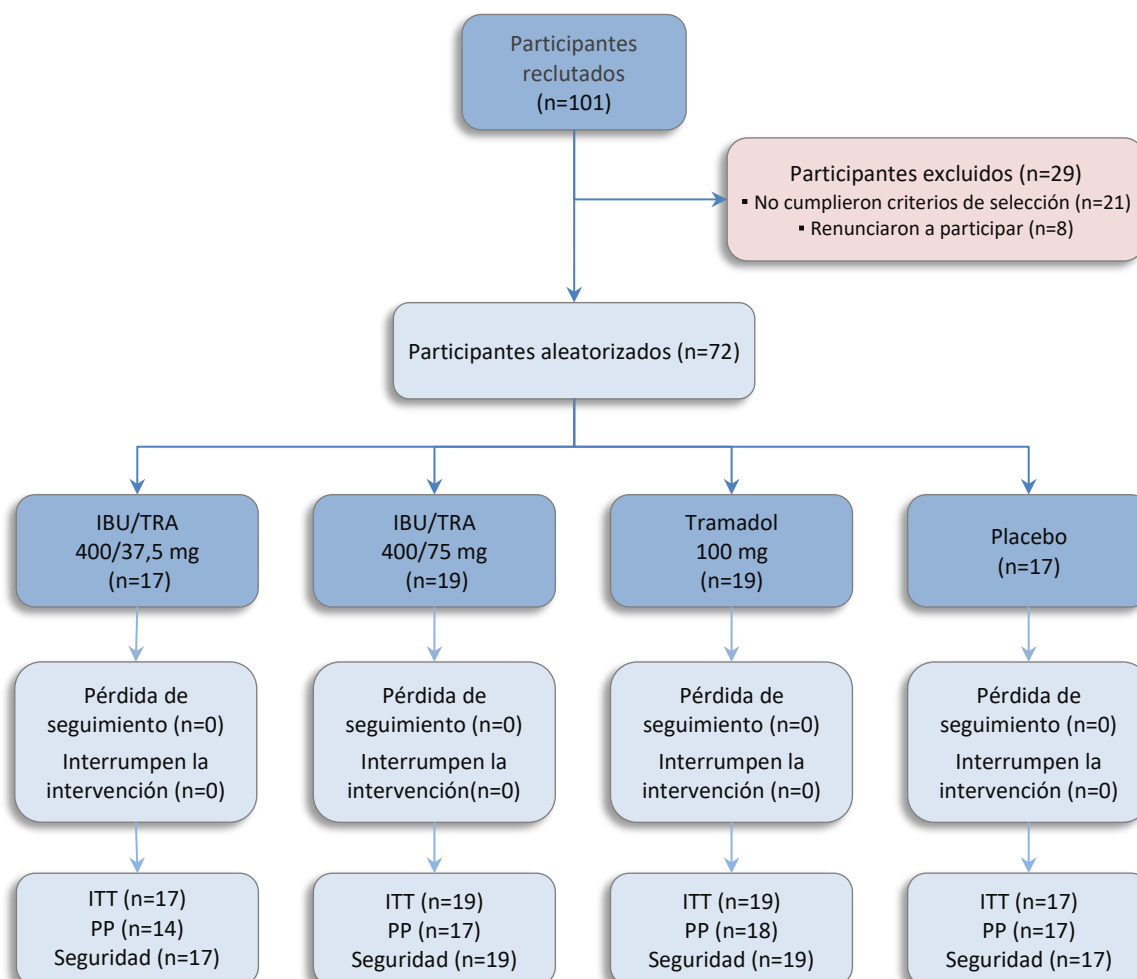
4. Resultados

4.1 Población de estudio

4.1.1 Distribución de los participantes

Un total de 101 participantes firmaron el consentimiento informado y completaron la visita de selección. De estos, 72 participantes (48 mujeres y 24 hombres) fueron aleatorizados y recibieron el tratamiento asignado en el estudio. La **Figura 14** muestra el diagrama de flujo que describe el proceso de asignación, intervención y seguimiento de los participantes durante el desarrollo del estudio.

El análisis principal de eficacia se realizó en la población ITT, que incluyó a 72 participantes. La población PP estuvo conformada por 66 participantes, excluyéndose a 6 debido a desviaciones del protocolo relacionadas con los criterios de valoración de eficacia (una variación de $\pm 5\%$ en la dosis administrada o interrupción de la infusión del fármaco del estudio debido a un evento adverso).



IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol; ITT: intención de tratar; PP: por protocolo.

Figura 14. Diagrama de flujo del ensayo clínico

4.2 Características de la población

4.2.1 Datos demográficos y otras características basales

La **Tabla 5** presenta las características basales de la población estudiada. El 91,7% de los participantes eran de raza blanca, la media de edad fue de 24,7 años, con un rango entre 18 y 44 años, y desviación estándar (DE) de 5,30. El 66,7% de participantes fueron mujeres y el 33,3% hombres, con una distribución similar en todos los grupos de tratamiento. En la evaluación basal, los participantes reportaron valores medios de intensidad del dolor de 69,8 mm de acuerdo a la escala visual analógica (EVA₀₋₁₀₀), con una desviación estándar de 11,35 mm. Los datos muestran una distribución homogénea entre los grupos comparados, lo que garantiza condiciones similares para la interpretación de los resultados.

Tabla 5. Características basales por grupo de tratamiento

Características basales	IBU/TRA 400/37,5 mg (n=17)	IBU/TRA 400/75 mg (n=19)	Tramadol 100 mg (n=19)	Placebo (n=17)	Total (n=72)
Sexo					
Mujer n (%)	11 (64,7%)	13 (68,4%)	14 (73,9%)	10 (58,8%)	48 (66,7%)
Hombre n (%)	6 (35,3%)	6 (31,6%)	5 (26,3%)	7 (41,2%)	24 (33,3%)
Edad (años)					
Media (DE)	25,5 (5,41)	24,6 (5,50)	23,8 (3,69)	25,2 (6,65)	24,7 (5,30)
Rango	18-39	18-41	18-31	18-44	18-44
Índice de masa corporal					
Media (DE)	24,7 (4,95)	23,4 (3,88)	22,6 (2,28)	23,6 (3,81)	23,5 (3,80)
Rango	18,8-36,0	19,7-31,9	19,0-27,9	18,1-32,0	18,1-36,0
Intensidad de dolor - Basal					
Media (DE)	68,1 (12,88)	70,1 (9,95)	71,9 (10,38)	68,7 (12,80)	69,8 (11,35)
EVA ≤ 60 n (%)	6 (35,3%)	4 (21,1%)	3 (15,8%)	6 (35,3%)	19 (26,4%)
EVA > 60 n (%)	11 (64,7%)	15 (78,9%)	16 (84,2%)	11 (64,7%)	53 (73,6%)

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol; n: número de participantes; DE: desviación estándar; EVA ≤ 60: dolor moderado; EVA > 60: dolor intenso

4.2.2 Antecedentes médicos y quirúrgicos

La **Tabla 6** describe los antecedentes médicos y quirúrgicos relevantes de los participantes incluidos en el estudio, registrados en el momento de la visita de selección, agrupados por grupo de tratamiento.

Se registraron un total de 32 antecedentes médicos considerados no relevantes para el momento de la cirugía de acuerdo con los criterios predefinidos en el protocolo del estudio. Estos antecedentes fueron aquellos que, según el investigador, no tenían impacto clínico sobre la seguridad del procedimiento ni sobre la evaluación de la eficacia del tratamiento en investigación. La distribución por grupo de tratamiento fue la siguiente: 4 antecedentes en el grupo ibuprofeno/tramadol: 400/37,5 mg, 14 en el

grupo ibuprofeno/tramadol: 400/75 mg, 8 en el de tramadol 100 mg y 6 en el grupo placebo.

Tabla 6. Antecedentes médicos y quirúrgicos por grupo de tratamiento

Antecedentes médicos y quirúrgicos	Grupo de tratamiento				Total (n=72) n (%)
	IBU/TRA 400/37,5 mg (n=17)	IBU/TRA 400/75 mg (n=19)	Tramadol 100 mg (n=19)	Placebo (n=17)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Acné	0 (0,0%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	2 (2,8%)
Adenoidectomía	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	1 (5,9%)	2 (2,8%)
Alergia a ácaros	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Alergia a los frutos secos	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Alergia a macrólidos	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Alergia al huevo en la infancia con tolerancia actual	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Alergia al polen	0 (0,0%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	2 (2,8%)
Amigdalectomía	1 (5,9%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	1 (5,9%)	3 (4,2%)
Artroscopia muñeca derecha	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Cirugía de quiste tirogloso	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Dermatitis	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Doble anexectomía por cistoadenoma mucinoso	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Esguince tobillo derecho	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Extracción de tercer molar	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	2 (11,8%)	3 (4,2%)
Fractura de codo derecho	1 (5,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Hepatopatía infantil	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)	1 (1,4%)
Infección vaginal tras administración de antibióticos	1 (5,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Migraña	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Preeclampsia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Rinoconjuntivitis	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Salmonelosis	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Síndrome de Gilbert	1 (5,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Síndrome ovario poliquístico	0 (0,0%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)	1 (5,9%)	3 (4,2%)

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol; n: número de participantes

4.2.3 Tratamiento concomitante

Antes del inicio de los procedimientos del ensayo clínico, se permitió la administración de medicación concomitante considerada necesaria para el manejo clínico del participante, siempre que no interfiriera con la evaluación de la eficacia o seguridad del fármaco en investigación. La **Tabla 7** detalla la medicación concomitante en cada grupo de tratamiento.

Tabla 7. Tratamiento concomitante por grupo de tratamiento

Tratamiento concomitante	Grupo de tratamiento				Total (n=72) n (%)
	IBU/TRA 400/37,5 mg (n=17)	IBU/TRA 400/75 mg (n=19)	Tramadol 100 mg (n=19)	Placebo (n=17)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Antibióticos					
Amoxicilina	3 (17,6%)	3 (15,8%)	3 (15,8%)	2 (11,8%)	11 (15,3%)
Amoxicilina / ácido clavulánico	7 (41,2%)	8 (42,1%)	5 (26,3%)	6 (35,3%)	26 (36,1%)
Clindamicina	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (10,5%)	0 (0,0%)	2 (2,8%)
Doxiciclina	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	1 (5,9%)	2 (2,8%)
Metronidazol	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Analgésicos y antipiréticos					
Paracetamol	0 (0,0%)	5 (26,3%)	2 (10,5%)	2 (11,8%)	9 (12,5%)
Paracetamol /ácido ascórbico	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Metamizol	4 (23,5%)	4 (21,1%)	5 (26,3%)	5 (29,4%)	18 (25,0%)
Antihistamínicos					
Bilastina	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Antieméticos					
Metoclopramida	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Ondansetrón	0 (0,0%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	2 (2,8%)
Antiácidos / IBP					
Omeprazol	1 (5,9%)	2 (10,5%)	1(5,3%)	1 (5,9%)	5 (6,9%)
Ranitidina	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)	1 (1,4%)
Anticonceptivos hormonales					
Dienogest / Etinilestradiol	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Drospirenona / Etinilestradiol	0 (0,0%)	2 (10,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,8%)
Levonorgestrel / Etinilestradiol	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Hormonas y reguladores endocrinos					
Levotiroxina	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Isotretinoína	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Vitaminas y soporte					
Vitamina B1, B6, B12	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Suero fisiológico 0.9%	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol; n: número de participantes; IBP: Inhibidor de la bomba de protones

4.3 Evaluación de eficacia

Para el análisis de la eficacia se consideraron como variables principales la intensidad del dolor a las 6 horas (PI_{6h}) y la diferencia de intensidad del dolor a las 6 horas (PID_{6h}), mientras que las variables secundarias consideradas fueron: diferencia de intensidad del dolor a las 7 horas (PID_{7h}), suma de las diferencias de intensidad del dolor hasta las 7 horas ($SPID_{0-7h}$), alivio del dolor a las 7 horas (PAR_{7h}), alivio total del dolor a las 7h ($TOTPAR_{0-7h}$), pacientes respondedores, uso de medicación de rescate y tiempo transcurrido hasta la administración de la medicación de rescate.

4.3.1 Variables principales de eficacia

La variable principal de eficacia fue la PI, evaluada mediante la EVA₀₋₁₀₀, a las 6 horas tras la administración del producto en investigación (PI_{6h}). A partir de PI se consideró una segunda variable principal (PID_{6h}), que es la diferencia en la intensidad del dolor a las 6 horas respecto al valor basal ($PI_0 - PI_{6h}$). Esta segunda variable proporciona una estimación directa de la magnitud del efecto analgésico y su significancia clínica, permitiendo valorar de manera más precisa la respuesta al tratamiento. El análisis principal, se llevó a cabo en la población ITT.

4.3.1.1 Intensidad del dolor a las 6 horas (PI_{6h})

La evolución temporal de la intensidad del dolor media registrada en los distintos grupos de tratamiento a lo largo del estudio, a partir del procedimiento quirúrgico, puede observarse en la **Figura 15** (población ITT) y **Figura 16** (población PP).

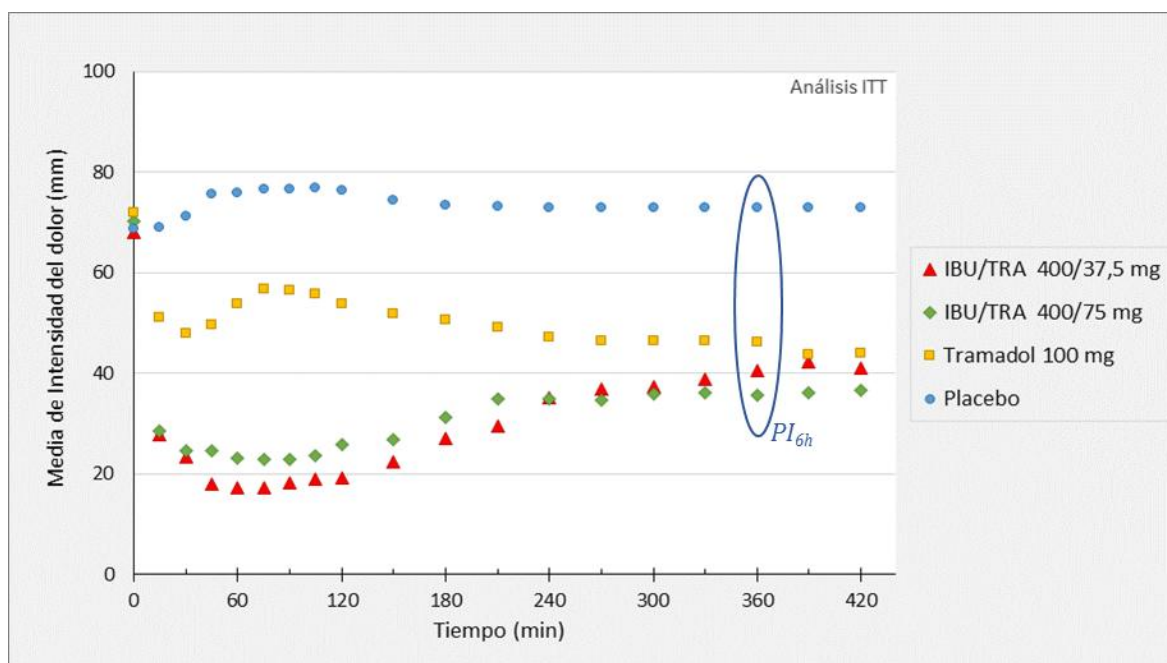


Figura 15. Evolución temporal de PI por grupo de tratamiento. Población ITT

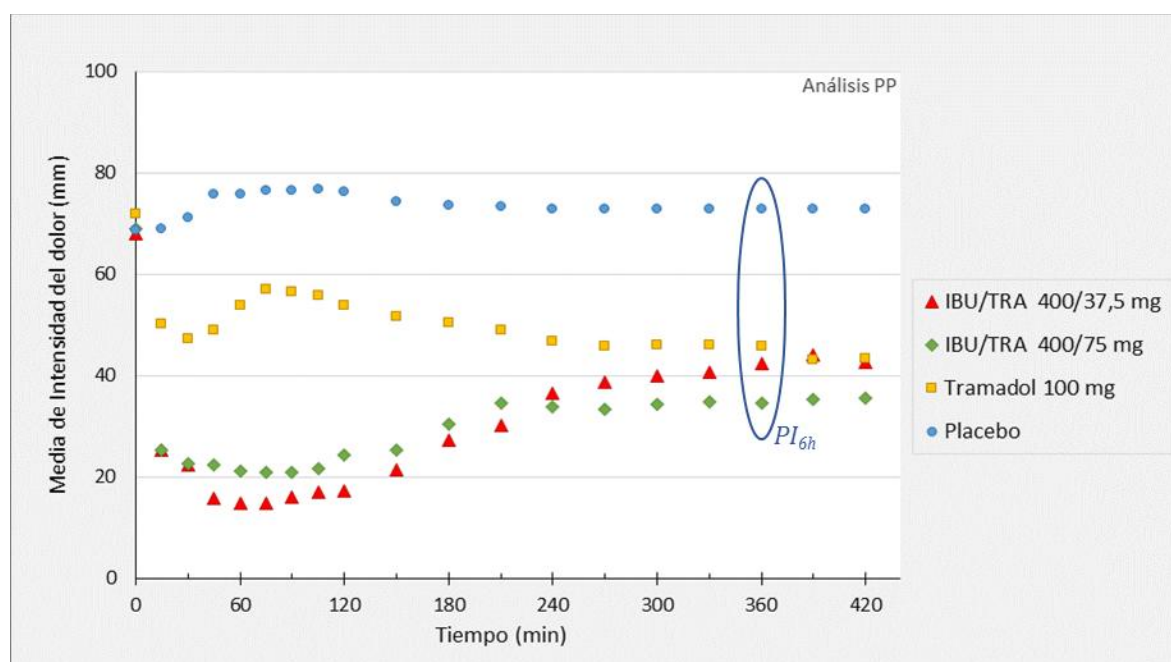


Figura 16. Evolución temporal de PI por grupo de tratamiento. Población PP

Ambas gráficas muestran comportamientos muy similares, el grupo placebo muestra los valores de PI más elevados, el grupo de tramadol 100 mg presenta valores de PI intermedios y los grupos de las combinaciones ibuprofeno/tramadol registraron los valores PI más bajos. Las diferencias de PI entre el grupo Tramadol 100 mg y los grupos de combinaciones ibuprofeno/tramadol son más evidentes en las 4 primeras horas y se atenúan en horas posteriores.

Transcurridas 6 horas desde la intervención quirúrgica, se registró un valor medio de PI_{6h} de 40,65 mm en los participantes ITT del grupo ibuprofeno/tramadol: 400/37,5 mg, y de 35,63 mm para el grupo ibuprofeno/tramadol: 400/75 mg, mientras que en los grupos de tramadol 100 mg y placebo la media registrada fue de 46,26 mm y 72,82 mm, respectivamente (**Tabla 8**).

Tabla 8. Intensidad del dolor a las 6 horas. Población ITT

Grupo de tratamiento	n	Mínimo	Máximo	Media	DE
IBU/TRA 400/37,5 mg	17	3	79	40,65	26,69
IBU/TRA 400/75 mg	19	2	85	35,63	31,96
Tramadol 100 mg	19	1	100	46,26	34,14
Placebo	17	0	100	72,82	25,30

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol; n: número de participantes; DE: desviación estándar

En el caso de la población PP, se obtuvieron valores similares de PI_{6h} , registrando una media de 42,43 mm para el grupo ibuprofeno/tramadol: 400/37,5 mg, 34,65 mm para el grupo ibuprofeno/tramadol: 400/75 mg y 45,82 mm para el grupo tramadol 100 mg, mientras que para el grupo placebo se mantuvo el valor de 72,82 mm debido a que el número de participantes fue el mismo para la población ITT y PP (**Tabla 9**).

Tabla 9. Intensidad del dolor a las 6 horas. Población PP

Grupo de tratamiento	n	Mínimo	Máximo	Media	DE
IBU/TRA 400/37,5 mg	14	7	79	42,43	27,40
IBU/TRA 400/75 mg	17	2	85	34,65	31,93
Tramadol 100 mg	18	1	100	45,78	35,06
Placebo	17	0	100	72,82	25,30

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol; n: número de participantes; DE: desviación estándar

El análisis de la PI_{6h} en la población ITT y PP demostró superioridad de las combinaciones a dosis fija comparadas con placebo, presentando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Las puntuaciones de PI de las combinaciones también fueron menores que la registrada para tramadol 100 mg, sin embargo, no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa. En el caso de tramadol 100 mg, las puntuaciones de PI_{6h} fueron menores en comparación con placebo, alcanzando una diferencia muy cercana a la significación estadística tanto en la población ITT como en la población PP ($p = 0,051$ y $p = 0,053$, respectivamente). Los datos del análisis se observan en la **Tabla 10** (ITT) y en la **Tabla 11** (PP).

Tabla 10. Análisis de PI a las 6 horas. Población ITT

Comparativa entre grupos	Diferencia	p Valor
IBU/TRA 400/37,5 mg vs. Placebo	-32,19	0,014
IBU/TRA 400/75 mg vs. Placebo	-37,15	0,003
Tramadol 100 mg vs. Placebo	-26,47	0,051
IBU/TRA 400/75 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	-4,96	0,961
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	5,73	0,941
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/75 mg	10,68	0,696

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol

Tabla 11. Análisis de PI a las 6 horas. Población PP

Comparativa entre grupos	Diferencia	p Valor
IBU/TRA 400/37,5 mg vs. Placebo	-30,37	0,038
IBU/TRA 400/75 mg vs. Placebo	-38,18	0,003
Tramadol 100 mg vs. Placebo	-27,14	0,053
IBU/TRA 400/75 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	-7,81	0,894
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	3,24	0,991
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/75 mg	11,05	0,711

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol

El método para el análisis principal de eficacia, consistió en un modelo de análisis de la Covarianza (ANCOVA), siendo:

- Variable de interés: EVA₀₋₁₀₀ a las 6 horas.
- Efecto fijo principal: grupo de tratamiento.
- La prueba estadística aplicada fue bilateral ($p < 0,05$), considerando la posibilidad de diferencias en ambos sentidos.

Tamaño del efecto: Se han estimado las medias para cada grupo de estudio y su desviación estándar.

4.3.1.2 Diferencia de Intensidad del dolor a las 6 horas (PID_{6h})

La evolución en el tiempo de la diferencia de intensidad del dolor (PID) registrada en los distintos grupos de tratamiento a lo largo del estudio, a partir del procedimiento quirúrgico, puede observarse en la **Figura 17** (ITT) y **Figura 18** (PP).

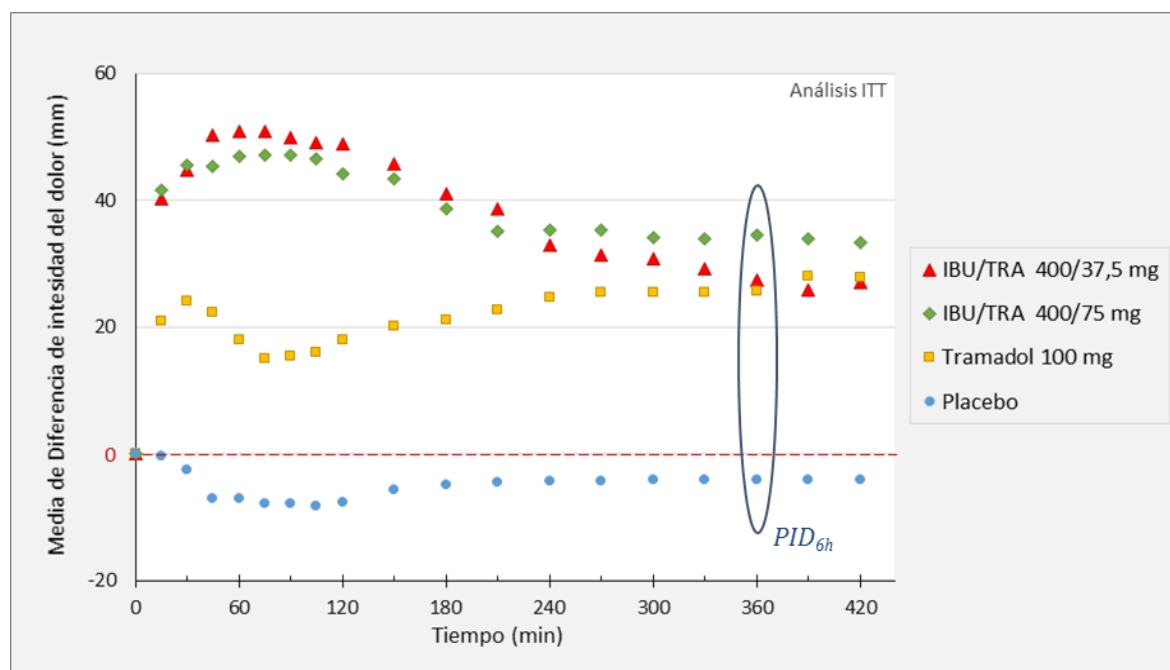


Figura 17. Evolución temporal de PID por grupo de tratamiento. Población ITT

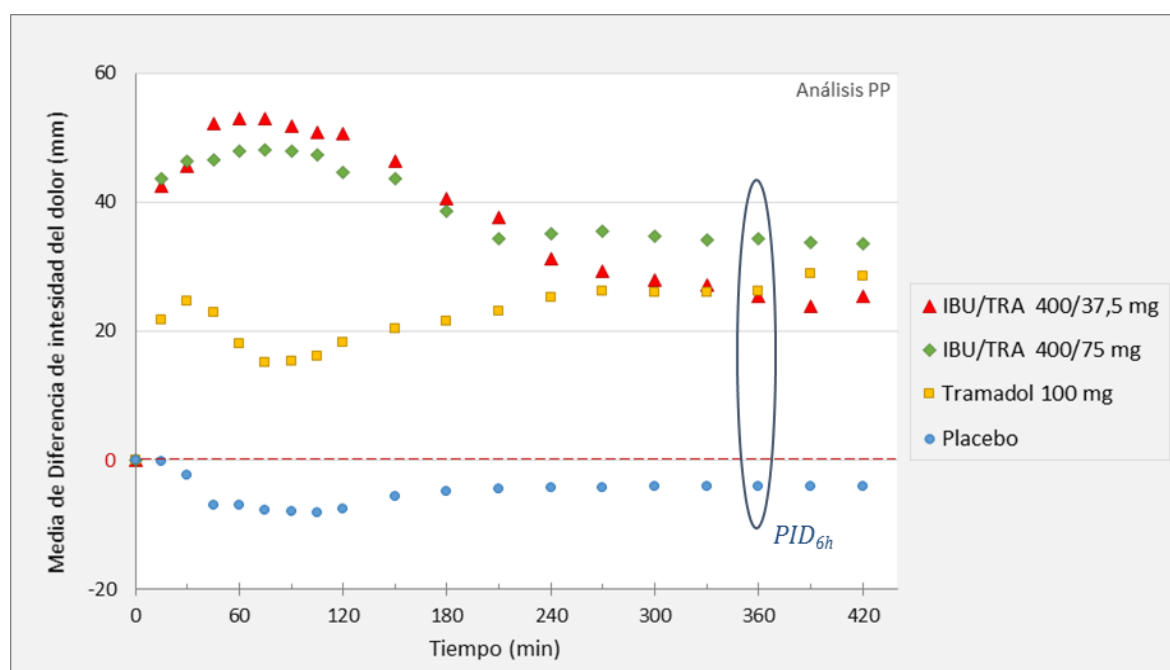


Figura 18. Evolución temporal de PID por grupo de tratamiento. Población PP

En el caso de las dos combinaciones de ibuprofeno/tramadol y tramadol, las gráficas muestran valores positivos que indican disminución del dolor en comparación al valor basal, mientras que para el grupo Placebo se muestran valores negativos que indican incremento del dolor respecto del valor basal. Las combinaciones de ibuprofeno/tramadol muestran los valores más altos, sobre todo durante las primeras 4 horas.

A continuación, se detalla la diferencia de intensidad del dolor a las 6 horas (PID_{6h}) de los diferentes grupos de tratamiento, tanto para la población por ITT (*Tabla 12*) como para la población por PP (*Tabla 13*).

Tabla 12. Diferencia de intensidad del dolor a las 6 horas. Población ITT

Grupo de tratamiento	n	Mínimo	Máximo	Media	DE
IBU/TRA 400/37,5 mg	17	-18	83	27,47	29,65
IBU/TRA 400/75 mg	19	-12	82	34,47	31,33
Tramadol 100 mg	19	-39	85	25,63	39,07
Placebo	17	-42	78	-4,12	25,69

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol; n: número de participantes; DE: desviación estándar

Tabla 13. Diferencia de intensidad del dolor a las 6 horas. Población PP

Grupo de tratamiento	n	Mínimo	Máximo	Media	DE
IBU/TRA 400/37,5 mg	14	-18	83	25,50	29,79
IBU/TRA 400/75 mg	17	-12	82	34,35	30,77
Tramadol 100 mg	18	-39	85	26,17	40,13
Placebo	17	-42	78	-4,12	25,69

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol; n: número de participantes; DE: desviación estándar

El análisis de la PID_{6h} realizado en la población ITT (*Tabla 14*) evidenció que ambas combinaciones de ibuprofeno/tramadol mostraron superioridad estadísticamente significativa frente a placebo ($p < 0.05$), sin embargo, no se encontraron diferencias significativas al comparar las combinaciones frente a tramadol 100 mg. En el caso de tramadol 100 mg versus placebo, se observó una superioridad estadísticamente significativa a favor de tramadol, no obstante, la diferencia fue menor que la observada entre las combinaciones y placebo.

En la población PP, los valores obtenidos para las combinaciones de ibuprofeno/tramadol fueron superiores a los del grupo placebo, alcanzando la significación estadística en el caso de ibuprofeno/tramadol: 400/75 mg ($p < 0,05$) y acercándose a dicha significación en el caso de ibuprofeno/tramadol: 400/37,5 mg ($p = 0,063$). Al comparar las combinaciones frente a tramadol 100 mg, no se encontraron diferencias significativas. Por último, en el caso de tramadol 100 mg versus placebo, se observó superioridad estadísticamente significativa a favor de tramadol. Los datos de la población PP se muestran en la *Tabla 15*.

Tabla 14. Análisis de PID a las 6 horas. Población ITT

Comparativa entre grupos	Diferencia	p Valor
IBU/TRA 400/37,5 mg vs. Placebo	31,59	0,027
IBU/TRA 400/75 mg vs. Placebo	38,59	0,003
Tramadol 100 mg vs. Placebo	29,75	0,034
IBU/TRA 400/75 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	7,00	0,913
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	-1,84	0,998
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/75 mg	-8,84	0,829

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol

Tabla 15. Análisis de PID a las 6 horas. Población PP

Comparativa entre grupos	Diferencia	p Valor
IBU/TRA 400/37,5 mg vs. Placebo	29,62	0,063
IBU/TRA 400/75 mg vs. Placebo	38,47	0,005
Tramadol 100 mg vs. Placebo	30,28	0,036
IBU/TRA 400/75 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	8,85	0,872
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	0,67	0,999
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/75 mg	-8,19	0,876

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol

Método para el análisis para esta variable: Modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA), siendo:

- Variable de interés $PID_t = PI_0 - PI_t$
- Efecto fijo principal: grupo de tratamiento.
- La prueba estadística aplicada fue bilateral ($p < 0,05$), considerando la posibilidad de diferencias en ambos sentidos.

Tamaño del efecto: Se han estimado las medias para grupo de estudio y su desviación estándar.

4.3.2 Variables secundarias de eficacia

Las variables secundarias consideradas en el análisis de eficacia fueron *PID*, *SPID*, *PR*, y *TOTPAR*, todas ellas evaluadas a las 7 horas. El análisis confirmó el efecto superior de ambas combinaciones de ibuprofeno/tramadol frente a placebo. Tramadol 100 mg mostró una diferencia estadísticamente significativa frente a placebo en todas las variables secundarias. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables secundarias al comparar las combinaciones frente a tramadol 100 mg. El detalle del análisis de cada una de las variables secundarias se detalla a continuación.

4.3.2.1 Diferencia de intensidad de dolor a las 7 horas (PID_{7h})

Los valores de diferencia de intensidad del dolor a las 7 horas (PID_{7h}) para los diferentes grupos de tratamiento, tanto para la población por ITT (*Tabla 16*) como para la población por PP (*Tabla 17*), se detallan a continuación:

Tabla 16. Diferencia de intensidad del dolor a las 7 horas. Población ITT

Grupo de tratamiento	n	Mínimo	Máximo	Media	DE
IBU/TRA 400/37,5 mg	17	-10	77	27,18	26,76
IBU/TRA 400/75 mg	19	-12	82	33,37	31,61
Tramadol 100 mg	19	-39	93	27,84	40,95
Placebo	17	-42	78	-4,12	25,69

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol; n: número de participantes; DE: desviación estándar

Tabla 17. Diferencia de intensidad del dolor a las 7 horas. Población PP

Grupo de tratamiento	n	Mínimo	Máximo	Media	DE
IBU/TRA 400/37,5 mg	14	-10	77	25,43	26,32
IBU/TRA 400/75 mg	17	-12	82	33,53	31,56
Tramadol 100 mg	18	-39	93	28,50	42,03
Placebo	17	-42	78	-4,12	25,69

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol; n: número de participantes; DE: desviación estándar

El análisis estadístico de la PID_{7h} realizado en la población ITT (*Tabla 18*) evidenció superioridad significativa de las combinaciones ibuprofeno/tramadol frente a placebo ($p < 0.05$), sin embargo, la comparación entre las combinaciones y tramadol 100 mg no evidenció diferencias estadísticamente significativas. En el caso de tramadol 100 mg versus placebo, se observó también una superioridad estadísticamente significativa a favor de tramadol.

En la población PP (*Tabla 19*), los valores obtenidos para las combinaciones de ibuprofeno/ tramadol fueron superiores a los del grupo placebo, alcanzando la significación estadística en el caso de ibuprofeno/tramadol: 400/75 mg ($p < 0,05$) y acercándose a dicha significación en el caso de ibuprofeno/tramadol 400/37,5 mg ($p = 0,067$). Al comparar las combinaciones frente a tramadol 100 mg, no se encontraron diferencias significativas. Al comparar tramadol 100 mg versus placebo, se observó superioridad estadísticamente significativa a favor de tramadol.

Tabla 18. Análisis de PID a las 7 horas. Población ITT

Comparativa entre grupos	Diferencia	p Valor
IBU/TRA 400/37,5 mg vs. Placebo	31,29	0,030
IBU/TRA 400/75 mg vs. Placebo	37,49	0,005
Tramadol 100 mg vs. Placebo	31,96	0,020
IBU/TRA 400/75 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	6,19	0,939
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	0,67	0,999
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/75 mg	-5,53	0,951

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol

Tabla 19. Análisis de PID a las 7 horas. Población PP

Comparativa entre grupos	Diferencia	p Valor
IBU/TRA 400/37,5 mg vs. Placebo	29,55	0,067
IBU/TRA 400/75 mg vs. Placebo	37,65	0,007
Tramadol 100 mg vs. Placebo	32,62	0,022
IBU/TRA 400/75 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	8,10	0,900
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	3,07	0,993
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/75 mg	-5,03	0,968

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol

4.3.2.2 Suma de las diferencias de intensidad del dolor hasta las 7 horas (SPID_{0-7h})

Los valores de disminución del dolor desde la administración del tratamiento hasta 7 horas después de la administración (SPID_{0-7h}) para los diferentes grupos de tratamiento, tanto para la población por ITT (Tabla 20) como para la población por PP (Tabla 21), se detallan a continuación:

Tabla 20. SPID hasta las 7 horas. Población ITT

Grupo de tratamiento	n	Mínimo	Máximo	Media	DE
IBU/TRA 400/37,5 mg	17	0	568,63	260,88	165,66
IBU/TRA 400/75 mg	19	-45,63	552,5	271,42	188,83
Tramadol 100 mg	19	-268,13	605	156,30	245,08
Placebo	17	-288,25	410,25	-33,94	148,15

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol; n: número de participantes; DE: desviación estándar

Tabla 21. SPID hasta las 7 horas. Población PP

Grupo de tratamiento	n	Mínimo	Máximo	Media	DE
IBU/TRA 400/37,5 mg	14	26	568,63	257,54	156,65
IBU/TRA 400/75 mg	17	-45,63	552,5	273,88	179,47
Tramadol 100 mg	18	-268,13	605	159,09	251,87
Placebo	17	-288,25	410,25	-33,94	148,15

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol; n: número de participantes; DE: desviación estándar

Tabla 22. Análisis de SPID hasta las 7 horas. Población ITT

Comparativa entre grupos	Diferencia	p Valor
IBU/TRA 400/37,5 mg vs. Placebo	294,82	<0,001
IBU/TRA 400/75 mg vs. Placebo	305,36	<0,001
Tramadol 100 mg vs. Placebo	190,24	0,021
IBU/TRA 400/75 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	10,55	0,998
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	-104,57	0,369
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/75 mg	-115,12	0,261

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol

El análisis estadístico de la disminución del dolor hasta las 7 horas (SPID_{0-7h}) realizado tanto en la población ITT (Tabla 22) como en la población PP (Tabla 23) encontró diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó las combinaciones de

ibuprofeno/tramadol frente a placebo. No se observaron diferencias significativas cuando se comparó las combinaciones con tramadol 100 mg.

Tabla 23. Análisis de SPID hasta las 7 horas. Población PP

Comparativa entre grupos	Diferencia	p Valor
IBU/TRA 400/37,5 mg vs. Placebo	291,49	<0,001
IBU/TRA 400/75 mg vs. Placebo	307,82	<0,001
Tramadol 100 mg vs. Placebo	193,04	0,020
IBU/TRA 400/75 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	16,34	0,995
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	-98,45	0,476
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/75 mg	-114,79	0,294

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol

4.3.2.3 Alivio del dolor a las 7 horas (PR_{7h})

El alivio del dolor quedó expresado mediante la puntuación de la escala EVA (0: Nada de alivio 100: Alivio total) en los tiempos contemplados en el protocolo. Los valores de alivio del dolor desde a las 7 horas (PR_{7h}) para los diferentes grupos de tratamiento, para la población por ITT y PP se muestran en la **Tabla 24** y **Tabla 25**, respectivamente. Así mismo, el análisis estadístico correspondiente se muestra en la **Tabla 26** y **Tabla 27**.

Tabla 24. Alivio del dolor a las 7 horas. Población ITT

Grupo de tratamiento	n	Mínimo	Máximo	Media	DE
IBU/TRA 400/37,5 mg	17	0	97	55,12	32,93
IBU/TRA 400/75 mg	19	0	98	57,05	35,39
Tramadol 100 mg	19	0	100	45,26	42,01
Placebo	17	0	100	10,94	25,25

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol; n: número de participantes; DE: desviación estándar

Tabla 25. Alivio del dolor a las 7 horas. Población PP

Grupo de tratamiento	n	Mínimo	Máximo	Media	DE
IBU/TRA 400/37,5 mg	14	0	90	54,14	30,15
IBU/TRA 400/75 mg	17	7	98	59,65	34,47
Tramadol 100 mg	18	0	100	46,56	42,84
Placebo	17	0	100	10,94	25,25

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol; n: número de participantes; DE: desviación estándar

Tabla 26. Análisis de PR a las 7 horas. Población ITT

Comparativa entre grupos	Diferencia	p Valor
IBU/TRA 400/37,5 mg vs. Placebo	44,18	0,002
IBU/TRA 400/75 mg vs. Placebo	46,11	0,001
Tramadol 100 mg vs. Placebo	34,32	0,021
IBU/TRA 400/75 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	1,93	0,998
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	-9,85	0,830
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/75 mg	-11,79	0,722

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol

Tabla 27. Análisis de PR a las 7 horas. Población PP

Comparativa entre grupos	Diferencia	p Valor
IBU/TRA 400/37,5 mg vs. Placebo	43,20	0,005
IBU/TRA 400/75 mg vs. Placebo	48,71	0,001
Tramadol 100 mg vs. Placebo	35,61	0,016
IBU/TRA 400/75 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	5,50	0,970
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	-7,59	0,924
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/75 mg	-13,09	0,670

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol

El análisis del alivio del dolor a las a 7 horas (PR_{7h}) evidenció diferencias estadísticamente significativas al comparar las combinaciones de ibuprofeno/tramadol frente a placebo ($p<0,05$). En contraste, la comparación entre las combinaciones y tramadol 100 mg no alcanzó significación estadística.

4.3.2.4 Alivio del dolor total a las 7 horas ($TOTPAR_{0-7h}$)

Los valores de alivio del dolor acumulado hasta las 7 horas ($TOTPAR_{0-7h}$) para los diferentes grupos de tratamiento, tanto para la población por ITT (**Tabla 28**) como para la población por PP (**Tabla 29**), se detallan a continuación:

Tabla 28. Alivio del dolor total a las 7 horas. Población ITT

Grupo de tratamiento	n	Mínimo	Máximo	Media	DE
IBU/TRA 400/37,5 mg	17	0	677,25	412,98	203,47
IBU/TRA 400/75 mg	19	0	674,00	400,54	234,35
Tramadol 100 mg	19	0	653,75	239,62	256,87
Placebo	17	0	526,75	51,93	138,86

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol; n: número de participantes; DE: desviación estándar

Tabla 29. Alivio del dolor total a las 7 horas. Población PP

Grupo de tratamiento	n	Mínimo	Máximo	Media	DE
IBU/TRA 400/37,5 mg	14	104,25	620,50	415,01	177,04
IBU/TRA 400/75 mg	17	5	674,00	418,09	225,34
Tramadol 100 mg	18	0	653,75	251,40	258,98
Placebo	17	0	526,75	51,93	138,86

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol; n: número de participantes; DE: desviación estándar

El análisis del alivio del dolor acumulado hasta las a 7 horas ($TOTPAR_{0-7h}$) realizado tanto en la población ITT (**Tabla 30**) como en la población PP (**Tabla 31**) mostró diferencias estadísticamente significativas entre las combinaciones de ibuprofeno/tramadol y placebo ($p<0,05$). Sin embargo, la comparación entre las combinaciones y tramadol 100 mg no evidenció diferencias estadísticas significativas.

Tabla 30. Análisis de TOTPAR hasta las 7 horas. Población ITT

Comparativa entre grupos	Diferencia	p Valor
IBU/TRA 400/37,5 mg vs. Placebo	361,05	<0,001
IBU/TRA 400/75 mg vs. Placebo	348,61	<0,001
Tramadol 100 mg vs. Placebo	187,69	0,053
IBU/TRA 400/75 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	-12,44	0,998
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	-173,36	0,084
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/75 mg	-160,92	0,107

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol

Tabla 31. Análisis de TOTPAR hasta las 7 horas. Población PP

Comparativa entre grupos	Diferencia	p Valor
IBU/TRA 400/37,5 mg vs. Placebo	363,08	<0,001
IBU/TRA 400/75 mg vs. Placebo	366,16	<0,001
Tramadol 100 mg vs. Placebo	199,48	0,030
IBU/TRA 400/75 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	3,08	1,000
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	-163,61	0,131
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/75 mg	-166,69	0,093

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol

4.3.2.5 Uso de medicación de rescate

Tras la administración del tratamiento del estudio, 39 participantes (54,2% del total de aleatorizados), requirieron medicación de rescate.

Tabla 32. Tasa de uso de la medicación de rescate. Población ITT

Uso de medicación de rescate	Grupo de tratamiento				Total (n=72)
	IBU/TRA 400/37,5 mg (n=17)	IBU/TRA 400/75 mg (n=19)	Tramadol 100 mg (n=19)	Placebo (n=17)	
SI n (%)	6 (35,3 %)	7 (36,8 %)	10 (52,6 %)	16 (94,1 %)	39 (54,2 %)
NO n (%)	11 (64,7 %)	12 (63,2 %)	9 (47,4 %)	1 (5,9 %)	33 (45,8 %)

IBU/TRA: Ibuprofeno/tramadol

Tabla 33. Tasa de uso de la medicación de rescate. Población PP

Uso de medicación de rescate	Grupo de tratamiento				Total (n=66)
	IBU/TRA 400/37,5 mg (n=14)	IBU/TRA 400/75 mg (n=17)	Tramadol 100 mg (n=18)	Placebo (n=17)	
SI n (%)	6 (42,9 %)	7 (41,2 %)	9 (50,0 %)	16 (94,1 %)	38 (57,6 %)
NO n (%)	8 (57,1 %)	10 (58,8 %)	9 (50,0 %)	1 (5,9 %)	28 (42,4 %)

IBU/TRA: Ibuprofeno/tramadol

En la población por ITT se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de participantes que requirieron medicación de rescate, siendo menor en las combinaciones de ibuprofeno/tramadol (35,3% para 400/37,5 mg y 36,8% para

400/75 mg), mientras que con tramadol el porcentaje de participantes que requirió medicación de rescate llegó a 52,6% y con placebo 94,1% (*Tabla 32*). En la población PP, la tasa de uso de medicación de rescate fue similar que en la población ITT (*Tabla 33*).

4.3.2.6 Porcentaje de respondedores

Para el análisis del porcentaje de respondedores por grupo de tratamiento, se definió como respondedor al participante que experimentó una reducción $\geq 20\%$ en la intensidad del dolor respecto al valor basal, medida mediante la EVA, a las 6 horas.

Para la población ITT, las combinaciones de ibuprofeno/tramadol se asociaron con una mayor eficacia analgésica (64,7% para 400/37,5 mg y 68,4% para 400/75 mg), reflejada en tasas de respuesta superiores en comparación con el tramadol y el placebo. El grupo tramadol 100 mg presentó una tasa de respuesta del 57,9%, mientras que en el grupo placebo se observó una tasa de respuesta del 17,3% (*Tabla 34*). Para la población PP los porcentajes de participantes respondedores son similares en los cuatro grupos de tratamiento (*Tabla 35*).

Tabla 34. Tasa de participantes respondedores. Población ITT

Reducción de PI		Grupo de tratamiento				Total (n=72)
		IBU/TRA 400/37,5 mg (n=17)	IBU/TRA 400/75 mg (n=19)	Tramadol 100 mg (n=19)	Placebo (n=17)	
Respondedores (reducción $\geq 20\%$)	n (%)	11 (64,7 %)	13 (68,4%)	11 (57,9%)	3 (17,6%)	38 (52,8%)
No respondedores (reducción $< 20\%$)	n (%)	6 (35,3 %)	6 (31,6%)	8 (42,1%)	14 (82,4%)	34 (47,2%)

IBU/TRA: Ibuprofeno/tramadol

Tabla 35. Tasa de participantes respondedores. Población PP

Reducción de PI		Grupo de tratamiento				Total (n=66)
		IBU/TRA 400/37,5 mg (n=14)	IBU/TRA 400/75 mg (n=17)	Tramadol 100 mg (n=18)	Placebo (n=17)	
Respondedores (reducción $\geq 20\%$)	n (%)	9 (64,3 %)	12 (70,6%)	10 (55,6%)	3 (17,6%)	34 (51,5%)
No respondedores (reducción $< 20\%$)	n (%)	5 (35,7 %)	5 (29,4%)	8 (44,4%)	14 (82,4%)	32 (48,5%)

IBU/TRA: Ibuprofeno/tramadol

4.3.2.7 Tiempo hasta la administración de medicación de rescate

Para esta variable se considera el tiempo transcurrido entre la administración del tratamiento del estudio y el momento en el que el participante recibe la primera administración de medicación de rescate. El método utilizado para el análisis de esta

variable de eficacia consistió en la estimación por grupos de estudio de las curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier. Se usó la Regresión de Cox para las comparaciones entre los grupos de tratamiento. Las curvas de Kaplan-Meier mostradas en la **Figura 19** (población ITT) y la **Figura 20** (población PP) describen la evolución del porcentaje de supervivencia acumulada libre de rescate durante las 7 horas posteriores a la administración del tratamiento.

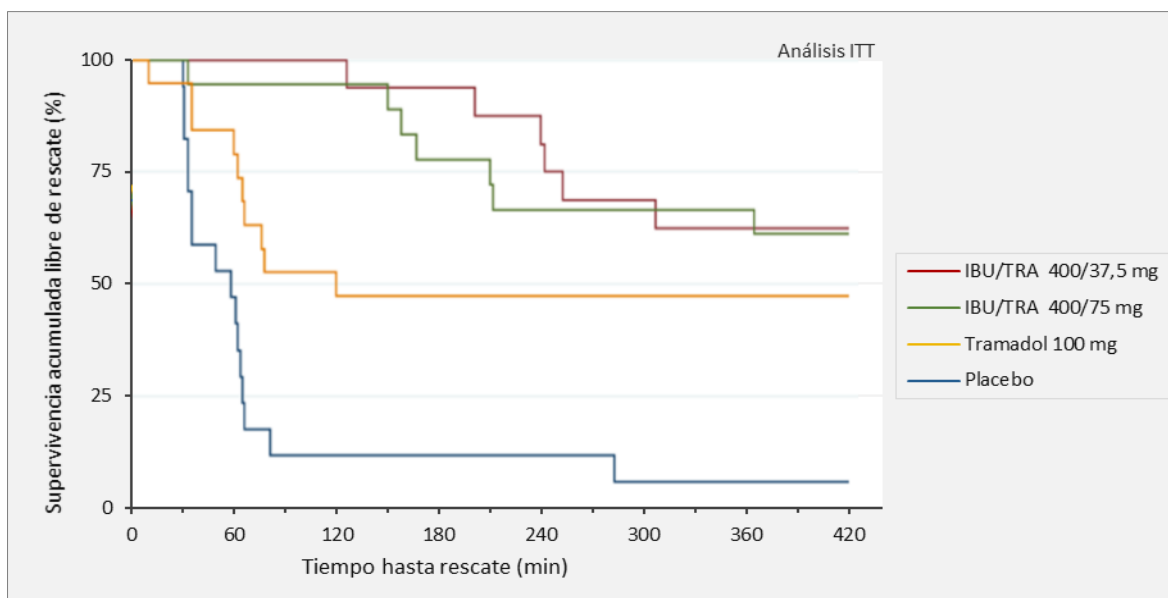


Figura 19. Kaplan-Meier. Tiempo hasta la administración de medicación de rescate. Población ITT

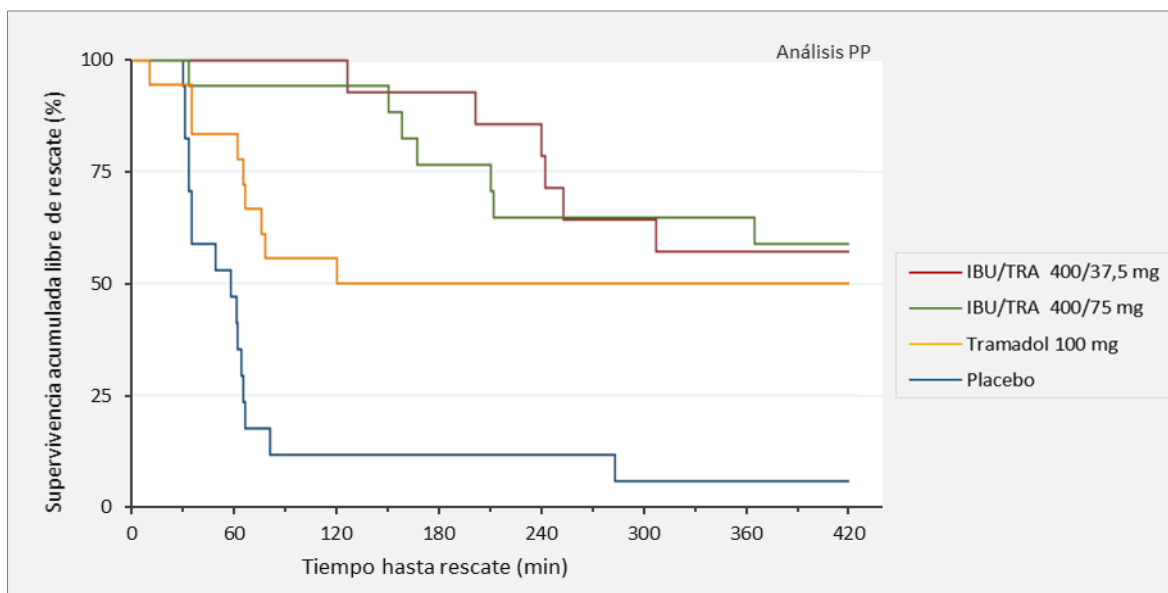


Figura 20. Kaplan-Meier. Tiempo hasta la administración de medicación de rescate. Población PP

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó las combinaciones de ibuprofeno/tramadol con placebo ($p < 0.05$), sin embargo, no se encontraron diferencias significativas al comparar las combinaciones frente a tramadol.

4.3.3 Análisis post- hoc

En un análisis post-hoc se evaluaron los valores $SPID$ hasta 4 horas después de la administración del tratamiento ($SPID_{0-4h}$). El análisis para la población ITT mostrado en la **Tabla 36** y en la **Tabla 37** evidencia una eficacia analgésica superior de las combinaciones de ibuprofeno/tramadol frente a tramadol 100 mg ($p=0,034$ en el caso de ibuprofeno/tramadol: 400/37,5 mg y $p=0,041$ para ibuprofeno/ tramadol: 400/75 mg).

Tabla 36. $SPID$ hasta las 4 horas. Población ITT

Grupo de tratamiento	n	Mínimo	Máximo	Media	DE
IBU/TRA 400/37,5 mg	17	0	323,13	173,39	87,18
IBU/TRA 400/75 mg	19	-24,63	309,75	168,37	103,89
Tramadol 100 mg	19	-151,13	348,5	78,01	132,24
Placebo	17	-162,25	178,25	-21,50	72,17

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol; n: número de participantes; DE: desviación estándar

Tabla 37. Análisis de $SPID$ hasta las 4 horas. Población ITT

Comparativa entre grupos	Diferencia	p Valor
IBU/TRA 400/37,5 mg vs. Placebo	194,89	<0,001
IBU/TRA 400/75 mg vs. Placebo	189,87	<0,001
Tramadol 100 mg vs. Placebo	99,51	0,025
IBU/TRA 400/75 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	-5,02	0,999
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	-95,38	0,034
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/75 mg	-90,36	0,041

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol

La **Figura 21** muestra gráficamente los valores $SPID_{0-4h}$ de cada uno los grupos de tratamiento.

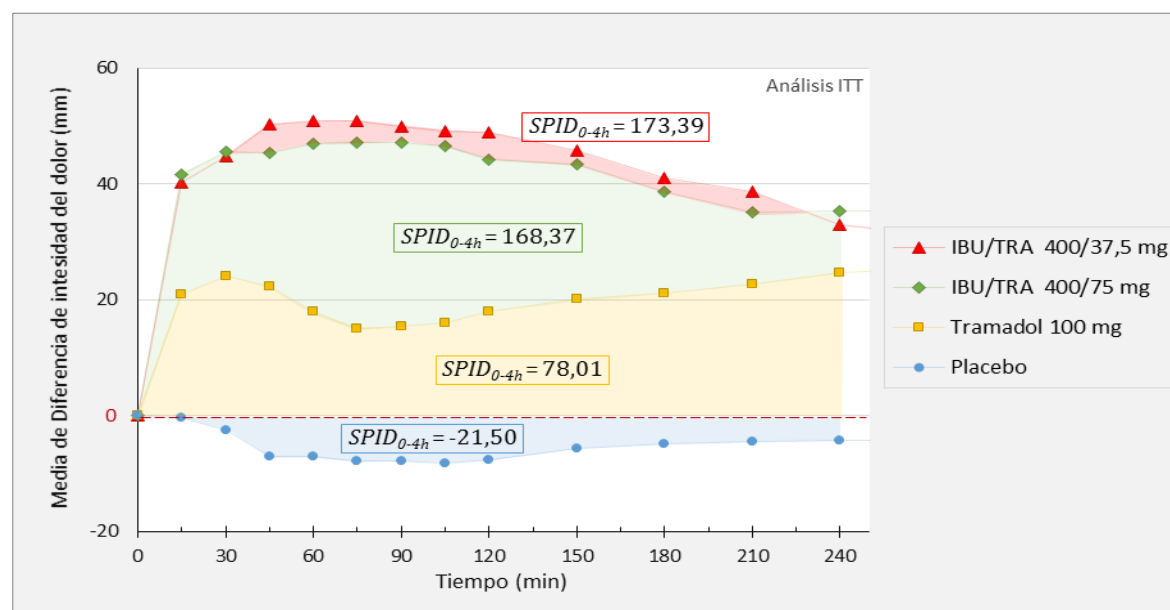


Figura 21. Análisis post-hoc. $SPID$ hasta las 4 horas. Población ITT.

El análisis de *SPID*_{0-4h} para la población PP mostrado en la **Tabla 38** y en la **Tabla 39** también evidenció una eficacia analgésica superior de las combinaciones de ibuprofeno/tramadol versus tramadol 100 mg. ($p=0,042$ para el caso de ibuprofeno/tramadol: 400/37,5 mg y $p=0,045$ para ibuprofeno/tramadol: 400/75 mg).

Tabla 38. *SPID* hasta las 4 horas. Población PP

Grupo de tratamiento	n	Mínimo	Máximo	Media	DE
IBU/TRA 400/37,5 mg	14	56	323,13	176,47	79,31
IBU/TRA 400/75 mg	17	-24,63	309,75	170,59	96,43
Tramadol 100 mg	18	-151,13	348,5	79,13	135,98
Placebo	17	-162,25	178,25	-21,5	72,17

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol; n: número de participantes; DE: desviación estándar

Tabla 39. Análisis de *SPID* hasta las 4 horas. Población PP

Comparativa entre grupos	Diferencia	p Valor
IBU/TRA 400/37,5 mg vs. Placebo	197,97	<0,001
IBU/TRA 400/75 mg vs. Placebo	192,09	<0,001
Tramadol 100 mg vs. Placebo	100,63	0,022
IBU/TRA 400/75 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	-5,88	0,998
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/37,5 mg	-97,35	0,042
Tramadol 100 mg vs. IBU/TRA 400/75 mg	-91,46	0,045

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol

4.4 Evaluación de la seguridad

4.4.1 Grado de exposición

De los 101 participantes evaluados para su inclusión, 72 fueron aleatorizados a los diferentes grupos de tratamiento: 17 participantes recibieron ibuprofeno/tramadol 400/37,5 mg, 19 ibuprofeno/tramadol 400/75 mg, 19 tramadol 100 mg y 17 placebo.

La evaluación de la seguridad y la tolerabilidad se llevó a cabo mediante el registro de eventos adversos, así como el análisis de parámetros de laboratorio y la monitorización de constantes vitales.

4.4.2 Eventos adversos

En cada visita, el investigador formuló al participante una pregunta abierta e indirecta con el fin de identificar la posible aparición de eventos adversos desde la última evaluación. Todos los eventos adversos ocurridos durante el estudio fueron documentados y evaluados en cada visita al centro.

Independientemente de su relación con la medicación del estudio, todos los eventos adversos fueron registrados tanto en el formulario correspondiente del CRDe como en la historia clínica del participante.

Tabla 40. Resumen de eventos adversos según MedDRA

Evento adverso	Grupo de tratamiento				Total (n=72) e/n (%)
	IBU/TRA 400/37,5 mg (n=17)	IBU/TRA 400/75 mg (n=19)	Tramadol 100 mg (n=19)	Placebo (n=17)	
	e/n (%)	e/n (%)	e/n (%)	e/n (%)	
Total	7/4 (23,5)	15/8 (42,1)	14/8 (42,1)	5/4 (23,5)	41/24 (33,3)
Mareo	1/1 (5,9)	3/2 (10,5)	1/1 (5,3)	1/1 (5,9)	6/5 (6,9)
Náuseas	0/0 (0,0)	1/1 (5,3)	4/4 (21,1)	0/0 (0,0)	5/5 (6,9)
Vómitos	0/0 (0,0)	3/3 (15,8)	1/1 (5,3)	0/0 (0,0)	4/4 (5,6)
Cefalea	1/1 (5,9)	1/1 (5,3)	1/1 (5,3)	0/0 (0,0)	3/3 (4,2)
Síncope vasovagal	0/0 (0,0)	1/1 (5,3)	1/1 (5,3)	1/1 (5,9)	3/3 (4,2)
Hipotensión	1/1 (5,9)	2/1 (5,3)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	3/2 (2,8)
Absceso oral	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	1/1 (5,3)	0/0 (0,0)	1/1 (1,4)
Alveolitis de la mandíbula	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	1/1 (5,3)	0/0 (0,0)	1/1 (1,4)
Amigdalitis	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	1/1 (5,9)	1/1 (1,4)
Aumento de la alanina aminotransferasa	1/1 (5,9)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	1/1 (1,4)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	1/1 (5,9)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	1/1 (1,4)
Aumento de la gamma- glutamil transferasa	1/1 (5,9)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	1/1 (1,4)
Diarrea	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	1/1 (5,3)	0/0 (0,0)	1/1 (1,4)
Disestesia de la extremidad superior	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	1/1 (5,9)	1/1 (1,4)
Dismenorrea	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	1/1 (5,3)	0/0 (0,0)	1/1 (1,4)
Dolor abdominal	0/0 (0,0)	1/1 (5,3)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	1/1 (1,4)
Dolor de mandíbula	0/0 (0,0)	1/1 (5,3)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	1/1 (1,4)
Hipoestesia dental	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	1/1 (5,3)	0/0 (0,0)	1/1 (1,4)
Infección genitourinaria	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	1/1 (5,3)	0/0 (0,0)	1/1 (1,4)
Pre síncope	0/0 (0,0)	1/1 (5,3)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	1/1 (1,4)
Resfriado común	1/1 (5,9)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	1/1 (1,4)
Síntomas gripales	0/0 (0,0)	1/1 (5,3)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	1/1 (1,4)
Tos	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	1/1 (5,9)	1/1 (1,4)

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol; e=número de eventos; n=número de participantes

El análisis de seguridad se llevó a cabo en 72 participantes aleatorizados. Se registraron un total de 41 eventos adversos en 24 participantes (33,3% del total), uno de los cuales fue clasificado como grave, aunque no relacionado con la medicación del estudio. Un

evento adverso (2,4%) se consideró definitivamente relacionado con tramadol 100 mg, y dos (4,9%) se asociaron con ibuprofeno/tramadol: 400/75 mg. Trece eventos adversos fueron evaluados como posiblemente o probablemente relacionados con la medicación del estudio: 5 participantes en tratamiento con ibuprofeno/tramadol: 400/37,5 mg, 4 con tramadol 100 mg, 3 con ibuprofeno/tramadol: 400/75 mg y 1 con placebo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos entre las combinaciones de ibuprofeno/tramadol ($p=0,491$).

El resumen de eventos adversos se muestra en la **Tabla 40**, siendo los más frecuentes: mareo (6,9%), náuseas (6,9%), y vómitos (5,6%). No se produjeron muertes durante el estudio. Tampoco se detectaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales ni en los hallazgos del examen físico en comparación con los valores basales. En conjunto, las combinaciones de ibuprofeno/tramadol demostraron un perfil de seguridad favorable y fueron bien toleradas.

4.4.3 Muertes, otros acontecimientos adversos graves y otros acontecimientos adversos significativos

No se reportaron muertes durante el periodo del estudio.

En el grupo tramadol 100 mg se registró un acontecimiento adverso grave, el cual fue documentado y evaluado como no relacionado con el tratamiento en investigación.

4.4.4 Evaluación del análisis de laboratorio

Todas las alteraciones en los parámetros de laboratorio fueron evaluadas como clínicamente no relevantes por el equipo investigador, salvo en un caso en el que se observó una elevación de las enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y gamma-glutamyl transferasa). Este hallazgo fue transitorio y se resolvió sin necesidad de tratamiento (**Tabla 41**).

Tabla 41. Alteraciones analíticas clínicamente significativas

Grupo de tratamiento	Acontecimiento Adverso	Desenlace
IBU/TRA 400/37,5 mg	Aumento AST	Recuperación completa
IBU/TRA 400/37,5 mg	Aumento ALT	Recuperación completa
IBU/TRA 400/37,5 mg	Aumento GGT	Recuperación completa

IBU/TRA: ibuprofeno/tramadol; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; GGT: gamma-glutamyl transferasa

4.4.5 Hallazgos en las constantes vitales, exploración física y otras observaciones relacionadas con la seguridad

No se identificaron alteraciones clínicamente significativas en la exploración física ni en las constantes vitales a lo largo del estudio.

5. Discusión

Los resultados del presente estudio en la población ITT demostraron que las combinaciones a dosis fijas de ibuprofeno/tramadol: 400/75 mg y 400/37,5 mg proporcionan una analgesia superior a placebo a las 6 horas de la administración de una dosis única a pacientes con dolor moderado a intenso, mostrando una PI_{6h} menor y una PID_{6h} mayor para ambas combinaciones en comparación con el placebo. El análisis de la población PP mostró los mismos resultados. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las dos combinaciones y tramadol 100 mg.

El análisis de las variables secundarias PID_{7h} , $SPID_{0-7h}$, PAR_{7h} y $TOTPAR_{0-7h}$, evaluadas a las 7 horas, corroboró el efecto superior de ambas combinaciones en comparación con el placebo tras un intervalo de dosificación de 6 horas. No se encontraron diferencias significativas en ninguna variable secundaria al comparar las combinaciones con el tramadol.

Un total de 39 (54,2 %) pacientes recibieron medicación de rescate. En cuanto al porcentaje de respondedores a las 7 horas, los resultados más efectivos se observaron en los pacientes tratados con las combinaciones ibuprofeno/tramadol: 400/37,5 mg (64,7 %), 400/75 mg (68,4 %). El grupo de tramadol 100 mg mostró una tasa de respuesta del 57,9 %, mientras que el grupo placebo tuvo una tasa de respuesta del 17,3 %. Un análisis descriptivo post hoc de $SPID_{0-4h}$ mostró la eficacia analgésica superior de las combinaciones de ibuprofeno/tramadol en comparación con tramadol 100 mg (400/37,5 mg, p 0,034; 400/75 mg, p <0,001).

5.1 Diseño

El estudio se diseñó según las directrices de la EMA^{123,128} para el desarrollo clínico de medicamentos para el tratamiento del dolor y combinaciones de fármacos a dosis fijas, lo que garantiza una sólida consistencia metodológica. Además, la implementación de la aleatorización y el doble ciego, minimizaron las posibles fuentes de sesgo experimental.

La extracción de un tercer molar impactado constituye un modelo comúnmente utilizado para evaluar la eficacia de los analgésicos destinados al tratamiento del dolor agudo^{129,130}, lo que proporciona evaluaciones de tratamientos analgésicos aceptados por las agencias reguladoras¹²³. La extracción del tercer molar generalmente provoca un dolor prolongado, lo que permite la medición precisa del efecto de distintas intervenciones farmacológicas en un entorno controlado dada su elevada sensibilidad para detectar variaciones en la percepción del alivio del dolor.

Este modelo de dolor se encuentra dentro de las recomendaciones de modelos de dolor en estudios de eficacia propuesto en la guía europea¹²³. (*Tabla 42*).

Tabla 42. Modelos de dolor para estudios de eficacia en dolor agudo

Intensidad del dolor		Leve a moderado (generalmente NRS $\leq$ 6, VAS $\leq$ 60 mm)	Moderado a intenso (generalmente NRS $\geq$ 4, VAS $\geq$ 40 mm)
Modelo de dolor	Dolor somático	▪ Extracción dental ▪ Cirugía menor cutánea	▪ Extracción quirúrgica de terceros molares impactados ▪ Bunionectomía ▪ Cirugía ortopédica mayor ▪ Trauma esquelético mayor ▪ Cambios de vendajes en quemaduras
	Dolor visceral	▪ Dismenorrea primaria	▪ Pancreatitis aguda ▪ Cólico renal/biliar.
	Dolor somático y visceral	▪ Cirugía abdominal/ginecológica mínimamente invasiva (laparoscópica)	▪ Cirugía abdominal/torácica.

"Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain". 15 December 2016 EMA/CHMP/970057/2011

En la administración de tratamientos farmacológicos, es esencial considerar distintos factores que pueden modular la respuesta clínica del paciente. Si bien el principio activo constituye el componente central de la acción terapéutica, no debe subestimarse la influencia de variables derivadas de la interacción entre el paciente y el profesional de la salud. La literatura científica ha documentado la existencia del efecto placebo^{131,132} entendido como una respuesta psicobiológica compleja inducida por el entorno terapéutico en el que se implementa una intervención. La respuesta placebo refleja una modificación en la percepción de los síntomas atribuibles a expectativas generadas durante el acto clínico, mediadas por símbolos, lenguaje y dinámicas interpersonales. Estos estímulos contextuales son procesados cognitivamente por el paciente y pueden inducir efectos neurobiológicos que potencian o atenúan la eficacia del tratamiento, más allá del efecto farmacodinámico directo del principio activo.

En este sentido, la comparación frente a placebo resulta particularmente pertinente en ensayos clínicos sobre dolor, dado que un porcentaje sustancial de pacientes con dolor moderado a intenso experimenta alivio sintomático incluso algunos tras la administración de un placebo. Una revisión de Cochrane sobre dolor postoperatorio agudo incluyó 261 ensayos publicados entre 1966 y 2016, con 39 753 pacientes, evaluando 52 combinaciones activas de fármaco y dosis (de las cuales 27 726 recibieron el fármaco activo y 12 027 recibieron placebo), en distintos tipos de cirugía. La mayoría de los estudios fueron de pequeño tamaño: el 42 % de pacientes participó en ensayos con grupos de menos de 50 pacientes, mientras que solo el 27 % estaba en estudios con grupos de 100 o más pacientes. La respuesta al placebo en la extracción del tercer molar se redujo a la mitad en estudios de más de 30 a 40 años (171 ensayos, 7882 pacientes que recibieron placebo)¹³³.

Las dosis de los fármacos se establecieron a partir de datos farmacocinéticos previamente estudiados¹³⁴, los cuales indican que no es necesario ajustar la dosis de tramadol en su formulación intravenosa en comparación con la vía oral. Además, el estudio sugiere un efecto sinérgico esperado entre ibuprofeno y tramadol, lo que

fundamenta su administración combinada, con el objetivo de potenciar la eficacia analgésica y minimizar la necesidad de dosis más elevadas que en monoterapia.

En relación, a la asignación aleatoria, esta representa un mecanismo metodológico esencial para garantizar la validez interna de los ensayos clínicos, al permitir el equilibrio sistemático de variables pronósticas, tanto conocidas como desconocidas, y reducir el riesgo de sesgo de selección. No obstante, su eficacia depende no solo de la generación de una secuencia impredecible, sino también de la implementación rigurosa de mecanismos de ocultación de la asignación, tales como sistemas centralizados o el uso de sobres opacos, sellados y numerados secuencialmente. Estas estrategias previenen la influencia consciente o inconsciente de investigadores y participantes en la asignación de los tratamientos, asegurando así la integridad del proceso aleatorizado. De esta manera, la secuencia de asignación fue generada y gestionada mediante un sistema centralizado, lo que garantizó la imparcialidad en la distribución de los participantes entre los grupos de tratamiento. Este enfoque permitió minimizar posibles sesgos, equilibrar las características basales de los grupos y asegurar la validez de las inferencias estadísticas derivadas del análisis posterior.

La selección de la puntuación de la intensidad del dolor como variable principal se sustenta en su validez clínica y su uso ampliamente estandarizado como medida directa de la experiencia subjetiva del dolor. No obstante, con el objetivo de aumentar la sensibilidad del análisis y reflejar de manera más precisa el efecto del tratamiento, se incorporó adicionalmente la diferencia en la intensidad del dolor respecto al valor basal. Esta variable complementaria permite evaluar no solo el estado clínico en un momento determinado, sino también la magnitud del cambio analgésico a lo largo del tiempo, aspecto especialmente relevante en el contexto del dolor postoperatorio agudo.

Si bien los umbrales como VAS ≥ 40 mm o ≥ 50 mm se utilizan comúnmente en la investigación del dolor, elegimos un punto de corte de VAS ≥ 55 mm para explorar si los pacientes que experimentan un dolor más intenso pueden beneficiarse de estrategias de tratamiento que involucren combinaciones con opioides.

El comparador activo, tramadol, corresponde a una opción terapéutica habitualmente empleada en la práctica clínica en la indicación de dolor agudo post cirugía^{135,136,137} y por tanto representa un estándar de referencia válido para la evaluación comparativa. La terapia con opioides, dentro de un enfoque analgésico multimodal, constituye una estrategia fundamental en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio de intensidad moderada a intensa.

La evaluación de la analgesia requiere el uso de imputación, ya que el uso de medicación de rescate es éticamente obligatorio. Para gestionar los datos faltantes de los participantes que pudiesen recibir medicación de rescate, se consideró el método LOCF, incluyendo la última evaluación del dolor previa a la administración del rescate

como valor de reemplazo para las siguientes evaluaciones. Entre otros métodos, el método *Baseline Observation Carried Forward* (BOCF) presumiblemente ofrecería resultados similares, y la imputación por la media de la población no afectada por la medicación de rescate no fue aplicable en este estudio (casi todos los pacientes del grupo placebo recibieron medicación de rescate).

5.2 Población de estudio

En relación con las características demográficas de la población en estudio, el 66,7 % de los participantes fueron mujeres, con una media de edad de 24,7 años. Esta distribución es coherente con la población que habitualmente se somete a procedimientos de cirugía dental, especialmente en la extracción de terceros molares, una de las intervenciones quirúrgicas más frecuentes en adultos jóvenes y sanos.

Diversos estudios han documentado que las mujeres pueden experimentar una mayor intensidad del dolor y responder de manera diferente a ciertos analgésicos, posiblemente debido a factores hormonales, variaciones en la percepción del dolor y diferencias en la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos. Sin embargo, estas diferencias no siempre son consistentes y parecen depender tanto del tipo de tratamiento como de las características específicas del dolor. Aunque la etiología exacta de estas diferencias entre sexos no ha sido completamente aclarada, la evidencia sugiere que una combinación de factores biológicos y psicosociales contribuye de manera significativa. Entre los mecanismos propuestos, se incluyen diferencias genéticas, variaciones en la actividad del sistema opioide endógeno y la influencia moduladora de las hormonas sexuales sobre la sensibilidad al dolor. Asimismo, múltiples factores psicosociales podrían ofrecer explicaciones plausibles para las diferencias observadas en la experiencia del dolor entre hombres y mujeres^{138,139}.

Por otro lado, existe incertidumbre respecto a si el tipo de población en la que se realizan estudios de dolor agudo influye en la estimación de la eficacia analgésica. Un análisis basado en datos de cuatro revisiones sistemáticas, correspondientes a dosis de aspirina: 600 y 650 mg, paracetamol: 600 y 650 mg, paracetamol 1000 mg e ibuprofeno 400 mg, evaluó específicamente la influencia del modelo de dolor utilizado. La medida principal de los resultados fue el área bajo la curva del alivio del dolor en función del tiempo, correspondiente al menos al 50 % del alivio máximo del dolor durante un período de 6 horas. Adicionalmente, se consideraron las tasas de eventos con tratamiento y con placebo, el beneficio relativo y el número necesario a tratar (NNT) como variables de resultado. Los hallazgos indicaron que, para los cuatro tratamientos, la tasa de respuesta al placebo fue significativamente menor en el modelo de dolor dental en comparación con el dolor postquirúrgico. No obstante, las tasas de respuesta con analgésicos activos, así como los valores de beneficio relativo y NNT, mostraron diferencias poco frecuentes entre los distintos modelos de dolor. En consecuencia, no

se ha demostrado de manera concluyente una diferencia sistemática en la estimación de la eficacia analgésica entre los modelos de dolor dental y postquirúrgico, y, en términos generales, es poco probable que dicha diferencia sea clínicamente significativa¹⁴⁰.

Bajo estas consideraciones, el modelo utilizado en el presente estudio es adecuado para evaluar las diferencias en el efecto analgésico y la seguridad de las combinaciones ibuprofeno/tramadol frente a tramadol 100 mg y placebo.

5.3 Eficacia

Se demostró que las combinaciones de ibuprofeno/tramadol (400/37,5 mg y 400/75 mg), administradas a dosis única, proporcionan una mejor analgesia que el placebo después de 6 horas de la administración tras intervención de terceros molares en participantes con dolor agudo de moderado a intenso.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las combinaciones de ibuprofeno/tramadol (400/37,5 mg y 400/75 mg), y tramadol 100 mg en la variable principal ni secundarias. Aunque la magnitud del efecto observada en las combinaciones no alcanzó significación estadística, su impacto fue superior al observado con tramadol 100 mg. Dado el pequeño tamaño de la muestra, el análisis careció de la potencia estadística suficiente para descartar de forma concluyente posibles diferencias frente al tramadol 100 mg.

Varios estudios han respaldado el uso de combinaciones analgésicas, como diclofenaco/tramadol, dexketoprofeno/tramadol y acetaminofén/tramadol como estrategia eficaz para el manejo del dolor postquirúrgico agudo, particularmente en el contexto de la analgesia multimodal^{114,115,141,142,143,144}. Las guías clínicas también respaldan el uso racional de combinaciones de fármacos para optimizar la analgesia y minimizar el consumo de opioides^{63,64}. En el contexto específico del manejo del dolor dental postoperatorio, particularmente después de procedimientos como la extracción de terceros molares, la combinación de AINE y opioides ha demostrado ser una estrategia eficaz. Este enfoque multimodal no solo aumenta la eficacia analgésica, sino que también permite utilizar dosis más bajas de opioides, lo que reduce la probabilidad de sufrir efectos adversos. Los valores de PID_{6h} (diferencia observada en la media de PI_{6h} respecto de su valor medio basal) registrados en las combinaciones de ibuprofeno/tramadol fueron de 27,47 mm para 400/37,5 mg, y de 34,47 mm para 400/75 mg, que representan una disminución del dolor de 40,3% y 49,2%, respectivamente. Este grado de reducción en la percepción del dolor no solo es relevante, sino que además se alinea con criterios reconocidos para definir una respuesta terapéutica efectiva en el contexto del dolor.

El efecto superior estadísticamente significativo de las combinaciones de ibuprofeno/tramadol sobre placebo se demostró con una consistencia general, no solo en el criterio de valoración principal, sino también en todas las variables secundarias analizadas en el estudio a las 7 horas en la población ITT. El análisis de la población PP confirmó los resultados obtenidos en la población por ITT lo que respalda la consistencia y robustez de los datos de eficacia del estudio, con excepción de las variables PID_{6h} y PID_{7h} para la combinación ibuprofeno/tramadol: 400/37,5 que, al compararse con placebo, no alcanzaron la significación establecida de $p < 0,05$, registrando valores muy cercanos: 0,063 y 0,067, respectivamente.

La acción rápida es una característica importante de un analgésico destinado al tratamiento del dolor agudo¹⁴⁵. Los participantes que no tuvieron un rápido alivio del dolor solicitaron medicación de rescate, siendo el grupo placebo, como era previsible, el de mayor incidencia (94,1%). Los participantes que recibieron las combinaciones de ibuprofeno/tramadol tuvieron los porcentajes más bajos (35,3% para 400/37,5 mg y 36,8% para 400/75 mg), siendo estos valores notablemente menores que los porcentajes de rescate registrados en el grupo tramadol 100 mg (52,6%). Por otra parte, el tiempo transcurrido hasta solicitar la medicación de rescate fue mayor en los grupos que recibieron las combinaciones ibuprofeno/tramadol. Tanto en el grupo tramadol 100 mg como en el grupo placebo, se realizaron casi la totalidad de los rescates durante las 2 primeras horas de evaluación (100% de los rescates en el caso del tramadol 100 mg, y 93,8% en el caso de placebo). En contraparte, el porcentaje de participantes que requirieron medicación de rescate durante las 2 primeras horas post administración en los grupos de ibuprofeno/tramadol fue de 0% para 400/37,5 mg, y 14,3% para 400/75 mg.

El inicio más temprano de la eficacia analgésica en las combinaciones de ibuprofeno/tramadol en comparación con tramadol 100 mg puede atribuirse al ibuprofeno y a la adición de arginina a la molécula de ibuprofeno, que actúa como un agente solubilizante, mejorando así la velocidad de disolución y absorción gastrointestinal del ibuprofeno, lo cual se traduce en una aparición más rápida del efecto analgésico con un perfil de seguridad similar, y con el añadido de una mejor tolerabilidad a nivel de la mucosa gástrica y una incidencia de eventos hemorrágicos gastrointestinales de las más bajas entre los AINEs. Los resultados obtenidos en el estudio referidos al uso de medicación de rescate y al tiempo transcurrido hasta su administración confirman lo anteriormente expuesto.

La eficacia analgésica de las combinaciones ibuprofeno/tramadol se mantuvo de forma constante durante todo el período de observación, lo que confirma la acción analgésica sostenida observada en ensayos clínicos que evalúan la eficacia de ibuprofeno asociado a tramadol. Por ejemplo, en un estudio aleatorizado y doble ciego se evaluó la eficacia analgésica del ibuprofeno intravenoso y del tramadol, administrados de forma individual y en combinación, en 75 pacientes (ASA I-II, 19-46 años) programados a

cirugía artroscópica de rodilla. Los pacientes fueron aleatorizados en tres grupos: ibuprofeno 800 mg intravenoso, tramadol 100 mg intravenoso, y una combinación de ibuprofeno 400 mg + tramadol 70 mg intravenoso. El dolor en reposo y en movimiento se valoró mediante la EVA en el postoperatorio inmediato y a las 2, 4, 6 y 8 horas y además se registró el consumo de opioides. Los resultados mostraron que el grupo que recibió ibuprofeno y tramadol combinado presentó una reducción significativa en el consumo de morfina frente a los otros dos grupos. Aunque no hubo diferencias significativas en el dolor en reposo, el grupo que recibió ibuprofeno y tramadol combinado presentó menores puntuaciones de EVA durante el movimiento, con diferencias significativas respecto a los otros dos grupos. Además, el grupo que recibió ibuprofeno 800 mg reportó niveles de dolor significativamente mayores que el grupo que recibió tramadol 100 mg intravenoso. A las 8 horas, el grupo que recibió la combinación de ibuprofeno y tramadol mostró una mayor satisfacción con el control del dolor postoperatorio¹⁴⁶.

No habiéndose encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables evaluadas, al comparar las combinaciones de ibuprofeno/tramadol versus tramadol 100 mg, y considerando la posible relevancia de los diferentes perfiles farmacocinéticos de los fármacos estudiados ($T_{m\acute{a}x}$ esperada para ibuprofeno es de 0,5 horas, mientras que para tramadol es de 1 hora y para su principal metabolito activo, de 2 a 3 horas), se decide realizar un análisis *post-hoc* de $SPID_{0-4h}$ para analizar la cantidad total del efecto de cada tratamiento a lo largo de las 4 primeras horas post administración, con el objetivo de evidenciar la superioridad analgésica de las combinaciones de ibuprofeno/tramadol.

Este análisis mostró una eficacia significativamente mayor de las combinaciones de ibuprofeno/tramadol en comparación con la monoterapia tramadol 100 mg ($p=0,034$ para 400/37,5 mg; $p=0,041$ para 400/75 mg), lo que demuestra que en las 4 primeras horas el uso estas combinaciones reduciría notablemente el dolor postoperatorio. Esta mayor eficacia analgésica de ibuprofeno/tramadol frente a tramadol 100 mg se debe a la combinación sinérgica de analgesia periférica y central, complementada con una acción antiinflamatoria. Por lo tanto, la evaluación de $SPID_{0-4h}$ podría ser un parámetro de valoración más adecuado para comparar fármacos con diferentes perfiles de acción, en términos de mecanismo, inicio del efecto y su duración.

5.4 Seguridad

El análisis de seguridad se realizó en todos los participantes que recibieron la dosis del tratamiento asignado, agrupados según el grupo de tratamiento: 17 participantes tratados con ibuprofeno/tramadol: 400/37,5 mg, 19 con ibuprofeno/tramadol: 400/75 mg, 19 con tramadol 100 mg y 17 con placebo.

La identificación de eventos adversos se llevó a cabo mediante la formulación de preguntas indirectas dirigidas a los participantes durante cada visita de seguimiento, complementada con la revisión sistemática de la historia clínica. Para minimizar el sesgo de memoria, se proporcionó a los participantes un número telefónico de contacto, acompañado de la instrucción explícita de notificar cualquier incidencia médica. Asimismo, los investigadores fueron previamente capacitados en el uso de algoritmos estandarizados para la evaluación y categorización de los eventos adversos.

La categorización de los eventos adversos se efectuó utilizando la terminología MedDRA, lo cual se considera adecuado y coherente con los estándares internacionales de farmacovigilancia. Para evitar errores en la atribución de causalidad, los médicos investigadores evaluaron cada caso mediante el algoritmo de Karch y Lasagna, incorporado en el protocolo del estudio. Este algoritmo, permite clasificar la imputabilidad en categorías como definitiva, probable, posible o poco probable, utilizando criterios estructurados basados en la relación temporal, evidencia previa, respuesta al retiro del fármaco, entre otros.

Las dos combinaciones de ibuprofeno/tramadol mostraron un perfil de seguridad clínicamente comparable. Los eventos más frecuentemente reportados fueron náuseas, mareos y vómitos, clasificados como leves a moderados y autolimitados en todos los casos. Los eventos adversos registrados fueron congruentes con los perfiles de seguridad previamente establecidos en ensayos clínicos de ibuprofeno y tramadol. Se notificó un evento adverso grave en el grupo tramadol 100 mg; no obstante, tras su evaluación, se determinó que no guardaba relación causal con la intervención en estudio.

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, se considera como dosis preferida la combinación de 400/37,5 mg, ya que la frecuencia general de eventos adversos fue la misma que con placebo, mientras que en el caso de 400/75 mg fue similar a la de tramadol 100 mg. Este hallazgo respalda el uso de dosis más bajas de tramadol en la terapia combinada para reducir el riesgo de eventos adversos.

5.5 Limitaciones

La principal limitación del estudio radica en la administración de una dosis única, lo que restringe la evaluación de efectos acumulativos o a largo plazo. Sólo se evaluó la eficacia analgésica a corto plazo de las combinaciones de ibuprofeno/tramadol en comparación con tramadol 100 mg y placebo. No obstante, el modelo de dolor agudo utilizado en este estudio piloto está validado por las directrices de la EMA, por lo que la eficacia observada en este contexto podría ser indicativa de un efecto clínico sostenido en escenarios terapéuticos más prolongados.

La duración limitada del ensayo clínico constituye una restricción metodológica relevante en la evaluación de la seguridad. Si bien la visita de seguimiento realizada a los 7 días posteriores a la administración permite detectar la mayoría de los eventos adversos agudos o de aparición temprana, este intervalo puede resultar insuficiente para identificar efectos adversos de aparición tardía, especialmente aquellos efectos raros o poco frecuentes. En este contexto, la ausencia de un seguimiento extendido podría comprometer la evaluación completa del perfil de seguridad, subestimando la frecuencia o gravedad de ciertos eventos. Además, dado el tamaño de muestra contemplado en nuestro estudio, aunque suficiente para evaluar factibilidad y facilitar el diseño de futuros ensayos clínicos pivotaes, podría limitar la probabilidad de observar eventos adversos con incidencias inferiores al 1 %, subestimando así los riesgos poco frecuentes y raros.

Otra limitación que podría considerarse en este ensayo clínico sobre dolor postoperatorio es la posible variabilidad en el tipo de anestesia local utilizada antes de la cirugía dental, ya que se empleó la anestesia según la práctica clínica habitual en cada centro participante. Esta falta de estandarización podría influir en la percepción del dolor y afectar la comparabilidad entre los grupos estudiados.

El uso de la imputación de resultados por LOCF en pacientes que recibieron medicación de rescate representa una limitación inherente a la evaluación de la analgesia con un fármaco de acción más lenta; esto podría mitigarse parcialmente mediante la evaluación de variables secundarias. Considerando lo expuesto, se recomienda contemplar las limitaciones identificadas en el diseño de ensayos clínicos futuros.

5.6 Trabajos futuros

Los resultados obtenidos en el ensayo clínico ofrecen información esencial sobre la eficacia y la seguridad de la combinación ibuprofeno/tramadol en el tratamiento de dolor agudo. El trabajo realizado podría ser utilizado como punto de partida para investigaciones futuras relacionadas con el tratamiento del dolor agudo, sin embargo, existen algunos aspectos en los que valdría la pena profundizar para ampliar el conocimiento sobre el tema estudiado, como son:

- Considerar como comparadores activos a cada uno de los monocomponentes, ya que el presente estudio sólo contempló como comparador activo a tramadol 100 mg, pudiéndose infravalorar el efecto del ibuprofeno no siendo combinado con otro fármaco.
- Incrementar la duración del estudio, permitiendo una evaluación de efectos acumulativos o a largo plazo, que incluyan la administración de varias dosis, ya que en el presente estudio se limitó a evaluar la eficacia analgésica a corto plazo

de una dosis única de las combinaciones de ibuprofeno/tramadol en comparación con tramadol 100 mg y placebo.

- Incrementar el número de participantes para potenciar el alcance estadístico, ya que el tamaño de la muestra contemplado en el presente estudio podría limitar la probabilidad de observar eventos adversos con incidencias inferiores al 1 %, subestimando así los riesgos poco frecuentes y raros.
- Analizar en profundidad las posibles implicaciones que tiene el uso de distintos tipos de anestesia local, teniendo en cuenta la variabilidad que podría existir en los diferentes centros participantes.
- Desarrollar nuevos estudios de investigación en otros modelos de dolor visceral, con el fin de confirmar la eficacia analgésica de la combinación ibuprofeno/tramadol.
- Todas las consideraciones anteriores permitirán establecer recomendaciones más robustas y trasladables a la práctica clínica habitual.

6. Conclusiones

6.1 Conclusiones

En la investigación de la presente tesis doctoral, se evaluó de forma preliminar la eficacia analgésica y la seguridad de dos combinaciones de ibuprofeno/tramadol: 400/37,5 mg y 400/75 mg frente a tramadol 100 mg y placebo, en el tratamiento del dolor agudo, de moderado a severo, tras cirugía dental. Los resultados de este ensayo clínico han permitido recopilar información valiosa sobre múltiples variables y puntos temporales de observación, en base a estos datos y a su análisis se obtuvieron las siguientes conclusiones:

Relativas a la eficacia analgésica:

1. La eficacia analgésica de las combinaciones frente a placebo fue estadísticamente significativa en todas variables predefinidas (PI_{6h} , PID_{6h} , PID_{7h} , $SPID_{0-7h}$, PR_{7h} , $TOTPAR_{0-7h}$).
2. La eficacia analgésica de las combinaciones frente a tramadol en todas variables estudiadas no fue estadísticamente significativa. No obstante, dado el pequeño tamaño de la muestra, el análisis carecía de la potencia estadística suficiente para descartar de forma concluyente posibles diferencias.
3. La eficacia analgésica al comparar tramadol frente a placebo fue estadísticamente significativa en las variables predefinidas (PI_{6h} , PID_{6h} , PID_{7h} , $SPID_{0-7h}$, PR_{7h} , $TOTPAR_{0-7h}$).
4. Tanto el porcentaje de participantes que recibieron medicación de rescate, como el tiempo transcurrido hasta recibir esta medicación, confirman el inicio más temprano de la eficacia analgésica de las combinaciones frente a tramadol.
5. El uso de variables que combinan analgesia y duración en diferentes tiempos, como $SPID_{0-4h}$, puede ser de utilidad para la demostración de eficacia entre fármacos de diferentes velocidades de acción.
6. El rápido inicio del efecto analgésico de ibuprofeno, junto con su actividad antiinflamatoria, y la acción sostenida de tramadol, convierten a esta combinación en una estrategia valiosa para lograr una analgesia multimodal eficaz y con dosis más bajas de opiáceos.

Relativas a la seguridad:

1. En base a los eventos adversos registrados, las combinaciones de medicamentos evaluadas se consideran suficientemente seguras.

2. La frecuencia general de eventos adversos para ibuprofeno/tramadol: 400/37,5 mg fue la misma que con placebo, mientras que en el caso de ibuprofeno/tramadol: 400/75 mg fue similar a la de tramadol. Este hallazgo apunta al uso de la combinación con dosis más baja de tramadol (400/37,5 mg) en terapias para el tratamiento de dolores agudos que pretendan minimizar la ocurrencia de eventos adversos.
3. Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las dos combinaciones, la frecuencia de eventos adversos fue menor con la dosis de 400/37,5 mg, lo que sugiere un perfil de seguridad más favorable. Dado que la diferencia en el efecto analgésico entre ambas combinaciones no se considera clínicamente significativa, este hallazgo podría respaldar el uso de dosis más bajas de tramadol en la terapia combinada para minimizar el riesgo de eventos adversos.

NOTAS:

Los resultados de este estudio han permitido el registro de la patente: *Portolés, A.; Santé, L.; Salas, M.; Vargas, E.; Calandria, C.; et al. inventors; Farmalider S.A. assignee. Combination of ibuprofen and tramadol for relieving pain, WO/2021/005129, 14 January 2021.*

Bibliografía

1. Calderón E; Calderón M. E; Estudillo J; Arroyo-Fernández F, Kantor and Torres L. M. Ibuprofeno intravenoso en el tratamiento del dolor postoperatorio. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 2016; 23(Supl. I): 21-26.
2. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain*. 2016 Feb;17(2):131-57. Doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.
3. White PF. Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. *Current Opinion Investigational Drugs*, 2008 Jan;9(1):76-82. PMID: 18183534.
4. Raffa RB, Pergolizzi Jr JV, Tallarida RJ. The determination and application of fixed-dose analgesic combinations for treating multimodal pain. *The Journal of pain*, 2010 Aug;11(8):701-9. Doi: 10.1016/j.jpain.2009.12.010.
5. Raffa RB, Tallarida RJ, Taylor R Jr, Pergolizzi JV Jr. Fixed-dose combinations for emerging treatment of pain. *Expert Opinion Pharmacotherapy*. 2012 Jun;13(9):1261-70. Doi: 10.1517/14656566.2012.668531.
6. Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2001 Aug;26(4):257-64. Doi: 10.1046/j.1365-2710.2001.00355.x.
7. O'Neill A, Lirk P. Multimodal Analgesia. *Anesthesiology Clinics*, 2022 Sep;40(3):455-468. Doi: 10.1016/j.anclin.2022.04.002.
8. Moore RA, Derry CJ, Derry S, Straube S, McQuay HJ. A conservative method of testing whether combination analgesics produce additive or synergistic effects using evidence from acute pain and migraine. *European Journal of Pain*, 2012 Apr;16(4):585-91. Doi: 10.1016/j.ejpain.2011.08.009.
9. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020 Sep 1;161(9):1976-1982. Doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
10. Vidal F J. Updated version of the IASP definition of pain: one step forward or one step back. *Revista de la Sociedad Española del Dolor. Avances en dolor*. Doi: 10.20986/resed.2020.3839/2020.
11. International Association for the Study of Pain (IASP). Announces Revised Definition of Pain. 2020 [consultado: 27 de septiembre 2025]. Disponible en:

<https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain>

12. World Health Organization (WHO) revision of pain management guidelines [consultado: 27 de septiembre 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/who-revision-of-pain-management-guidelines>
13. Karenberg A, Leitz C. Headache in magical and medical papyri of ancient Egypt. *Cephalalgia* 2001;21(9):911-6. Doi: 10.1046/j.1468-2982.2001.00274.x.
14. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965 Nov19;150(3699):971-9. Doi: 10.1126/science.150.3699.971.
15. Nota de prensa Día Mundial contra el Dolor, 17 de octubre de 2020. Sociedad Española de Neurología [consultado: 27 de septiembre 2025]. Disponible en <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link353.pdf>.
16. Encuesta Europea de Salud en España 2020 [consultado: 28 de septiembre 2025]. Disponible en https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Enc_Eur_Salud_en_Esp_2020.htm
17. Estudio sobre las características epidemiológicas de la atención al dolor en la población adulta en la comunidad de Madrid. Subdirección General de Calidad Asistencial y Seguridad del Paciente. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid. Diciembre 2024 [consultado: 28 de septiembre 2025]. Disponible en <https://www.comunidad.madrid/publicacion/ref/51448>
18. Fundación Grünenthal y Observatorio del Dolor de la Universidad de Cádiz. Barómetro del Dolor Crónico en España 2022. Fundación Grünenthal; 2022 [consultado: 28 de septiembre 2025]. Disponible en <https://www.fundaciongrunenthal.es/fundacion/con-la-ciencia/barometro-dolor-cronico-espana-2022>
19. Greenspan JD. Nociceptors and the peripheral nervous system's role in pain. *Journal Hand Therapy*. 1997 Apr-Jun;10(2):78-85. Doi: 10.1016/s0894-1130(97)80062-2.
20. Rathmell JP; H; Field HL. Dolor: fisiopatología y tratamiento. Harrison. Principios de Medicina Interna, 21e. Mc Graw Hill.
21. Margarit C. La nueva clasificación internacional de enfermedades (CIE-11) y el dolor crónico. Implicaciones prácticas. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 2019; 26 (4):209-210. Doi: 10.20986/resed.2019.3752/2019 [consultado: 28 de septiembre 2025]. Disponible en: <https://www.resed.es/la-nueva-clasificacion-internacional-de-enfermedades-cie-11-y-el-dolor-cronico-implicaciones-practicas709>
22. Jensen MP, Tomé-Pires C, de la Vega R, Galán S, Solé E, Miró J. What Determines Whether a Pain is Rated as Mild, Moderate, or Severe? The Importance of Pain

- Beliefs and Pain Interference. *Clinical Journal of Pain* 2017 May;33 (5):414-421. Doi: 10.1097/AJP.0000000000000429.
23. Bertin P, Loupret T, Vergne-Salle P. Medios de evaluación del dolor en reumatología. EMC. Aparato Locomotor. Volume 58, Issue 1, March 2025, Pages 1-7. doi.org/10.1016/S1286-935X(25)50065-5
24. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*, 1974;2(7889):1127-31. Doi: 10.1016/s0140-6736(74)90884-8.
25. Sriwatanakul K, Kelvie W, Lasagna L, Calimlim JF, Weis OF, Mehta G. Studies with different types of visual analog scales for measurement of pain. *Clinical Pharmacology Therapeutics*. 1983 Aug;34(2):234-9. Doi: 10.1038/clpt.1983.159.
26. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain*, 1976 Jun;2(2):175-84. PMID: 1026900.
27. Jensen, MP, & Karoly, P. (1992). Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. In D. C. Turk & R. Melzack (Eds.), *Handbook of pain assessment* (pp. 135–151). The Guilford Press.
28. Gracely R.H., Dubner R. Reliability and validity of verbal descriptor scales of painfulness. *Pain*. 1987 May;29(2):175-185. Doi: 10.1016/0304-3959(87)91034-7
29. Melzack R. The McGill pain questionnaire: from description to measurement *Anesthesiology*. 2005 Jul;103(1):199-202. Doi: 10.1097/00000542-200507000-00028.
30. Boureau F, Luu M, Doubrere JF, Gay C. Elaboration d'un questionnaire d'auto-évaluation de la douleur par liste de qualificatifs. Comparaison avec le Mc Gill Pain Questionnaire de Melzack [Construction of a questionnaire for the self-evaluation of pain using a list of qualifiers. Comparison with Melzack's McGill Pain Questionnaire]. *Thérapie*. 1984 Mar-Apr;39(2):119-29. French. PMID: 6729763.
31. La atención al paciente con dolor crónico no oncológico (DCNO) en atención Primaria (AP). Documento de consenso. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria [consultado: 1 de septiembre 2025]. Disponible en:
<https://www.semfyec.es/wp-content/uploads/2016/06/DOCUMENTO-CONSENSO-DOLOR-17-04A.pdf>
32. Hooten M, Thorson D, Bianco J, Bonte B, Clavel Jr A, Hora J, et al. Pain: Assessment, Non-Opioid Treatment Approaches and Opioid Management. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2016 Sep [consultado: 12 de agosto 2025]. Disponible en: <https://www.icsi.org/wp-content/uploads/2019/01/Pain.pdf>.
33. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain, United States, 2016. U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and

- Prevention. [consultado el 14 de agosto 2025]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/prescribing/resources.html>
34. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. Canadian Medical Association Journal. 2017 May 8;189(18):E659-E666. Doi: 10.1503/cmaj.170363.
35. Phillips JK, Ford MA, Bonnie RJ. Pain Management and the Opioid Epidemic: Balancing Societal and Individual Benefits and Risks of Prescription Opioid Use. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Committee on Pain Management and Regulatory Strategies to Address Prescription Opioid Abuse. National Academies Press (US); 2017 Jul 13.
36. Managing Chronic Non-Terminal Pain in Adults Including Prescribing Controlled Substances. University of Michigan Health System. November 2016. [consultado: 12 de agosto 2025]. Disponible en: <https://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/pain/pain.pdf>
37. Velázquez. Farmacología Básica y Clínica (Editorial Médica Panamericana 20^a edición). Fármacos antiinflamatorios no esteroideos y otros analgésicos-antipiréticos.
38. Observatorio de uso de medicamentos. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en España. [consultado: 27 de septiembre 2025]. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/>
39. Smith HS, Voss B. Pharmacokinetics of intravenous ibuprofen: implications of time of infusion in the treatment of pain and fever. Drugs. 2012 Feb 12;72(3):327-37. Doi: 10.2165/11599230-000000000-00000
40. Poveda Andrés JL, García Robles AA y Pérez Huertas P. Farmacología del ibuprofeno intravenoso. Revista Sociedad Española Dolor 2016; 23(Supl. I): 3-12
41. Basu NK, Kubota S, Meselhy MR, Ciotti M, Chowdhury B, Hartori M, et al. Gastrointestinally distributed UDP-glucuronosyltransferase 1A10, which metabolizes estrogens and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, depends upon phosphorylation. Journal of Biological Chemistry 2004;279(27):28320-9.
42. Rainsford KD. Discovery, mechanisms of action and safety of ibuprofen. International Journal of Clinical Practice. Suppl. 2003 Apr;(135):3-8. PMID: 12723739.
43. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. Inflammopharmacology. 2009 Dec;17(6):275-342. Doi: 10.1007/s10787-009-0016-x.
44. Nuñez-Torres R, Pita G, Peña-Chilet M, López-López D, Zamora J, Roldán G, Herráez B, Álvarez N, Alonso MR, Dopazo J, Gonzalez-Neira A. A Comprehensive

- Analysis of 21 Actionable Pharmacogenes in the Spanish Population: From Genetic Characterisation to Clinical Impact. *Pharmaceutics*. 2023;15(4):1286. Doi: 10.3390/pharmaceutics15041286.
45. Mazaleuskaya LL, Theken KN, Gong L, Thorn CF, FitzGerald GA, Altman RB, et al. PharmGKB summary: Ibuprofen pathways. *Pharmacogenet Genomics* 2015;25(2):96-106. doi: 10.1097/FPC.0000000000000113.
46. López-Rodríguez R, Novalbos J, Gallego-Sandín S, Román Martínez M, Torrado J, Gisbert JP, et al. Influence of CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of racemic and enantiomeric forms of ibuprofen in healthy volunteers. *Pharmacol Res* 2008;58(1):77-84. Doi: 10.1016/j.phrs.2008.07.004.
47. Kirchheiner J, Meineke I, Freytag G, Meisel C, Roots I, Brockmöller J. Enantiospecific effects of cytochrome P450 2C9 amino acid variants on ibuprofen pharmacokinetics and on the inhibition of cyclooxygenases 1 and 2. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72(1):62-75. Doi: 10.1067/mcp.2002.125726.
48. Lee YS, Kim H, Wu TX, Wang XM, Dionne RA. Genetically mediated interindividual variation in analgesic responses to cyclooxygenase inhibitory drugs. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2006 May;79(5):407-18. Doi: 10.1016/j.clpt.2006.01.013.
49. Cattaneo D, Clementi E. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen arginine. *Current Clinical Pharmacology*. 2010 Nov;5(4):239-45. Doi: 10.2174/157488410793352012
50. Scarpignato C, Lanus A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH; International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis--an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015 Mar 19;13:55. Doi: 10.1186/s12916-015-0285-8
51. Black P, Max MB, Desjardins P, Norwood T, Ardia A, Pallotta T. A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the analgesic efficacy, onset of action, and tolerability of ibuprofen arginate and ibuprofen in postoperative dental pain. *Clinical Therapeutics*. 2002 Jul;24(7):1072-89. Doi: 10.1016/s0149-2918(02)80020-0.
52. Desjardins P, Black P, Papageorge M, Norwood T, Shen DD, Norris L, Ardia A. Ibuprofen arginate provides effective relief from postoperative dental pain with a more rapid onset of action than ibuprofen. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2002 Sep;58(6):387-94. Doi: 10.1007/s00228-002-0491-0.
53. Laska EM, Sunshine A, Marrero I, Olson N, Siegel C, McCormick N. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. *Clinical Pharmacology Therapeutics*. 1986 Jul;40(1):1-7. Doi: 10.1038/clpt.1986.129.

54. Rodríguez MJ. Eficacia analgésica y tolerabilidad de ibuprofen-arginina en el dolor del raquis. Resultados de un estudio multicéntrico. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 1996;1-4.
55. Mehlisch DR, Ardia A, Pallotta T. A controlled comparative study of ibuprofen arginate versus conventional ibuprofen in the treatment of postoperative dental pain. *J Clinical Pharmacology*. 2002 Aug;42(8):904-11. Doi: 10.1177/009127002401102821
56. Sandrini G, Franchini S, Lanfranchi S, Granella F, Manzoni GC, Nappi G. Effectiveness of ibuprofen-arginine in the treatment of acute migraine attacks. *International Journal Clinical Pharmacology Research*. 1998;18(3):145-50
57. Mehlisch DR, Ardia A, Pallotta T. Analgesia with ibuprofen arginate versus conventional ibuprofen for patients with dysmenorrhea: a crossover trial. *Current Therapeutic Research-clinical and Experimental*. 2003 Jun;64(6):327-37. Doi: 10.1016/S0011-393X(03)00104-8
58. Kroll PB, Meadows L, Rock A, Pavliv L. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen (i.v.-ibuprofen) in the management of postoperative pain following abdominal hysterectomy. *Pain Practice*. 2011 Jan-Feb;11(1):23-32. Doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00402.x
59. Southworth S, Peters J, Rock A, Pavliv L. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen 400 and 800 mg every 6 hours in the management of postoperative pain. *Clinical Therapeutics*. 2009 Sep;31(9):1922-35. Doi: 10.1016/j.clinthera.2009.08.026
60. Singla N, Rock A, Pavliv L. A multi-center, randomized, double-blind placebo-controlled trial of intravenous-ibuprofen (IV-ibuprofen) for treatment of pain in post-operative orthopedic adult patients. *Pain Medicine*. 2010 Aug;11(8):1284-93. Doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.00896.x.
61. Gisbert JP, Abad-Santos F, Novalbos J, Khorrami S, Gallego-Sandín S, Rosado A, Gálvez-Múgica MA, Pajares JM. Comparison of gastric endoscopic lesions and tolerability to ibuprofen and ibuprofen-arginate in healthy subjects. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2005 Oct;39(9):834-5. Doi: 10.1097/01.mcg.0000177259.95562.0a
62. Gallego-Sandín S, Novalbos J, Rosado A, Gisbert JP, Gálvez-Múgica MA, García AG, Pajares JM, Abad-Santos F. Effect of ibuprofen on cyclooxygenase and nitric oxide synthase of gastric mucosa: correlation with endoscopic lesions and adverse reactions. *Digestive Diseases and Sciences*. 2004 Sep;49(9):1538-44. Doi: 10.1023/b:ddas.0000042261.22387.06.
63. Dowell D, Ragan KR, Jones CM, Baldwin GT, Chou R. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain - United States, 2022. *MMWR Recomm Rep*. 2022 Nov 4;71(3):1-95. Doi: 10.15585/mmwr.rr7103a1.

64. Decker H, Wu CL, Wick E. Multimodal Pain Control in Surgery 2020. *Adv Surg*. 2021 Sep;55:147-157. Doi: 10.1016/j.yasu.2021.05.011.
65. Food and Drug Administration. Information by Drug Class: Opioid Medications. [consultado: 27 de septiembre 2025]. Disponible en <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/opioid-medications>
66. Fischer B, Russell C, Murphy Y, Kurdyak P. Prescription opioids, abuse and public health in Canada: is fentanyl the new centre of the opioid crisis? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Dec;24(12):1334-6. Doi: 10.1002/pds.3901.
67. Frieden TR, Houry D. Reducing the Risks of Relief--The CDC Opioid-Prescribing Guideline. *New England Journal of Medicine*. 2016 Apr 21;374(16):1501-4. Doi: 10.1056/NEJMp1515917. Epub 2016 Mar 15
68. Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica* (Editorial Médica Panamericana 20ª edición). Fármacos analgésicos opioides.
69. Observatorio de uso de medicamentos. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Utilización de medicamentos analgésicos opioides en España. [consultado: 24 de septiembre 2025]. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/>
70. *Práctica Seguras para el Uso de Opioides en pacientes con dolor Crónico*. Informe 2015. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [consultado: 24 de septiembre 2025]. Disponible en: <https://www.ismp-espana.org/ficheros/Practicas%20seguras%20opioides%202015.pdf>
71. Dolor crónico no oncológico. Tratamiento farmacológico. CADIME. Tratamiento farmacológico. [consultado: 27 de septiembre 2025] Disponible en: <https://cadime.es/bta/bta/381-dolor-cr%C3%B3nico-no-oncol%C3%B3gico-tratamiento-farmacol%C3%B3gico.htm>
72. Dolor crónico no oncológico. SESCAM (2014) [consultado: 27 de septiembre 2025] Disponible en: https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/dolor_cronico_0.pdf
73. Plan de optimización de la utilización de analgésicos opioides en el dolor crónico no oncológico en el Sistema Nacional de Salud. 2025 [consultado: 28 de septiembre 2025]. Disponible en: https://www.asociacionandaluzadeldolor.es/wp-content/uploads/2025/07/Documento_Apoyo_Algoritmos_y_Anexos-Opioides-DCNO-2025.pdf

74. Mistry CJ, Bawor M, Desai D, Marsh DC, Samaan Z. Genetics of Opioid Dependence: A Review of the Genetic Contribution to Opioid Dependence. *Current Psychiatry Reviews*. 2014 May;10(2):156-167. Doi: 10.2174/1573400510666140320000928.
75. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides, 2017 [consultado: 27 de septiembre 2025]. Disponible en: <https://socidrogalcohol.org/proyecto/guia-de-consenso-para-el-buen-uso-de-analgescicos-opioides/>
76. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clinical Pharmacokinetics*. 2004;43(13):879-923. Doi: 10.2165/00003088-200443130-00004.
77. Lintz W, Barth H, Becker R, Frankus E, Schmidt-Böthelt E. Pharmacokinetics of tramadol and bioavailability of enteral tramadol formulations. 2nd communication: drops with ethanol. *Arzneimittelforschung*. 1998 May;48(5):436-45. PMID: 9638309.
78. Lintz W, Becker R, Gerloff J, Terlinden R. Pharmacokinetics of tramadol and bioavailability of enteral tramadol formulations. 4th communication: drops (without ethanol). *Arzneimittelforschung*. 2000 Feb;50(2):99-108. Doi: 10.1055/s-0031-1300173.
79. Lintz W, Barth H, Osterloh G, Schmidt-Böthelt E. Bioavailability of enteral tramadol formulations. 1st communication: capsules. *Arzneimittelforschung*. 1986 Aug;36(8):1278-83. PMID: 3778568.
80. Lintz W, Barth H, Osterloh G, Schmidt-Böthelt E. Pharmacokinetics of tramadol and bioavailability of enteral tramadol formulations. 3rd Communication: suppositories. *Arzneimittelforschung*. 1998 Sep;48(9):889-99. PMID: 9793614.
81. Lintz W, Beier H, Gerloff J. Bioavailability of tramadol after i.m. injection in comparison to i.v. infusion. *International Journal of Clinical Pharmacology* 1999 Apr;37(4):175-83. PMID: 10235420.
82. Chao CK, Yu LL, Su LL, Liu CM, Yang TH, Chen CM. Bioequivalence study of tramadol by intramuscular administration in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 2000 Jul;50(7):636-40. Doi: 10.1055/s-0031-1300263.
83. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs*. 1993 Aug;46(2):313-40. Doi: 10.2165/00003495-199346020-00008
84. Shipton EA. Tramadol--present and future. *Anaesth Intensive Care*. 2000 Aug;28(4):363-74. Doi: 10.1177/0310057X0002800403.
85. Klotz U. Tramadol--the impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties on the clinical management of pain. *Arzneimittelforschung*. 2003;53(10):681-7. Doi: 10.1055/s-0031-1299812.

86. Keskinbora K, Aydinli I. Atipik opioid analjezik: tramadol [An atypical opioid analgesic: tramadol]. *Agri*. 2006 Jan;18(1):5-19. Turkish. PMID: 16783663.
87. Paar WD, Poche S, Gerloff J, Dengler HJ. Polymorphic CYP2D6 mediates O-demethylation of the opioid analgesic tramadol. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1997;53(3-4):235-9. Doi: 10.1007/s002280050368
88. Stamer UM, Musshoff F, Kobilay M, Madea B, Hoeft A, Stuber F. Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2007 Jul;82(1):41-7. Doi: 10.1038/sj.clpt.6100152
89. Stamer UM, Grond S, Maier C. Responders and non-responders to post-operative pain treatment: the loading dose predicts analgesic needs. *European Journal of Anaesthesiology*. 1999 Feb;16(2):103-10. Doi: 10.1046/j.1365-2346.1999.00427.x.
90. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Callaghan JT, Samer CF, Klein TE, Haidar CE, Van Driest SL, Ruano G, Sangkuhl K, Cavallari LH, Müller DJ, Prows CA, Nagy M, Somogyi AA, Skaar TC. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2021 Oct;110(4):888-896. Doi: 10.1002/cpt.2149.
91. Stamer UM, Lehnen K, Höthker F, Bayerer B, Wolf S, Hoeft A, Stuber F. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain*. 2003 Sep;105(1-2):231-8. Doi: 10.1016/s0304-3959(03)00212-4.
92. Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brøsen K, Sindrup SH. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1996 Dec;60(6):636-44. Doi: 10.1016/S0009-9236(96)90211-8
93. Kirchheiner J, Keulen JT, Bauer S, Roots I, Brockmüller J. Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol. *Journal of Clinical Psychopharmacology* Feb;28(1):78-83. Doi: 10.1097/JCP.0b013e318160f827
94. Stamer UM, Stüber F, Muders T, Musshoff F. Respiratory depression with tramadol in a patient with renal impairment and CYP2D6 gene duplication. *Anesthesia & Analgesia*. 2008 Sep;107(3):926-9. Doi: 10.1213/ane.0b013e31817b796e
95. Elkalioubie A, Allorge D, Robriquet L, Wiart JF, Garat A, Broly F, Fourrier F. Near-fatal tramadol cardiotoxicity in a CYP2D6 ultrarapid metabolizer. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2011 Aug;67(8):855-8. Doi: 10.1007/s00228-011-1080-x.89.
96. Babul N, Noveck R, Chipman H, Roth SH, Gana T, Albert K. Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week

- clinical trial in osteoarthritis of the knee. *J Pain Symptom Manage*. 2004 Jul;28(1):59-71. Doi: 10.1016/j.jpainsymman.2003.11.006.
97. DeLemos BP, Xiang J, Benson C, Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R, Fleming B. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *American Journal of Therapeutics*. 2011 May;18(3):216-26. Doi: 10.1097/MJT.0b013e3181cec307.
98. Bianchi M, Broggin M, Balzarini P, Baratelli E, Ferrario P, Panerai AE, Sacerdote P. Effects of tramadol on synovial fluid concentrations of substance P and interleukin-6 in patients with knee osteoarthritis: comparison with paracetamol. *International Immunopharmacology*. 2003 Dec;3(13-14):1901-8. Doi: 10.1016/j.intimp.2003.08.011
99. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;(3):CD005522. Doi: 10.1002/14651858.CD005522.
100. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman SV, Greene D, Raskin P, Donofrio P, Cornblath D, Olson WH, Kamin M. Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2000 Mar-Apr;14(2):65-70. Doi: 10.1016/s1056-8727(00)00060-x.
101. Floris S, Piras B, Orrù M, Silvetti E, Tusconi A, Melis F, Tuveri M, Pigoletti AM, Melis GB. Efficacy of intravenous tramadol treatment for reducing pain during office diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril*. 2007 Jan;87(1):147-51. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.05.072
102. Wang F, Shen X, Xu S, Liu Y. Preoperative tramadol combined with postoperative small-dose tramadol infusion after total abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, controlled trial. *Pharmacological Reports*. 2009 Nov-Dec;61(6):1198-205. Doi: 10.1016/s1734-1140(09)70184-7
103. Ong CK, Lirk P, Tan JM, Sow BW. The analgesic efficacy of intravenous versus oral tramadol for preventing postoperative pain after third molar surgery. *J Oral and Maxillofacial Surgery*. 2005 Aug;63(8):1162-8. Doi: 10.1016/j.joms.2005.04.028
104. Shipton EA, Roelofse JA, Blignaut RJ. An evaluation of analgesic efficacy and clinical acceptability of intravenous tramadol as an adjunct to propofol sedation for third molar surgery. *Anesthesia Progress*. 2003;50(3):121-8.
105. Putland AJ, McCluskey A. The analgesic efficacy of tramadol versus ketorolac in day-case laparoscopic sterilisation. *Anaesthesia*. 1999 Apr;54(4):382-5. Doi: 10.1046/j.1365-2044.1999.00739.x
106. Moore AR, McQuay JH. Single-patient data meta-analysis of 3453 postoperative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. *Pain*. 1997 Feb;69(3):287-294. Doi: 10.1016/S0304-3959(96)03291-5.

107. Alemdar M, Pekdemir M, Selekler HM. Single-dose intravenous tramadol for acute migraine pain in adults: a single-blind, prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clinical Therapeutics*. 2007 Jul;29(7):1441-7. Doi: 10.1016/j.clinthera.2007.07.017.
108. Vunikili R, Glicksberg BS, Johnson KW, Dudley JT, Subramanian L, Shameer K. Predictive Modelling of Susceptibility to Substance Abuse, Mortality and Drug-Drug Interactions in Opioid Patients. *Front Artif Intell*. 2021 Dec 10;4:742723. Doi: 10.3389/frai.2021.742723. PMID: 3495739
109. Pantoja-Ruiz C, Restrepo-Jimenez P, Castañeda-Cardona C, Ferreirós A, Rosselli D. Cannabis and pain: a scoping review. *Braz J Anesthesiol*. 2022 Jan-Feb;72(1):142-151. Doi: 10.1016/j.bjane.2021.06.01832.
110. Rottnek F, Lyss S, Hartman J, Panjeton G, Hilmer A. Cannabis and Pain Management. *J Am Board Fam Med*. 2024 Jul-Aug;37(4):784-789. Doi: 10.3122/jabfm.2023.230462R.
111. Wainwright TW, Gill M, McDonald DA, Middleton RG, Reed M, Sahota O, Yates P, Ljungqvist O. Consensus statement for perioperative care in total hip replacement and total knee replacement surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Acta Orthop*. 2020 Feb;91(1):3-19. Doi: 10.1080/17453674.2019.1683790.
112. Shah DD, Sorathia ZH. Tramadol/Diclofenac Fixed-Dose Combination: A Review of Its Use in Severe Acute Pain. *Pain and Therapy*. 2020 Jun;9(1):113-128. Doi: 10.1007/s40122-020-00155-7
113. Filitz J, Ihmsen H, Günther W, Tröster A, Schwilden H, Schüttler J, Koppert W. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain*. 2008 Jun;136(3):262-270. Doi: 10.1016/j.pain.2007.06.036.
114. Chandanwale AS, Sundar S, Latchoumibady K, Biswas S, Gabhane M, Naik M, Patel K. Efficacy and safety profile of combination of tramadol-diclofenac versus tramadol-paracetamol in patients with acute musculoskeletal conditions, postoperative pain, and acute flare of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a Phase III, 5-day open-label study. *Journal of Pain Research*. 2014 Aug 12;7:455-63. Doi: 10.2147/JPR.S67817
115. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesthesia & Analgesia*. 1993 Nov;77(5):1048-56. Doi: 10.1213/00000539-199311000-00030
116. McQuay HJ, Moore RA, Berta A, Gainutdinovs O, Fülesdi B, Porvaneckas N, et al. A. Randomized clinical trial of dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia*. 2016 Feb;116(2):269-76. Doi: 10.1093/bja/aev457
117. Desjardins P, Alvarado F, Gil M, González M, Guajardo R. Efficacy and Safety of Two Fixed-Dose Combinations of Tramadol Hydrochloride and Diclofenac

- Sodium in Postoperative Dental Pain. *Pain Medicine*. 2020 Oct 1;21(10):2447-2457. Doi: 10.1093/pm/pnaa124
118. Vallecillo C, Vallecillo-Rivas M, Gálvez R, Vallecillo-Capilla M, Olmedo-Gaya MV. Analgesic efficacy of tramadol/dexketoprofen vs ibuprofen after impacted lower third molar extraction: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*. 2021 Dec;21(4):101618. Doi: 10.1016/j.jebdp.2021.101618.
119. Van Dyke T, Litkowski LJ, Kiersch TA, Zarringhalam NM, Zheng H, Newman K. Combination oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg for the treatment of postoperative pain: a double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group study. *Clinical Therapeutics*. 2004 Dec;26(12):2003-14. Doi: 10.1016/j.clinthera.2004.12.002.
120. Varrassi G, Hanna M, Macheras G, Montero A, Montes Perez A, Meissner W, Perrot S, Scarpignato C. Multimodal analgesia in moderate-to-severe pain: a role for a new fixed combination of dexketoprofen and tramadol. *Current Medical Research and Opinion*. 2017 Jun;33(6):1165-1173. Doi: 10.1080/03007995.2017.1310092.
121. Varrassi G, Yeam CT, Rekatsina M, Pergolizzi JV, Zis P, Paladini A. The Expanding Role of the COX Inhibitor/Opioid Receptor Agonist Combination in the Management of Pain. *Drugs*. 2020 Sep;80(14):1443-1453. Doi: 10.1007/s40265-020-01369-x.
122. Moore RA, McQuay HJ, Tomaszewski J, Raba G, Tutunaru D, Lietuviene, et al. Dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg: randomised double-blind trial in moderate-to-severe acute pain after abdominal hysterectomy. *BMC Anesthesiology*. 2016 Jan 22;16:9. Doi: 10.1186/s12871-016-0174-5.
123. European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products Intended for the Treatment of Pain. 15 December 2016 [consultado: 26 de junio 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-pain-first-version_en.pdf
124. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial – Principios éticos para las investigaciones médicas con participantes humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000, Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la Asociación médica mundial, Washington 2002, Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004, 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 y 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013 [consultado: 28 de septiembre 2025]. Disponible

- en <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
125. Guideline for good clinical practice E6(R2). 1 December 2016 EMA/CHMP/ICH/135/1995 Committee for Human Medicinal Products. European Medicines Agency [consultado: 28 de septiembre 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5-revision-2_en.pdf
126. Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. Boletín Oficial del estado, núm. 290, de 2 de diciembre de 2011, páginas 128434 a 128454. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2011-18919>
127. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Boletín Oficial del estado, núm. 159, de 4 de julio de 2007, páginas 28826 a 28848. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2007-12945>
128. European Medicines Agency. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. 3 March 2017 [consultado: 20 de agosto 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-development-fixed-combination-medicinal-products-scientific-guideline>
129. Mehlisch DR. The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain. Journal of the American Dental Association. 2002 Jul;133(7):861-71. Doi: 10.14219/jada.archive.2002.0300.
130. Pergolizzi JV, Magnusson P, LeQuang JA, Gharibo C, Varrassi G. The pharmacological management of dental pain. Expert Opinion Pharmacotherapy. 2020 Apr;21(5):591-601. Doi: 10.1080/14656566.2020.1718651
131. Colloca L. The Placebo Effect in Pain Therapies. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2019 Jan 6; 59:191-211. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021542.
132. Haaga R, Schnabel A. Placeboeffekte in der Akutschmerztherapie [Placebo Effects in Acute Pain Therapy]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2018 Sep;53(9):579-590. German. Doi: 10.1055/s-0043-121684.
133. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Banerjee S, Karan R, Glimm E, Wiksten A, Aldington D, Eccleston C. Estimating relative efficacy in acute postoperative pain: network meta-analysis is consistent with indirect comparison to placebo alone. Pain. 2018 Nov;159(11):2234-2244. Doi: 10.1097/j.pain.0000000000001322
134. Portolés-Díez C, Salas-Butrón MR, Ascaso-Del-Rio A, Rivas-Paterna AB, Laredo-Velasco L, Calandria C, Sanz N, Bergeron A, Santé L, Vargas-Castrillón E, Portolés-Pérez A. Intravenous vs. Oral Dose Comparison of Ibuprofen and Tramadol

- Combinations-Enantiomers, Metabolite, Linearity, and Sex-Related Effects: A Pharmacokinetics Randomized Clinical Trial. *Pharmaceuticals* (Basel). 2025 Feb 26;18(3):331. Doi: 10.3390/ph18030331.
135. Langford R, Morte A, Sust M, Cebrecos J, Vaqué A, Ortiz E, Fettiplace J, Adeyemi S, Raba G, But-Husaim L, Gascón N, Plata-Salamán C. Efficacy and safety of co-crystal of tramadol-celecoxib (CTC) in acute moderate-to-severe pain after abdominal hysterectomy: A randomized, double-blind, phase 3 trial (STARDOM2). *European Journal of Pain*. 2022 Nov;26(10):2083-2096. Doi: 10.1002/ejp.2021
136. McQuay HJ, Moore RA, Berta A, Gainutdinovs O, Fülesdi B, Porvaneckas N, Petronis S, Mitkovic M, Bucsi L, Samson L, Zegunis V, Ankin ML, Bertolotti M, Pizà-Vallespir B, Cuadripani S, Contini MP, Nizzardo A. Randomized clinical trial of dextropropofen/tramadol 25 mg/75 mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia*. 2016 Feb;116(2):269-76. Doi: 10.1093/bja/aev457. PMID: 26787797
137. Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, Yc M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019 Mar; 111:443-451. Doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.085.
138. Casale R, Atzeni F, Bazzichi L, Beretta G, Costantini E, Sacerdote P, Tassorelli C. Pain in Women: A Perspective Review on a Relevant Clinical Issue that Deserves Prioritization. *Pain and Therapy*. 2021 Jun;10(1):287-314. Doi: 10.1007/s40122-021-00244-1
139. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *British Journal of Anaesthesia*. 2013 Jul;111(1):52-8. Doi: 10.1093/bja/aet127
140. Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Andrew Moore R. Pain and analgesic response after third molar extraction and other postsurgical pain. *Pain*. 2004 Jan;107(1-2):86-90. Doi: 10.1016/j.pain.2003.09.021.
141. Memtsoudis SG, Poeran J, Zubizarreta N, Cozowicz C, Mörwald EE, Mariano ER, Mazumdar M. Association of Multimodal Pain Management Strategies with Perioperative Outcomes and Resource Utilization: A Population-based Study. *Anesthesiology*. 2018 May;128(5):891-902. Doi: 10.1097/ALN.0000000000002132.
142. Singla N, Pong A, Newman K; MD-10 Study Group. Combination oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg for the treatment of pain after abdominal or pelvic surgery in women: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group study. *Clinical Therapeutics*. 2005 Jan;27(1):45-57. Doi: 10.1016/j.clinthera.2005.01.010.
143. Langford R, Morte A, Sust M, Cebrecos J, Vaqué A, Ortiz E, Fettiplace J, Adeyemi S, Raba G, But-Husaim L, Gascón N, Plata-Salamán C. Efficacy and safety of co-crystal of tramadol-celecoxib (CTC) in acute moderate-to-severe pain after abdominal

- hysterectomy: A randomized, double-blind, phase 3 trial (STARDOM2). *European Journal of Pain*. 2022 Nov;26(10):2083-2096. Doi: 10.1002/ejp.2021.
144. Oldfield V, Perry CM. Oxycodone/Ibuprofen combination tablet: a review of its use in the management of acute pain. *Drugs*. 2005;65(16):2337-54. Doi: 10.2165/00003495-200565160-00011
145. Rodríguez MJ, Arbós RM, Amaro SR. Dexketoprofen trometamol: clinical evidence supporting its role as a painkiller. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2008 Nov;8(11):1625-40. Doi: 10.1586/14737175.8.11.1625
146. Abad Gurumeta A, Bergese SD, Zuleta-Alarcón A, Fiorda-Díaz J, Martínez Ruiz A, Casans Francés R, et al. Ibuprofeno intravenoso y combinaciones farmacológicas. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2016; 23: 31-34

Anexos

Anexo I: Diseño del cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe)



FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII

Nº EudraCT: 2018-001412-30

Ensayo clínico, piloto, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la eficacia comparada de ibuprofeno combinado con diferentes dosis de tramadol y tramadol 100 mg por vía intravenosa en pacientes con dolor moderado a intenso tras cirugía dental

DISEÑO DEL CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS ELECTRÓNICO (CRDe)

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FII	Código de identificación de paciente _ _ - _ _ _ _ _	Página 4 de 52
--	--	-----------------------

Formulario de Entrada de Datos	Selección Visita 0	Cirugía Visita 1 Día 0	Alteorización Visita 1 Día 0	Tratamiento Visita 1 Día 0	Visita final Visita 2	Anexos	Evaluación final	Cierre del estudio
Fecha de la visita	☐	☐	☐	☐	☐			
Obtención del Consentimiento Informado	☐							
Datos demográficos	☐							
Historia médica, quirúrgica y dental (Visita 0)	☐							
Medicación previa	☐							
Constantes vitales y exploración física general	☐	☐						
Evaluación dental (Visita 0)	☐							
Peso y altura	☐							
Test de embarazo en orina	☐	☐						
Análisis basal	☐							
Criterios de elegibilidad Selección	☐							
Historia médica y dental (Visita 1)		☐						
Evaluación dental (Visita 1)		☐						
Comprobación cirugía		☐						
Criterios de elegibilidad Cirugía		☐						
Intensidad del dolor (tras extracción dental)			☐					
Criterios de elegibilidad Alteorización			☐					
Alteorización			☐					
Código de alteorización			☐					
Tratamiento del estudio				☐				
Intensidad del dolor basal				☐				
Intensidad y alivio del dolor tras la finalización de la infusión de la medicación del estudio				☐				
Medicación de rescate				☐				
Via a domicilio				☐				
Historia médica y dental (Visita final)					☐			
Constantes vitales y exploración física general (Visita final)					☐			
Análisis de seguridad					☐			
Medicación previa / Medicación concomitante						☐		
Acontecimientos Adversos						☐		
Evaluación final							☐	
Cierre del estudio								☐

VISITA 0 (VISITA DE SELECCIÓN)

Fecha de la visita

Página 1 de 10

Código paciente

¿El paciente ha realizado la visita?

- ☐ Sí
☐ No, recuerde registrar el motivo en el formulario 'Evaluación final'

Fecha de la visita

Obtención del Consentimiento Informado

Página 4 de 10

¿El paciente ha firmado el consentimiento informado?

- ☐ Sí ☐ No

Fecha de la firma

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ _ - _ _ - _ _	Página 5 de 52
--	--	-----------------------

Datos demográficos

Año de nacimiento

Sexo

☐ Hombre ☐ Mujer

Raza

☐ Caucásica
☐ Negra
☐ Asiática
☐ Otra

Historia médica, quirúrgica y dental (Visita 0)

¿El paciente tiene algún antecedente médico, quirúrgico o dental relevante?

☐ Sí ☐ No

Tipo

☐ Médico ☐ Quirúrgico
☐ Dental

Descripción de la condición relevante

Día de inicio

☐ Desconocido ☐ 1 ☐ 2
☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6
☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
☐ 11 ☐ 12 ☐ 13 ☐ 14
☐ 15 ☐ 16 ☐ 17 ☐ 18
☐ 19 ☐ 20 ☐ 21 ☐ 22
☐ 23 ☐ 24 ☐ 25 ☐ 26
☐ 27 ☐ 28 ☐ 29 ☐ 30
☐ 31

Mes de inicio

☐ Desconocido ☐ Enero
☐ Febrero ☐ Marzo ☐ Abril
☐ Mayo ☐ Junio ☐ Julio
☐ Agosto ☐ Septiembre
☐ Octubre ☐ Noviembre
☐ Diciembre

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente I-I-I-I-I-I	Página 6 de 52
---	--	----------------

Año de inicio	☐ Desconocido ☐ 2019 ☐ 2018 ☐ 2017 ☐ 2016 ☐ 2015 ☐ 2014 ☐ 2013 ☐ 2012 ☐ 2011 ☐ 2010 ☐ 2009 ☐ 2008 ☐ 2007 ☐ 2006 ☐ 2005 ☐ 2004 ☐ 2003 ☐ 2002 ☐ 2001 ☐ 2000 ☐ 1999 ☐ 1998 ☐ 1997 ☐ 1996 ☐ 1995 ☐ 1994 ☐ 1993 ☐ 1992 ☐ 1991 ☐ 1990 ☐ 1989 ☐ 1988 ☐ 1987 ☐ 1986 ☐ 1985 ☐ 1984 ☐ 1983 ☐ 1982 ☐ 1981 ☐ 1980 ☐ 1979 ☐ 1978 ☐ 1977 ☐ 1976 ☐ 1975 ☐ 1974 ☐ 1973 ☐ 1972 ☐ 1971 ☐ 1970 ☐ Anterior
----------------------	---

¿El paciente mantiene la condición en el momento de la firma del consentimiento informado?	☐ Sí ☐ No
---	---

Día de fin	☐ Desconocido ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ 12 ☐ 13 ☐ 14 ☐ 15 ☐ 16 ☐ 17 ☐ 18 ☐ 19 ☐ 20 ☐ 21 ☐ 22 ☐ 23 ☐ 24 ☐ 25 ☐ 26 ☐ 27 ☐ 28 ☐ 29 ☐ 30 ☐ 31
-------------------	---

Mes de fin	☐ Desconocido ☐ Enero ☐ Febrero ☐ Marzo ☐ Abril ☐ Mayo ☐ Junio ☐ Julio ☐ Agosto ☐ Septiembre ☐ Octubre ☐ Noviembre ☐ Diciembre
-------------------	---

Año de fin	☐ Desconocido ☐ 2019 ☐ 2018 ☐ 2017 ☐ 2016 ☐ 2015 ☐ 2014 ☐ 2013 ☐ 2012 ☐ 2011 ☐ 2010 ☐ 2009 ☐ 2008 ☐ 2007 ☐ 2006 ☐ 2005 ☐ 2004 ☐ 2003 ☐ 2002 ☐ 2001 ☐ 2000 ☐ 1999 ☐ 1998 ☐ 1997 ☐ 1996 ☐ 1995 ☐ 1994 ☐ 1993 ☐ 1992 ☐ 1991 ☐ 1990 ☐ 1989 ☐ 1988 ☐ 1987 ☐ 1986 ☐ 1985 ☐ 1984 ☐ 1983 ☐ 1982 ☐ 1981 ☐ 1980 ☐ 1979 ☐ 1978 ☐ 1977 ☐ 1976 ☐ 1975 ☐ 1974 ☐ 1973 ☐ 1972 ☐ 1971 ☐ 1970 ☐ Anterior
-------------------	---

Crear nuevo +

Medicación previa

¿El paciente toma o ha tomado alguna medicación relevante para el estudio?	☐ Sí. Complete el formulario de 'Medicación previa / Medicación concomitante'. ☐ No
---	--

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ - _ _ _ _	Página 7 de 52
--	--	----------------

Constantes vitales y exploración física general

Temperatura corporal (°C)	_____ (°C)
Presión sanguínea TAS (mmHg):	_____ (mmHg)
Presión sanguínea TAD (mmHg):	_____ (mmHg)
Frecuencia cardíaca (lpm)	_____ (lpm)
¿Hay algún hallazgo clínicamente significativo durante la exploración física?	☐ Sí, el paciente deber ser retirado del ensayo, complete el formulario 'Evaluación final'. ☐ No

Evaluación dental (Visita 0)

Número de terceros molares: (En caso de menos de 2, el paciente no puede ser incluido en el estudio)	_____
Al menos uno de ellos es inferior	☐ Si ☐ No (En caso negativo el paciente no puede ser incluido en el estudio)
Al menos uno de ellos impactado que requiera eliminación de hueso	☐ Si ☐ No (En caso negativo el paciente no puede ser incluido en el estudio)

Peso y altura

Peso corporal (kg)	_____
Altura (m)	_____

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ - _ _ _	Página 8 de 52
--	---	-----------------------

Test de embarazo en orina

Test de embarazo en Orina	☐ Negativo ☐ Positivo ☐ No aplica (Un resultado positivo implica retirar a la paciente del estudio)
Fecha del test de embarazo	_____
Comentario	_____

Analítica Basal

¿Se le ha realizado al paciente la analítica?	☐ Sí ☐ No (Indique el motivo debajo)
Motivo	_____ (Motivo de NO haber realizado la analítica)
Fecha de extracción	_____
Hemograma	
Recuento de leucocitos	_____ ($10^3/\mu\text{l}$)
¿Valor de LEUCOCITOS clínicamente significativo?	☐ Sí ☐ No
Recuento de hematíes	_____ ($10^3/\mu\text{l}$)
Recuento de hematíes	_____ ($10^3/\mu\text{l}$)
¿Valor de HEMATÍES clínicamente significativo?	☐ Sí ☐ No
¿Valor de HEMATÍES clínicamente significativo?	☐ Sí ☐ No

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ _ - _ _ _ _ _	Página 9 de 52
--	--	-----------------------

Hemoglobina	_____
	(g/dl)
Hemoglobina	_____
	(g/dl)
¿Valor de HEMOGLOBINA clínicamente significativo?	☐ Si ☐ No
¿Valor de HEMOGLOBINA clínicamente significativo?	☐ Si ☐ No
Hematocrito	_____
	(%)
Hematocrito	_____
	(%)
¿Valor de HEMATOCRITO clínicamente significativo?	☐ Si ☐ No
¿Valor de HEMATOCRITO clínicamente significativo?	☐ Si ☐ No
Recuento de plaquetas	_____
	($10^3/\mu\text{l}$)
¿Valor de PLAQUETAS clínicamente significativo?	☐ Si ☐ No
¿Valor de PLAQUETAS clínicamente significativo?	☐ Si ☐ No
Fórmula leucocitaria	
Linfocitos	_____
	(%)
¿Valor de LINFOCITOS clínicamente significativo?	☐ Si ☐ No
Monocitos	_____
	(%)
¿Valor de MONOCITOS clínicamente significativo?	☐ Si ☐ No
	(%)
Segmentados	_____
	(%)
¿Valor de SEGMENTADOS clínicamente significativo?	_____
Eosinófilos	_____
	(%)
¿Valor de Eosinófilos clínicamente significativo?	☐ Si ☐ No
Basófilos	_____
¿Valor de BASÓFILOS clínicamente significativo?	☐ Si ☐ No

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ - _ _ _	Página 10 de 52
--	---	------------------------

COAGULACIÓN

Tiempo de protrombina

(sg)

¿Valor de TIEMPO DE PROTROMBINA clínicamente significativo?

☐ Si ☐ No**Bioquímica**

Glucosa

(mg/dl)

¿Valor de GLUCOSA clínicamente significativo?

☐ Si ☐ No

Urea

(mg/dl)

¿Valor de UREA clínicamente significativo?

☐ Si ☐ No

Creatinina

(mg/dl)

Creatinina

(mg/dl)

¿Valor de CREATININA clínicamente significativo?

☐ Si ☐ No

¿Valor de CREATININA clínicamente significativo?

☐ Si ☐ No

Bilirrubina total

(mg/dl)

¿Valor de BILIRRUBINA TOTAL clínicamente significativo?

☐ Si ☐ No

Proteínas totales

(g/dl)

¿Valor de PROTEINAS TOTALES clínicamente significativo?

☐ Si ☐ No

Calcio

(mg/dl)

¿Valor de CALCIO clínicamente significativo?

☐ Si ☐ No

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ _ - _ _ - _ _	Página 11 de 52
--	--	------------------------

ENZIMAS

ASAT (GOT)

(U/l)

¿Valor de ASAT (GOT) clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

ALAT (GPT)

(U/l)

¿Valor de ALAT (GPT) clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

Fosfatasa alcalina

(U/l)

¿Valor de FOSFATASA ALCALINA clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

Gamma-GT

(U/l)

Gamma-GT

(U/l)

¿Valor de Gamma-GT clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

¿Valor de Gamma-GT clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No**IONES**

Sodio

(mEq/l)

¿Valor de SODIO clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

Potasio

(mEq/l)

¿Valor de POTASIO clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

Parámetro 3

Valor parámetro 3

Unidades parámetro 3

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ _ - _ _ - _ _	Página 12 de 52
--	--	------------------------

Repetición de analítica

¿Alguno de los parámetros anteriores han requerido una repetición de analítica?

☐ SI ☐ No

Fecha de analítica

Parámetro 1

Valor parámetro 1

Unidades parámetro 1

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ SI ☐ No

Parámetro 2

Valor parámetro 2

Unidades parámetro 2

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ SI ☐ No

Parámetro 3

Valor parámetro 3

Unidades parámetro 3

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ SI ☐ No

Parámetro 4

Valor parámetro 4

Unidades parámetro 4

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ SI ☐ No

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ - _ _ _ _	Página 13 de 52
--	--	-----------------

Parámetro 5

Valor parámetro 5

Unidades parámetro 5

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

Parámetro 6

Valor parámetro 6

Unidades parámetro 6

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

Parámetro 7

Valor parámetro 7

Unidades parámetro 7

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

Parámetro 8

Valor parámetro 8

Unidades parámetro 8

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

Parámetro 9

Valor parámetro 9

 FMLD-FEBETRAPI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ _ - _ _ _ _ _	Página 14 de 52
--	--	------------------------

Unidades parámetro 9

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

Parámetro 10

Valor parámetro 10

Unidades parámetro 10

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

Criterios de elegibilidad: Selección

Page 49 of 50

Criterios de inclusión deben ser contestados como SI para que el paciente sea incluido en el ensayo

Pacientes que otorguen su consentimiento informado por escrito y dispuestos a cumplir con todas las visitas y los procedimientos programados que requiere el protocolo.

☐ Sí ☐ No

Edad $\geq$ 18 años.

☐ Sí ☐ No

Con peso corporal superior a 50 kg e inferior a 110 kg.

☐ Sí ☐ No

Que tengan un historial médico y exploración física sin anomalías clínicamente relevantes en función del estudio y a criterio del investigador.

☐ Sí ☐ No

Programados para la extracción quirúrgica ambulatoria, bajo anestesia local, de al menos dos terceros molares, al menos uno de ellos inferior, y al menos uno de ellos impactados que requiere eliminación de hueso.

☐ Sí ☐ No

Que acepten no tomar analgésicos a excepción de los que el protocolo define como medicación de rescate durante el periodo de tratamiento, hasta pasadas 7 horas tras la administración de la medicación del estudio.

☐ Sí ☐ No

 FMLD-FEBETRAPILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente I-I-I-I-I-I	Página 15 de 52
---	--	------------------------

Criterios de exclusión: deben ser contestados como NO para que el paciente sea incluido en el ensayo

Antecedentes de alergia o hipersensibilidad a la medicación del estudio, la medicación de rescate o a cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE), a los opiáceos o al ácido acetilsalicílico, o a alguno de sus excipientes.	☐ Sí ☐ No
Antecedentes de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.	☐ Sí ☐ No
Antecedentes de úlcera péptica, trastornos gastrointestinales por AINE, hemorragia gastrointestinal u otras hemorragias activas.	☐ Sí ☐ No
Antecedentes de insuficiencia renal, hepática o cardíaca de moderada a grave.	☐ Sí ☐ No
Antecedentes diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación.	☐ Sí ☐ No
Epilepsia.	☐ Sí ☐ No
Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.	☐ Sí ☐ No
Antecedentes de dependencia de drogas de abuso o alcohol.	☐ Sí ☐ No
Antecedentes de cualquier enfermedad o trastorno que, a criterio del investigador, pudiera constituir un riesgo para el paciente o alterar los resultados del estudio (p.ej. pacientes con dolor agudo de cualquier otro origen o localización en el momento de la cirugía).	☐ Sí ☐ No
Pacientes incapaces de abstenerse de consumir alcohol, psicofármacos o sedantes (p.ej. benzodiazepinas) u otros medicamentos que no deben administrarse debido al riesgo de interacciones durante 48 horas antes del inicio de la cirugía y durante las 12 horas siguientes a la administración de la medicación del estudio.	☐ Sí ☐ No
Que hayan recibido un fármaco experimental o usado un dispositivo médico experimental en el plazo de los 30 días previos a la selección.	☐ Sí ☐ No
Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.	☐ Sí ☐ No
Que no puedan cumplir con los requisitos del estudio o que en opinión del investigador no deben participar.	☐ Sí ☐ No

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ _ _ _ _ _	Página 16 de 52
--	--	------------------------

VISITA 1 (DÍA 0) - CIRUGÍA

Fecha de la visita

Página 16 de 52

Código paciente

¿El paciente ha realizado la visita?

- ☐ Sí
☐ No, recuerde registrar el motivo en el formulario 'Evaluación final'

Fecha de la visita

Constantes vitales y exploración física general

Página 16 de 52

Temperatura corporal (°C)

(°C)

Presión sanguínea TAS (mmHg):

(mmHg)

Presión sanguínea TAD (mmHg):

(mmHg)

Frecuencia cardíaca (lpm)

(lpm)

¿Hay algún hallazgo clínicamente significativo durante la exploración física?

- ☐ Sí, el paciente debe ser retirado del ensayo, complete el formulario 'Evaluación final'.
☐ No

Test de embarazo en orina

Página 16 de 52

Test de embarazo en Orina

- ☐ Negativo ☐ Positivo
☐ No aplica
 (Un resultado positivo implica retirar a la paciente del estudio)

Fecha del test de embarazo

Comentario

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ _ - _ _ _ _ _	Página 17 de 52
--	--	------------------------

Historia médica y dental (Visita 1)

¿Ha tenido el paciente cualquier cambio relevante en el estado de salud desde la visita anterior?

- ☐ Sí por favor complete el formulario 'historia médica' (Visita 0)
☐ No

¿Ha tenido el paciente algún cambio en la medicación previa desde la visita anterior?

- ☐ Sí, por favor complete el formulario 'medicación previa' (Anexo)
☐ No

Evaluación dental (Visita 1)

¿Hubo algún cambio significativo en la evaluación dental en relación con la visita anterior?

- ☐ Sí. Por favor, documente el cambio de la condición dental nueva en el formulario 'Historia clínica, quirúrgica y dental' (Visita 0)
☐ No.

Comprobación cirugía

Fecha de la cirugía

Hora de inicio de la cirugía

Hora de fin de la cirugía

Criterios de elegibilidad: Cirugía

Criterios de inclusión deben ser contestados como SI para que el paciente sea incluido en el ensayo

¿El paciente cumple con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión anteriores?

- ☐ Sí ☐ No

Tiene un historial médico y exploración física sin anomalías clínicamente relevantes en función del estudio (a criterio del investigador).

- ☐ Sí ☐ No

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ _ - _ _ - _ _	Página 18 de 52
--	--	------------------------

Criterios de exclusión: deben ser contestados como NO para que el paciente sea incluido en el ensayo

Antecedentes de cualquier enfermedad o trastorno que, a criterio del investigador, pudiera constituir un riesgo para el paciente o alterar los resultados del estudio (p.ej. pacientes con dolor agudo de cualquier otro origen o localización en el momento de la cirugía).

☐ Si ☐ No

Que hayan tenido complicaciones durante la cirugía, con duración de la misma superior a 1 hora y que hayan requerido reanestesia (después de alcanzado el nivel de anestesia adecuado).

☐ Si ☐ No

Que hayan consumido analgésicos (incluyendo los de prescripción y los de venta sin receta) durante las 48 horas previas a la cirugía, o en los 5 días previos en el caso de consumo de inhibidores de la COX-2

☐ Si ☐ No

Pacientes incapaces de abstenerse de consumir alcohol, psicofármacos o sedantes (p.ej. benzodiacepinas) u otros medicamentos que no deben administrarse debido al riesgo de interacciones durante 48 horas antes del inicio de la cirugía y durante las 12 horas siguientes a la administración de la medicación del estudio.

☐ Si ☐ No

Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia

☐ Si ☐ No

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ _ - _ _ _ _ _	Página 19 de 52
--	--	------------------------

VISITA 1 (DÍA 0) - ALEATORIZACIÓN

Fecha de la visita

Forma 19-01-2018

 Código paciente

¿El paciente ha realizado la visita?

- ☐ Sí
☐ No, recuerde registrar el motivo en el formulario 'Evaluación final'

 Fecha de la visita

Intensidad del dolor (tras extracción dental)

Forma 19-01-2018

15 MINUTOS

¿Realizado?

- ☐ Sí ☐ No

 Motivo

 Hora (después de 15 minutos)

 Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

30 MINUTOS

¿Realizado?

- ☐ Sí ☐ No

 Motivo

 Hora (después de 30 minutos)

 Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

45 MINUTOS

¿Realizado?

- ☐ Sí ☐ No

 Motivo

 Hora (después de 45 minutos)

 Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ _ - _ _ _ _ _	Página 20 de 52
--	--	------------------------

1 HORA¿Realizado? ☐ Sí ☐ No

Motivo _____

Hora (después de 1 hora) _____

Escala de dolor (mm) _____

(escala de dolor (EVA)) _____

1 HORA 15 MINUTOS¿Realizado? ☐ Sí ☐ No

Motivo _____

Hora (después de 1 hora 15 minutos) _____

Escala de dolor (mm) _____

(escala de dolor (EVA)) _____

1 HORA 30 MINUTOS¿Realizado? ☐ Sí ☐ No

Motivo _____

Hora (después de 1 hora 30 minutos) _____

Escala de dolor (mm) _____

(escala de dolor (EVA)) _____

1 HORA 45 MINUTOS¿Realizado? ☐ Sí ☐ No

Motivo _____

Hora (después de 1 hora 45 minutos) _____

Escala de dolor (mm) _____

(escala de dolor (EVA)) _____

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ - _ _ _	Página 21 de 52
---	--	-----------------

2 HORAS

¿Realizado?

☐ Sí ☐ No

Motivo

Hora (después de 2 horas)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

2 HORAS 15 MINUTOS

¿Realizado?

☐ Sí ☐ No

Motivo

Hora (después de 2 horas 15 minutos)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

2 HORAS 30 MINUTOS

¿Realizado?

☐ Sí ☐ No

Motivo

Hora (después de 2 horas 30 minutos)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

2 HORAS 45 MINUTOS

¿Realizado?

☐ Sí ☐ No

Motivo

Hora (después de 2 horas 45 minutos)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ _ - _ _ _ _ _	Página 22 de 52
--	--	------------------------

3 HORAS

¿Realizado?

☐ Sí ☐ No

Motivo

Hora (después de 3 horas)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

3 HORAS 15 MINUTOS

¿Realizado?

☐ Sí ☐ No

Motivo

Hora (después de 3 horas 15 minutos)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

3 HORA 30 MINUTOS

¿Realizado?

☐ Sí ☐ No

Motivo

Hora (después de 3 horas 30 minutos)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

3 HORAS 45 MINUTOS

¿Realizado?

☐ Sí ☐ No

Motivo

Hora (después de 3 horas 45 minutos)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ _ _ _ _ _ _	Página 23 de 52
--	--	-----------------

4 HORAS

¿Realizado? ☐ Sí ☐ No

Motivo

Hora (después de 4 horas)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

EVALUACIONES ADICIONALES

Evaluación adicional 1 ☐ Sí ☐ No

Hora

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

Evaluación adicional 2 ☐ Sí ☐ No

Hora

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

Criterios de elegibilidad: Aleatorización

Criterios de inclusión deben ser contestados como SI para que el paciente sea incluido en el ensayo

¿El paciente cumple con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión anteriores? ☐ Sí ☐ No

Con dolor moderado-intenso (EVA 0-100 $\geq$ 55 mm) durante las primeras 4 horas tras finalizar la cirugía. ☐ Sí ☐ No

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ - _ _ _	Página 24 de 52
---	--	-----------------

Aleatorización

Page 24 of 52

Fecha de aleatorización

Momento Aleatorización

Tratamiento a dispensar

- ☐ Ibuprofeno (arginato)/tramadol HCl 400/37.5 mg
☐ Ibuprofeno (arginato)/tramadol HCl 400/75 mg
☐ Adolonta ® 100 mg
☐ Placebo (Suero fisiológico 100 ml)

Número de kit

Código de aleatorización

Page 25 of 52

Código de aleatorización

VISITA 1 (DÍA 0) - TRATAMIENTO

Fecha de la visita

Page 26 of 52

Código paciente

¿El paciente ha realizado la visita?

- ☐ Si
☐ No, recuerde registrar el motivo en el formulario 'Evaluación final'

Fecha de la visita

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ _ - _ _ _ _ _	Página 25 de 52
---	---	-----------------

Tratamiento del estudio

Page 12 of 10

¿Ha completado el paciente el tratamiento del estudio?

☐ Sí
☐ No

Hora de inicio del tratamiento del estudio

Hora de fin de tratamiento del estudio

En caso de no haber completado el tratamiento, anotar las causas

☐ Decisión del investigador
☐ Retirada del consentimiento informado
☐ Acontecimiento adverso
☐ Otros motivos (indicar debajo)

Otros:

Intensidad del dolor basal

Page 13 of 10

TIEMPO BASAL (previo al inicio de la infusión intravenosa)

¿Realizado?

☐ Sí ☐ No

Motivo

Hora del tiempo basal

Escala de dolor (mm)

_____ (escala de dolor (EVA))

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ - - _ _	Página 26 de 52
---	---	-----------------

Intensidad y alivio del dolor tras la finalización de la infusión de la medicación del estudio

15 MINUTOS (tras el fin de la infusión intravenosa)

¿Realizado? ☐ Sí ☐ No

Motivo

Hora (después de 15 minutos)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

Escala de alivio (mm)

(escala de alivio(EVA))

30 MINUTOS

¿Realizado? ☐ Sí ☐ No

Motivo

Hora (después de 30 minutos)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

Escala de alivio (mm)

(escala de alivio(EVA))

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ _ - _ _ _ _ _	Página 27 de 52
--	--	------------------------

45 MINUTOS¿Realizado? ☐ Sí ☐ No

Motivo _____

Hora (después de 45 minutos) _____

Escala de dolor (mm) _____

(escala de dolor (EVA))

Escala de alivio (mm) _____

(escala de alivio(EVA))

1 HORA¿Realizado? ☐ Sí ☐ No

Motivo _____

Hora (después de 1 hora) _____

Escala de dolor (mm) _____

(escala de dolor (EVA))

Escala de alivio (mm) _____

(escala de alivio(EVA))

1 HORA 15 MINUTOS¿Realizado? ☐ Sí ☐ No

Hora (después de 1 hora 15 minutos) _____

Motivo _____

Escala de dolor (mm) _____

(escala de dolor (EVA))

Escala de alivio (mm) _____

(escala de alivio(EVA))

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ _ - _ _ _ _ _	Página 28 de 52
--	--	------------------------

1 HORA 30 MINUTOS

¿Realizado?

☐ Si ☐ No

Motivo

Hora (después de 1 hora 30 minutos)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

Escala de alivio (mm)

(escala de alivio(EVA))

1 HORA 45 MINUTOS

¿Realizado?

☐ Si ☐ No

Motivo

Hora (después de 1 hora 45 minutos)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

Escala de alivio (mm)

(escala de alivio(EVA))

2 HORAS

¿Realizado?

☐ Si ☐ No

Motivo

Hora (después de 2 horas)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

Escala de alivio (mm)

(escala de alivio(EVA))

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ - _ _ _	Página 29 de 52
---	--	-----------------

2 HORAS 30 MINUTOS¿Realizado? ☐ Sí ☐ No

Motivo

Hora (después de 2 horas 30 minutos)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

Escala de alivio (mm)

(escala de alivio(EVA))

3 HORAS¿Realizado? ☐ Sí ☐ No

Motivo

Hora (después de 3 horas)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

Escala de alivio (mm)

(escala de alivio(EVA))

3 HORAS 30 MINUTOS¿Realizado? ☐ Sí ☐ No

Motivo

Hora (después de 3 horas 30 minutos)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

Escala de alivio (mm)

(escala de alivio(EVA))

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ _ - _ _ _ _ _	Página 30 de 52
--	--	------------------------

4 HORAS¿Realizado? ☐ Sí ☐ No

Motivo

Hora (después de 4 horas)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

Escala de alivio (mm)

(escala de alivio(EVA))

4 HORAS 30 MINUTOS¿Realizado? ☐ Sí ☐ No

Motivo

Hora (después de 4 horas 30 minutos)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

Escala de alivio (mm)

(escala de alivio(EVA))

5 HORAS¿Realizado? ☐ Sí ☐ No

Motivo

Hora (después de 5 horas)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

Escala de alivio (mm)

(escala de alivio(EVA))

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ - _ _ _	Página 31 de 52
---	--	-----------------

5 HORAS 30 MINUTOS¿Realizado? ☐ Sí ☐ No

Motivo

Hora (después de 5 horas)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

Escala de alivio (mm)

(escala de alivio(EVA))

6 HORAS¿Realizado? ☐ Sí ☐ No

Motivo

Hora (después de 6 horas)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

Escala de alivio (mm)

(escala de alivio(EVA))

6 HORAS 30 MINUTOS¿Realizado? ☐ Sí ☐ No

Motivo

Hora (después de 6 horas 30 minutos)

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

Escala de alivio (mm)

(escala de alivio(EVA))

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente I-I-I-I-I-I	Página 32 de 52
--	--	------------------------

7 HORAS

¿Realizado?

☐ Si ☐ No

Motivo

Escala de dolor (mm)

(escala de dolor (EVA))

Hora (después de 7 horas)

Escala de alivio (mm)

(escala de alivio(EVA))

Medicación de rescate

¿Ha requerido medicación de rescate?

☐ Si
☐ No
PRIMER RESCATE (PARACETAMOL 1gr por vía oral)

¿Ha recibido la medicación del PRIMER rescate?

☐ Si
☐ No

Hora

Evaluación final del dolor en el momento de iniciar la administración de la medicación de rescate (escala EVA)

Alivio del dolor desde el momento que inició el tratamiento de la medicación de estudio (escala EVA)

SEGUNDO RESCATE (METAMIZOL 575mg por vía oral)

¿Ha recibido la medicación del SEGUNDO rescate?

☐ Si
☐ No

Hora

Alta a domicilio

Fecha

Hora

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ _ - _ _ - _ _	Página 33 de 52
---	---	-----------------

VISITA 2 (DÍA 7 ± 2) - SEGURIDAD

Fecha de la visita

Código paciente: _____

¿El paciente ha realizado la visita?

- ☐ Sí
☐ No, recuerde registrar el motivo en el formulario 'Evaluación final'

Fecha de la visita _____

Historia médica y dental (Visita final)

¿Ha tenido el paciente cambios en la medicación concomitante respecto a la visita 1?

- ☐ Sí, por favor complete el formulario 'medicación concomitante' (Anexos)
☐ No

¿Ha presentado el paciente algún acontecimiento adverso respecto a la visita 1?

- ☐ Sí, por favor complete el formulario 'acontecimiento adverso' (Anexos)
☐ No

Constantes vitales y exploración física general (Visita final)

Temperatura corporal (°C) _____

(°C)

Presión sanguínea TAS (mmHg): _____

(mmHg)

Presión sanguínea TAD (mmHg): _____

(mmHg)

Frecuencia cardíaca (lpm) _____

(lpm)

¿Hay algún hallazgo clínicamente significativo durante la exploración física?

- ☐ Sí. Por favor, registre el hallazgo en el formulario de 'Acontecimientos adversos'.
☐ No

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente I-I-I-I-I-I	Página 34 de 52
---	---	-----------------

Analítica Seguridad

¿Se le ha realizado al paciente la analítica? ☐ Sí ☐ No (indique el motivo debajo)

Motivo

(Motivo de NO haber realizado la analítica)

Fecha de extracción

Hemograma

Recuento de leucocitos

($10^3/\mu\text{l}$)

¿Valor de LEUCOCITOS clínicamente significativo? ☐ Sí ☐ No

Recuento de hematíes

($10^3/\mu\text{l}$)

Recuento de hematíes

($10^3/\mu\text{l}$)

¿Valor de HEMATÍES clínicamente significativo? ☐ Sí ☐ No

¿Valor de HEMATÍES clínicamente significativo? ☐ Sí ☐ No

Hemoglobina

(g/dl)

Hemoglobina

(g/dl)

¿Valor de HEMOGLOBINA clínicamente significativo? ☐ Sí ☐ No

¿Valor de HEMOGLOBINA clínicamente significativo? ☐ Sí ☐ No

Hematocrito

(%)

Hematocrito

(%)

¿Valor de HEMATOCRITO clínicamente significativo? ☐ Sí ☐ No

Recuento de plaquetas

($10^3/\mu\text{l}$)

¿Valor de PLAQUETAS clínicamente significativo? ☐ Sí ☐ No

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ _ - _ _ _ _ _	Página 35 de 52
--	--	------------------------

Fórmula leucocitaria

Linfocitos

(%) _____

¿Valor de LINFOCITOS clínicamente significativo?

☐ Si ☐ No

Monocitos

(%) _____

¿Valor de MONOCITOS clínicamente significativo?

☐ Si ☐ No
(%)

Segmentados

(%) _____

¿Valor de SEGMENTADOS clínicamente significativo?

Eosinófilos

(%) _____

¿Valor de Eosinófilos clínicamente significativo?

☐ Si ☐ No

Basófilos

¿Valor de BASÓFILOS clínicamente significativo?

☐ Si ☐ No

COAGULACIÓN

Tiempo de protrombina

(sg) _____

¿Valor de TIEMPO DE PROTROMBINA clínicamente significativo?

☐ Si ☐ No

Bioquímica

Glucosa

(mg/dl) _____

¿Valor de GLUCOSA clínicamente significativo?

☐ Si ☐ No

Recuerde que tiene que documentarlo en el siguiente enlace:

[seleccin_am_1][form-link:historia_mdica_y_dental_visita_0:Enlace a Historia médica y dental (Visita 0)]

Urea

(mg/dl) _____

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente I-I-I-I-I-I	Página 36 de 52
--	--	------------------------

¿Valor de UREA clínicamente significativo? ☐ Si ☐ No

Creatinina

(mg/dl)

Creatinina

(mg/dl)

¿Valor de CREATININA clínicamente significativo? ☐ Si ☐ No

¿Valor de CREATININA clínicamente significativo? ☐ Si ☐ No

Bilirrubina total

(mg/dl)

¿Valor de BILIRRUBINA TOTAL clínicamente significativo? ☐ Si ☐ No

Proteínas totales

(g/dl)

¿Valor de PROTEINAS TOTALES clínicamente significativo? ☐ Si ☐ No

Calcio

(mg/dl)

¿Valor de CALCIO clínicamente significativo? ☐ Si ☐ No

ENZIMAS

ASAT/GOT

(U/l)

¿Valor de ASAT/GOT clínicamente significativo? ☐ Si ☐ No

ALAT/GPT

(U/l)

¿Valor de ALAT/GPT clínicamente significativo? ☐ Si ☐ No

Fosfatasa alcalina

(U/l)

¿Valor de FOSFATASA ALCALINA clínicamente significativo? ☐ Si ☐ No

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ _ - _ _ _ _ _	Página 37 de 52
--	--	------------------------

Gamma-GT

(U/l)

Gamma-GT

(U/l)

¿Valor de Gamma-GT clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

¿Valor de Gamma-GT clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No**IONES**

Sodio

(mEq/l)

¿Valor de SODIO clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

Potasio

(mEq/l)

¿Valor de POTASIO clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No**Primera repetición de analítica**

¿Alguno de los parámetros anteriores han requerido una repetición de la analítica?

☐ Sí ☐ No

Fecha de la primera analítica adicional

Parámetro 1

Valor parámetro 1

Unidades parámetro 1

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

Parámetro 2

Valor parámetro 2

Unidades parámetro 2

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ _ - _ _ _ _ _	Página 38 de 52
--	--	------------------------

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?	☐ Si ☐ No
Parámetro 3	_____
Valor parámetro 3	_____
Unidades parámetro 3	_____
¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?	☐ Si ☐ No
Parámetro 4	_____
Valor parámetro 4	_____
Unidades parámetro 4	_____
¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?	☐ Si ☐ No
Parámetro 5	_____
Valor parámetro 5	_____
Unidades parámetro 5	_____
¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?	☐ Si ☐ No
Parámetro 6	_____
Valor parámetro 6	_____
Unidades parámetro 6	_____
¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?	☐ Si ☐ No
Parámetro 7	_____

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ - _ _ _	Página 39 de 52
---	--	-----------------

Valor parámetro 7

Unidades parámetro 7

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

Parámetro 8

Valor parámetro 8

Unidades parámetro 8

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

Parámetro 9

Valor parámetro 9

Unidades parámetro 9

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

Parámetro 10

Valor parámetro 10

Unidades parámetro 10

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente I-I-I-I-I-I	Página 40 de 52
--	--	------------------------

Segunda repetición de analítica

¿Alguno de los parámetros anteriores han requerido una segunda repetición de la analítica?

☐ Sí ☐ No

Fecha de la segunda analítica adicional

Parámetro 1

Valor parámetro 1

Unidades parámetro 1

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

Parámetro 2

Valor parámetro 2

Unidades parámetro 2

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

Parámetro 3

Valor parámetro 3

Unidades parámetro 3

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

Parámetro 4

Valor parámetro 4

Unidades parámetro 4

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ - _ _ _	Página 41 de 52
---	--	-----------------

Parámetro 5

Valor parámetro 5

Unidades parámetro 5

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

Parámetro 6

Valor parámetro 6

Unidades parámetro 6

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

Parámetro 7

Valor parámetro 7

Unidades parámetro 7

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

Parámetro 8

Valor parámetro 8

Unidades parámetro 8

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ Sí ☐ No

Parámetro 9

Valor parámetro 9

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente I-I-I-I-I-I	Página 42 de 52
---	---	-----------------

Unidades parámetro 9

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ Si ☐ No

Parámetro 10

Valor parámetro 10

Unidades parámetro 10

¿El valor de este parámetro es clínicamente significativo?

☐ Si ☐ No

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ - _ - _	Página 43 de 52
---	--	-----------------

Medicación previa / Medicación concomitante

Principio activo

Presentación

Indicación

Dosis

Unidades

- ☐ Desconocido
- ☐ mg
- ☐ g
- ☐ UI
- ☐ mg/ml
- ☐ µg
- ☐ µl
- ☐ l
- ☐ %
- ☐ gts
- ☐ mEq

Frecuencia

- ☐ Desconocido
- ☐ Una dosis cuando sea necesario
- ☐ Una vez al día
- ☐ Dos veces al día
- ☐ Tres veces al día
- ☐ Cuatro veces al día
- ☐ Cinco veces al día
- ☐ Una vez a la semana
- ☐ Dos veces a la semana
- ☐ Tres veces a la semana
- ☐ Cuatro veces a la semana
- ☐ Cinco veces a la semana
- ☐ Seis veces a la semana
- ☐ Cada hora
- ☐ Cada 2 horas
- ☐ Cada tres horas
- ☐ Cada cuatro horas
- ☐ Cada cinco horas
- ☐ Cada dos días

Vía de administración

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ - _ - _	Página 44 de 52
---	--	-----------------

Hora de inicio de la medicación

☐ Desconocido

- ☐ 1
- ☐ 2
- ☐ 3
- ☐ 4
- ☐ 5
- ☐ 6
- ☐ 7
- ☐ 8
- ☐ 9
- ☐ 10
- ☐ 11
- ☐ 12
- ☐ 13
- ☐ 14
- ☐ 15
- ☐ 16
- ☐ 17
- ☐ 18
- ☐ 19
- ☐ 20
- ☐ 21
- ☐ 22
- ☐ 23
- ☐ 0

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ _ _ _ _ _ _	Página 45 de 52
---	--	-----------------

Minuto inicio medicación

☐ Desconocido

- ☐ 00
- ☐ 01
- ☐ 02
- ☐ 03
- ☐ 04
- ☐ 05
- ☐ 06
- ☐ 07
- ☐ 08
- ☐ 09
- ☐ 10
- ☐ 11
- ☐ 12
- ☐ 13
- ☐ 14
- ☐ 15
- ☐ 16
- ☐ 17
- ☐ 18
- ☐ 19
- ☐ 20
- ☐ 21
- ☐ 22
- ☐ 23
- ☐ 24
- ☐ 25
- ☐ 26
- ☐ 27
- ☐ 28
- ☐ 29
- ☐ 30
- ☐ 31
- ☐ 32
- ☐ 33
- ☐ 34
- ☐ 35
- ☐ 36
- ☐ 37
- ☐ 38
- ☐ 39
- ☐ 40
- ☐ 41
- ☐ 42
- ☐ 43
- ☐ 44
- ☐ 45
- ☐ 46
- ☐ 47
- ☐ 48
- ☐ 49
- ☐ 50
- ☐ 51
- ☐ 52
- ☐ 53
- ☐ 54
- ☐ 55
- ☐ 56
- ☐ 57
- ☐ 58
- ☐ 59

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ - _ _ _ _	Página 46 de 52
---	--	-----------------

Día de inicio de la medicación

- ☐ Desconocido
☐ 1
☐ 2
☐ 3
☐ 4
☐ 5
☐ 6
☐ 7
☐ 8
☐ 9
☐ 10
☐ 11
☐ 12
☐ 13
☐ 14
☐ 15
☐ 16
☐ 17
☐ 18
☐ 19
☐ 20
☐ 21
☐ 22
☐ 23
☐ 24
☐ 25
☐ 26
☐ 27
☐ 28
☐ 29
☐ 30
☐ 31

Mes de inicio de la medicación

- ☐ Desconocido
☐ Enero
☐ Febrero
☐ Marzo
☐ Abril
☐ Mayo
☐ Junio
☐ Julio
☐ Agosto
☐ Septiembre
☐ Octubre
☐ Noviembre
☐ Diciembre

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ - _ _ _ _	Página 47 de 52
---	--	-----------------

Año de inicio de la medicación

☐ Desconocido☐ 2019☐ 2018☐ 2017☐ 2016☐ 2015☐ 2014☐ 2013☐ 2012☐ 2011☐ 2010☐ 2009☐ 2008☐ 2007☐ 2006☐ 2005☐ 2004☐ 2003☐ 2002☐ 2001☐ 2000☐ 1999☐ 1998☐ 1997☐ 1996☐ 1995☐ 1994☐ 1993☐ 1992☐ 1991☐ 1990☐ 1989☐ 1988☐ 1987☐ 1986☐ 1985☐ 1984☐ 1983☐ 1982☐ 1981☐ 1980☐ 1979☐ 1978☐ 1977☐ 1976☐ 1975☐ 1974☐ 1973☐ 1972☐ 1971☐ 1970☐ Anterior

Continúa con la medicación

☐ Sí☐ No

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FII	Código de identificación de paciente _ - _ _ _	Página 48 de 52
--	--	-----------------

Hora de fin de la medicación

- ☐ Desconocido
☐ 1
☐ 2
☐ 3
☐ 4
☐ 5
☐ 6
☐ 7
☐ 8
☐ 9
☐ 10
☐ 11
☐ 12
☐ 13
☐ 14
☐ 15
☐ 16
☐ 17
☐ 18
☐ 19
☐ 20
☐ 21
☐ 22
☐ 23
☐ 0

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ - _ _ _	Página 49 de 52
---	--	-----------------

Minuto de fin

☐ Desconocido

- ☐ 00
- ☐ 01
- ☐ 02
- ☐ 03
- ☐ 04
- ☐ 05
- ☐ 06
- ☐ 07
- ☐ 08
- ☐ 09
- ☐ 10
- ☐ 11
- ☐ 12
- ☐ 13
- ☐ 14
- ☐ 15
- ☐ 16
- ☐ 17
- ☐ 18
- ☐ 19
- ☐ 20
- ☐ 21
- ☐ 22
- ☐ 23
- ☐ 24
- ☐ 25
- ☐ 26
- ☐ 27
- ☐ 28
- ☐ 29
- ☐ 30
- ☐ 31
- ☐ 32
- ☐ 33
- ☐ 34
- ☐ 35
- ☐ 36
- ☐ 37
- ☐ 38
- ☐ 39
- ☐ 40
- ☐ 41
- ☐ 42
- ☐ 43
- ☐ 44
- ☐ 45
- ☐ 46
- ☐ 47
- ☐ 48
- ☐ 49
- ☐ 50
- ☐ 51
- ☐ 52
- ☐ 53
- ☐ 54
- ☐ 55
- ☐ 56
- ☐ 57
- ☐ 58
- ☐ 59

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ - _ _ _	Página 50 de 52
---	--	-----------------

Día de fin de la medicación

- ☐ Desconocido
☐ 1
☐ 2
☐ 3
☐ 4
☐ 5
☐ 6
☐ 7
☐ 8
☐ 9
☐ 10
☐ 11
☐ 12
☐ 13
☐ 14
☐ 15
☐ 16
☐ 17
☐ 18
☐ 19
☐ 20
☐ 21
☐ 22
☐ 23
☐ 24
☐ 25
☐ 26
☐ 27
☐ 28
☐ 29
☐ 30
☐ 31

Mes de fin de la medicación

- ☐ Desconocido
☐ Enero
☐ Febrero
☐ Marzo
☐ Abril
☐ Mayo
☐ Junio
☐ Julio
☐ Agosto
☐ Septiembre
☐ Octubre
☐ Noviembre
☐ Diciembre

Año de fin de la medicación

- ☐ Desconocido
☐ 2019
☐ 2018

Crear nuevo fármaco +

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ _ - _ _ _ _ _	Página 51 de 52
---	---	-----------------

Acontecimientos Adversos

ACONTECIMIENTO ADVERSO

Acontecimiento Adverso

Hora de inicio del AA

(HH:MM)

Fecha de inicio del

¿Continúa el AA?

☐ Si ☐ No

Hora de fin del AA

(HH:MM)

Fecha fin del AA

Desenlace

- ☐ Recuperado total
- ☐ Recuperado con secuelas
- ☐ No recuperado
- ☐ En recuperación
- ☐ Muerte
- ☐ Desconocido

Intensidad

- ☐ Leve ☐ Moderado
- ☐ Severa

Gravedad

- ☐ Si ☐ No

Criterios de gravedad

- ☐ Provoca la muerte
- ☐ Amenaza la vida del sujeto de manera inminente
- ☐ Requiere hospitalización o prolonga una hospitalización existente
- ☐ Provoca invalidez o incapacidad permanente o importante
- ☐ Da lugar a una anomalía o malformación congénita
- ☐ Sospecha de reacción adversa importante desde el punto de vista médico (aunque no cumpla los criterios anteriores)

Relacionado con la medicación

- ☐ Definitivo
- ☐ Probable
- ☐ Posible
- ☐ Improbable
- ☐ No relacionado

 FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII	Código de identificación de paciente _ - _ _ _	Página 52 de 52
--	---	------------------------

Acción tomada

- ☐ Ninguna
☐ Tratamiento específico. Por favor complete la medicación en el formulario de medicación concomitante
☐ Hospitalización
☐ Retirada del estudio. Por favor complete el formulario de "Evaluación final"
☐ Otras

Especifique

[Crear nuevo fármaco +](#)

Evaluación final

El paciente [record-name] ha completado el estudio?

☐ SI ☐ No

Fecha de la última visita

En caso de no haber completado el estudio, anotar las causas de abandono o retirada

- ☐ Fallo de screening
☐ Pérdida de seguimiento
☐ Decisión del investigador
☐ Retirada del consentimiento informado
☐ Acontecimiento adverso
☐ Notificación de embarazo
☐ Otros motivos (indicar debajo)

En caso de no haber completado el estudio, anotar las causas de abandono o retirada

- ☐ Fallo de screening
☐ Pérdida de seguimiento
☐ Decisión del investigador
☐ Retirada del consentimiento informado
☐ Acontecimiento adverso
☐ Otros motivos (indicar debajo)

Otros

Cierre del estudio

El investigador principal del centro [user-dag-label] certifica que ha examinado cada página de este eCRD y que la información contenida es una reproducción completa y veraz de los datos del sujeto [record-name], que el estudio se ha realizado de acuerdo con el protocolo, y que antes de empezar el estudio se consiguió el consentimiento informado de cada uno de los voluntarios por escrito.

Fecha

Nombre del investigador principal

Anexo II: Dictamen del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos



Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

Dictamen Favorable Protocolo
EECC con Medicamento

C.P. FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII - N.E. 2018-001412-30
C.I. 18/243-R_M

04 de julio de 2018

Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dra. Mar García Arenillas, Presidenta del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la siguiente propuesta de ensayo clínico

Título: "ENSAYO CLÍNICO, PILOTO, DOBLE CIEGO, ALEATORIZADO, CONTROLADO CON PLACEBO PARA EVALUAR LA EFICACIA COMPARADA DE IBUPROFENO COMBINADO CON DIFERENTES DOSIS DE TRAMADOL Y TRAMADOL 100 MG POR VÍA INTRAVENOSA EN PACIENTES CON DOLOR MODERADO A INTENSO TRAS CIRUGÍA DENTAL."

Código Promotor: FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII **Nº EUDRACT:** 2018-001412-30

Código Interno: 18/243-R_M

Promotor: Laboratorios Farmalíder S.A.

Versión Protocolo Evaluada: Versión: 2.0 - 03/07/2018

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada: GENERAL / Versión 2.0, 19 Junio 2018

Que este Comité ha realizado la evaluación de la parte I de la solicitud de autorización del ensayo, ha valorado las respuestas del promotor a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera) y ha transmitido a la Agencia Española de medicamentos su opinión sobre la parte I.

Que este Comité ha realizado la evaluación de la parte II de la solicitud de autorización del ensayo, de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 1090/2015 y en el art 7 del reglamento (UE) 536/2014 y considera que:

- El procedimiento para obtener el consentimiento informado (incluyendo las hojas de información al sujeto de ensayo y consentimientos informados mencionados en el encabezamiento), y el plan de reclutamiento de sujetos previsto son adecuados y cumplen con los requisitos para la obtención del consentimiento informado previstos en el capítulo II del Real Decreto 1090/2015.
- Las compensaciones previstas a los participantes son adecuadas, así como las previsiones de indemnización por daños y perjuicios que pueda sufrir el participante.
- El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
- El uso futuro de las muestras biológicas obtenidas durante el ensayo se adecua a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.
- Para la realización del ensayo se consideran adecuados los centros e investigadores previstos en el anexo II a este dictamen, teniendo en cuenta las declaraciones de idoneidad emitidas por el promotor y por los responsables de las instituciones correspondientes.



Hospital Clínico San Carlos

 Comunidad de Madrid**Dictamen Favorable Protocolo
EECC con Medicamento**C.P. FMLD-FEBETRADI-PILOT-43_FIII - N.E. 2018-001412-30
C.I. 18/243-R_M

04 de julio de 2018

Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos

Que este Comité decidió emitir un **DICTAMEN FAVORABLE** (acta 7.1/18).

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente – Real Decreto 1090/2015 – para que la decisión del citado CEIm sea válida.

Que el CEIm Hospital Clínico San Carlos tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm Hospital Clínico San Carlos es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico.

Lo que firmo en Madrid, a 04 de julio de 2018

Anexo III: Resolución de la Solicitud de Autorización de un Ensayo Clínico



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO
Área de Ensayos Clínicos

Referencia: MUH/CLIN/EC

ASUNTO: RESOLUCIÓN DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

DESTINATARIO: Fundación para la Investigación Biomedica del Hospital Clínico San Carlos
Prof. Martín Lagos s/n
28040 Madrid (España)

DATOS DE LA SOLICITUD

Solicitud de autorización del Ensayo clínico N° EudraCT 2018-001412-30 y título ENSAYO CLÍNICO, PILOTO, DOBLE CIEGO, ALEATORIZADO, CONTROLADO CON PLACEBO PARA EVALUAR LA EFICACIA COMPARADA DE IBUPROFENO COMBINADO CON DIFERENTES DOSIS DE TRAMADOL Y TRAMADOL 100 MG POR VÍA INTRAVENOSA EN PACIENTES CON DOLOR MODERADO A INTENSO TRAS CIRUGÍA DENTAL.

Promotor: Laboratorios Farmalíder S.A.
Calle La granja 1-3º
28108 Alcobendas (Madrid) (España)

Fecha de solicitud válida: 11/05/2018

Una vez evaluada la solicitud de autorización de ensayo clínico previamente indicada, se considera que cumple con los requisitos indicados en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos y demás legislación aplicable*.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

AUTORIZAR el ensayo clínico solicitado y ACTUALIZAR la calificación del medicamento Ibuprofen/tramadol, con N° de PEI 13-035, como producto en fase de investigación clínica.



Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en los artículos 123 y 124 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

Anexo IV: Certificado de comunicación oral



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA
XXXI CONGRESO
22-23-24 Marzo 2022



CERTIFICADO DE COMUNICACIONES

Se certifica que:

Rosario Salas Butrón, Daniel Lozano Martín, Oliver Astasio González, Alejandro Jiménez Ortega, Diana Uribe López, Carla Pérez Ingildua, Rafael Martín Granizo, Francisco Abad Santos, M Angeles Gálvez Múgica, Alberto Borobia Pérez, Lucía Llanos Jiménez, Ana Belén Rivas Paterna, Leonor Laredo Velasco, Antonio Portolés Pérez

han presentado la Comunicación Oral titulada

Fading Opioid Epidemics? Analgesic Effects Of A New Intravenous Combination Of Ibuprofen And Low-Dose Tramadol. Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Phase IIb-IIIa Pilot Clinical Trial After Orofacial Surgery.

en el XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacología Clínica,
celebrado en formato virtual del 22 al 24 de marzo de 2022.


Dra. Antonia Agustí Escasany
Presidenta de la SEFC


Dra. Rosa Mª Antonijuan Arbós
Presidenta del Comité Organizador

Anexo V: Artículo publicado



Article

Analgesic Effect of a Novel Intravenous Ibuprofen-Low-Dose Tramadol Combination: A Multimodal Approach to Moderate-to-Severe Postoperative Dental Pain

M. Rosario Salas-Butrón ^{1,2}, Leonor Laredo-Velasco ¹, Ana B. Rivas-Paterna ^{3,4}, Aránzazu González-Corchon ⁵, Mario E. Muñoz-Guerra ⁶, Alberto M. Borobia ^{7,8}, Julio J. Acero-Sanz ⁹, Carla Pérez-Ingidua ^{1,4}, Francisco Abad-Santos ^{7,10}, Jose-Luis Cebrián ¹¹, María Ángeles Gálvez-Múgica ¹², Irene Serrano-García ³, Carmen Portolés-Díez ¹³, Lucía Llanos ¹⁴, Dolores Martínez ¹⁵, Nuria Sanz ¹⁶, Carlos Calandria ¹⁶, Emilio Vargas-Castrillón ^{1,2,3}, Rafael Martín-Granizo ^{3,5,†} and Antonio Portolés-Pérez ^{1,2,3,*,†}

- ¹ Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, 28040 Madrid, Spain; mariadelrosario.salas@salud.madrid.org (M.R.S.-B.); leonor.laredo@salud.madrid.org (L.L.-V.); carlap05@ucm.es (C.P.-I.); emilio.vargas@salud.madrid.org (E.V.-C.)
- ² Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense IdISSC, 28040 Madrid, Spain
- ³ Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, 28040 Madrid, Spain; ab.rivas@enf.ucm.es (A.B.R.-P.); iserrag01@gmail.com (I.S.-G.); rafael.martingranizo@salud.madrid.org (R.M.-G.)
- ⁴ Facultad de Enfermería, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain
- ⁵ Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, 28040 Madrid, Spain
- ⁶ Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital La Princesa, 28006 Madrid, Spain
- ⁷ Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, 28029 Madrid, Spain; francisco.abad@salud.madrid.org (F.A.-S.)
- ⁸ Servicio de Farmacología Clínica, Hospital La Paz, IDIPAZ, 28046 Madrid, Spain
- ⁹ Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital Ramón y Cajal, 28034 Madrid, Spain
- ¹⁰ Servicio de Farmacología Clínica, Hospital La Princesa, IIS-Princesa, 28006 Madrid, Spain
- ¹¹ Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital La Paz, 28046 Madrid, Spain
- ¹² Research Pharmacology Unit, Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS, 28034 Madrid, Spain
- ¹³ Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor, Hospital Clínico San Carlos, 28040 Madrid, Spain; mariadelcarmen.portoles@salud.madrid.org
- ¹⁴ Unidad de Investigación Clínica, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, IIS-FJD, 28040 Madrid, Spain
- ¹⁵ Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, Fundación Jiménez Díaz, 28040 Madrid, Spain
- ¹⁶ Farmalider SA, 28108 Madrid, Spain; nuriasanz@farmalider.com (N.S.); carloscalandria@farmalider.com (C.C.)
- * Correspondence: antonio.portoles@salud.madrid.org; Tel.: +34-917044149
- † These authors contributed equally to this work.



Academic Editors: Hector Isaac Rocha-González and Geovanna Nallely Quiñonez-Bastidas

Received: 6 August 2025

Revised: 16 September 2025

Accepted: 19 September 2025

Published: 24 September 2025

Citation: Salas-Butrón, M.R.; Laredo-Velasco, L.; Rivas-Paterna, A.B.; González-Corchon, A.; Muñoz-Guerra, M.E.; Borobia, A.M.; Acero-Sanz, J.J.; Pérez-Ingidua, C.; Abad-Santos, F.; Cebrián, J.-L.; et al. Analgesic Effect of a Novel Intravenous Ibuprofen-Low-Dose Tramadol Combination: A Multimodal Approach to Moderate-to-Severe Postoperative Dental Pain. *Pharmaceutics* 2025, 17, 1248. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17101248>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract

Background: Drug combinations with complementary mechanisms of action are able to achieve effective analgesia at lower doses, thereby reducing the risk of adverse effects (AEs). This study evaluated the analgesic efficacy and tolerability of two fixed-dose combinations (FDCs) of ibuprofen/tramadol (IBU/TRA) compared with tramadol and a placebo. **Methods:** This multicenter, randomized, double-blind, dose-finding, pilot clinical trial compared IBU/TRA (400/37.5 mg and 400/75 mg) with 100 mg of tramadol and a placebo in patients with moderate-to-severe pain following dental surgery. The primary endpoints were pain intensity at 6 h (PI_{6h}) and the pain intensity difference from baseline to 6 h (PID_{6h}). PID_{7h} , the sum of pain intensity differences from baseline to 7 h ($SPID_{0-7h}$), pain relief (PAR_{7h}), total pain relief ($TOTPAR_{7h}$), the use of rescue medication and AEs were also assessed. **Results:** Seventy-two patients were randomized and evaluated. Both FDCs showed superiority over the placebo for PI_{6h} and PID_{6h} ($p < 0.05$) but were not significantly different from 100 mg of tramadol. The statistical superiority of FDCs over the placebo was observed for PID_{7h} , $SPID_{0-7h}$, PAR_{7h} and $TOTPAR_{7h}$. The percentage of patients receiving rescue medication was higher in the placebo (94.1%) and tramadol (52.6%) groups than the

FDC groups (35.3% and 36.8% for 400/37.5 mg and 400/75 mg, respectively). A post hoc analysis showed that the FDCs had a superior analgesic efficacy to 100 mg of tramadol in the SPID_{0-4h} ($p < 0.005$). The incidence of AEs was comparable between treatment groups. **Conclusions:** Both FDCs of IBU/TRA provided superior analgesic efficacy compared to the placebo. We propose using SPID_{0-4h} as the preferred variable for evaluating the efficacy of this type of drug combination.

Keywords: fixed-dose combinations; dental surgery; pain; analgesic drugs; opioid; NSAID; synergy

1. Introduction

Acute pain is common in hospitalized patients, whether due to an acute illness or surgical procedures. Most patients undergoing surgery report acute postoperative pain, but evidence suggests that less than half receive adequate postoperative pain relief [1]. Postoperative pain is often associated with increased healthcare costs, poor patient satisfaction, and a higher risk of developing chronic pain syndromes [2,3].

Pain is transmitted through multiple neural pathways, with each involving distinct mechanisms [4]. Due to this complexity, combining different classes of analgesics that each target specific pain mechanisms can enhance pain control. This approach, known as multimodal analgesia, improves pain management while reducing the required dosage of monotherapy drugs and consequently minimizing side effects [5,6].

Multimodal analgesia offers several advantages in the postoperative setting. First and foremost, the combination of agents with different analgesic mechanisms can lead to synergistic effects, thereby increasing their overall efficacy. In addition, this synergism allows individual drug doses to be reduced, minimizing dose-related adverse effects, particularly by reducing the need for opioids [7–9].

For many years, opioid analgesics have been used to manage pain and provided significant therapeutic benefits when administered appropriately [10–12]. Emerging evidence suggests that prescribing lower doses correlates with a reduced incidence of long-term opioid use and a decreased risk of developing opioid use disorder [13,14]. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) serve as fundamental components of opioid-sparing strategies within multimodal pain management protocols. Several studies have shown that the combination of NSAIDs with low-dose tramadol significantly reduces pain scores and provides superior analgesic efficacy compared to analgesic drugs when used as monotherapy [15–19].

Ibuprofen is an NSAID, a derivative of propionic acid with analgesic, antipyretic and anti-inflammatory activity. Its mechanism of action is based on the inhibition of cyclooxygenase, resulting in decreased prostaglandin synthesis [20,21].

Tramadol, a centrally acting analgesic that is structurally related to codeine and morphine, consists of two enantiomers, both of which contribute to analgesic activity via different mechanisms. (+)-Tramadol and the metabolite (+)-O-desmethyl-tramadol (M1) act as agonists of the μ -opioid receptor. (+)-Tramadol inhibits serotonin reuptake, while (–)-tramadol inhibits norepinephrine reuptake, both contributing to the enhanced inhibitory modulation of pain transmission within the spinal cord [22,23]. Its pharmacological profile contributes to its efficacy and tolerability in the treatment of pain caused by various aetiologies (e.g., post-traumatic, biliary colic, obstetric or postoperative pain) [22,24,25].

The present pilot study was designed to evaluate the preliminary analgesic efficacy and tolerability of two fixed-dose combinations (FDCs) of intravenous ibuprofen arginate/tramadol HCl (IBU/TRA), each containing different low doses of tramadol, com-

pared with 100 mg of tramadol HCl and a placebo for postoperative pain following the extraction of impacted third molars; this was in order to facilitate the selection of an optimal dose of tramadol for combination. In addition, given the complexity of the evaluation of the effects of painkillers with different mechanisms, doses and rates of action, this study aimed to test the method used (variables, measurement times, doses) for the design of future studies. This study was designed in compliance with the recommendations of the European Medicines Agency (EMA) [26].

2. Materials and Methods

This study was conducted at five centres in Spain (Hospital Clínico San Carlos, Hospital Universitario La Princesa, Hospital Universitario La Paz, Hospital Universitario Ramón y Cajal and Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz).

The protocol was authorized by the AEMPS (<https://reec.aemps.es/reec/public/list.html>) (accessed on 20 June 2025), EudraCT Number: 2018-001412-30, see Supplementary File S1) and approved by the Ethics Committee of the Hospital Clínico San Carlos (Internal Code: 18/243-R_M). The study was conducted in compliance with the ethical principles originating in or derived from the more recent Declaration of Helsinki, International Council for Harmonization Good Clinical Practice guidelines, and local regulatory requirements in force.

An informed consent form was signed by each subject prior to inclusion in the study, after receiving comprehensive information about the study design, objectives and risks.

2.1. Study Design

This was a multicentre, randomized, double-blind, dose-finding, parallel design, placebo and active-controlled, single-dose, pilot study that aimed to determine the appropriate dose of tramadol in combination with ibuprofen (IBU/TRA 400/37.5 mg or IBU/TRA 400/75 mg)—compared to a full dose of tramadol (100 mg) and the placebo when administered intravenously—for moderate-to-severe acute pain following the extraction of an impacted third molar tooth. This study also aimed to explore a more appropriate method for evaluating responses in this kind of study.

The study period was structured into three phases for each patient. First, a screening phase was conducted during the four weeks prior to randomization, which included pre-surgical procedures and concluded within four hours post-surgery, once the eligibility criteria had been confirmed. This was followed by the randomization and treatment administration visit, after which a seven-hour assessment period began; during this, patients recorded data using a diary. Finally, an end-of-study visit was carried out between five and nine days after randomization (7 ± 2 days), completing the clinical follow-up.

For randomization into the treatment groups, subjects rated their pain intensity (PI) using a Visual Analogue Scale (VAS) ranging from 0 to 100 mm. Subjects experiencing moderate-to-severe pain ($VAS \geq 55$ mm) within 4 h after surgery were randomized to receive an intravenous single dose of any of the following study treatments:

- IBU/TRA 400/37.5 mg, intravenous, single dose;
- IBU/TRA 400/75 mg, intravenous, single dose;
- Tramadol HCl 100 mg, intravenous, single dose;
- Placebo, intravenous, single dose.

The drugs were infused via a pump over 30 min. All treatments were supplied by Farmalider S.A. (Madrid, Spain), and were administered under double-blinded conditions. The administration was standardized for all subjects according to a specific medication guide.

Subjects who did not experience adequate pain relief from the study medication were allowed to take rescue medication (RM), which consisted of 1 g paracetamol (if a second RM was required, 575 mg metamizole was administered). Subjects were allowed to take RM at

any time, but were advised to wait at least 30 min after receiving the study medication to allow its effect to start.

2.2. Subjects

Healthy subjects ≥ 18 years of age scheduled to undergo the removal of ≥ 2 impacted third molars requiring bone remotion under local anesthesia, and who experienced moderate-to-severe pain after the extraction, were randomized to receive an intravenous single dose of the assigned study treatment. Other inclusion criteria included the ability to record necessary information on the diary, and the ability to comply with the study requirements.

The exclusion criteria included patients with a history of allergy or hypersensitivity to the study medication, rescue medication or any of its excipients; patients with a history of asthma; patients with a history of peptic ulceration, gastrointestinal disorders, gastrointestinal bleeding or other active bleeding; patients with a history of moderate-to-severe renal, hepatic or cardiac failure; patients with a history of active bleeding or coagulation disorders; patients with a history of epilepsy; patients with Crohn's disease or ulcerative colitis; patients with a history of drug or alcohol dependence; patients with a history of any disease or disorder that, at the investigator's discretion, could pose a risk to the patient or alter the results of the study; patients who had taken any analgesic or medicine that should not be administered due to the risk of interactions; patients who had received an experimental drug or used an experimental medical device within 30 days prior to the screening process; and pregnant or breastfeeding women. Additionally, patients were excluded if any complication of surgery that could interfere with the study's procedures or assessments occurred.

Although the main objective of this pilot study was exploratory, a sample size of 72 patients was considered enough to assess the analgesic efficacy of FDCs compared with tramadol and the placebo, assuming a power of 80% and an overall significance level of 5% (two-sided). The expected difference in PI 6 h was assumed to be about 10 (SD 11) based on previous trials conducted by the sponsor.

A balanced per-centre computer-generated randomization list was prepared prior to the study, and sealed opaque envelopes were used to ensure that allocations were concealed. Randomization codes were given directly to the individuals responsible for dispensing the medication at the site and not otherwise involved in any part of the clinical trial.

2.3. Efficacy Assessment

The analgesic efficacy evaluation was based on patient assessments of PI using the VAS, ranging from 0 mm ("no pain") to 100 mm ("worst imaginable pain"), and their assessments of pain relief (PAR), also using the VAS, ranging from 0 mm ("no relief") to 100 mm ("complete relief"). Data were collected at the following specific time points: baseline and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, and 7 h post administration. The percentage of responders and percentage of patients requiring RM were also evaluated. Patients who received RM remained at the study site for the full duration of the study.

2.4. Primary and Secondary Variables

The primary efficacy variables were PI at 6 h (PI_{6h}) and pain intensity difference from baseline through 6 h post treatment (PID_{6h}). Secondary efficacy variables included PID_{7h} , the sum of pain intensity, differences from baseline to 7 h ($SPID_{0-7h}$), PAR_{7h} , total pain relief over 7 h ($TOTPAR_{7h}$), the percentage of responders in terms of PI reduction (subjects who achieved at least a 20% PI reduction vs. baseline at 6 h) and the percentage of patients using RM. The inclusion of these secondary variables enhances the interpretation and consistence of the observed effects.

2.5. Safety

AEs were documented throughout the study based on spontaneous patient reports and indirect questioning. Each AE was classified by the investigator according to its relationship with the study medication (unrelated, unlikely, possible, probable, or definite), its intensity (mild, moderate, or severe) and its seriousness.

Safety assessments were conducted by evaluating clinically relevant changes from baseline following drug administration. These evaluations included physical examinations, vital signs (body temperature, blood pressure and heart rate) and laboratory safety parameters such as hematology, biochemistry and coagulation profiles.

2.6. Population and Statistics

The main analysis was performed in the intention-to-treat (ITT) population, which included all the randomized patients. The analysis was also carried out in the per-protocol (PP) population, which included all patients from the ITT population who did not experience any relevant protocol deviation with regard to the efficacy endpoints of the primary objective.

The primary efficacy variables, PI_{6h} and PID_{6h} , were used to assess the analgesic efficacy and safety of the FDCs in comparison to tramadol and the placebo using the analysis of covariance (ANCOVA). The ANCOVA included the baseline VAS score to control for initial differences in pain levels between the groups. In addition, the intervention groups were compared with the control group to determine the efficacy of the treatment while accounting for baseline variability.

The secondary efficacy variables PID_{7h} , PAR_{7h} , $SPID_{0-7h}$ and $TOTPAR_{7h}$ were analyzed descriptively and supported the results of the primary efficacy endpoint. The percentage of patients achieving a PI reduction of at least 20% and the percentage of patients who required RM were tested using a chi-squared test. A descriptive analysis was conducted for the variable $SPID_{0-4h}$ to explore the effect of the treatment at an intermediate time point, using a parameter that may be more sensitive to variations in the onset of drug action.

The last observation carried forward (LOCF) method was used for the imputation of missing data, including all observations made after patients received rescue medication. This procedure was applied to all the efficacy outcomes.

All statistical analyses were performed using R (version 3.5.2). A *p*-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Safety variables were analyzed using descriptive statistics and were run on the safety population; in addition, the chi-2 was used to test the difference in frequencies. AEs were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) dictionary.

3. Results

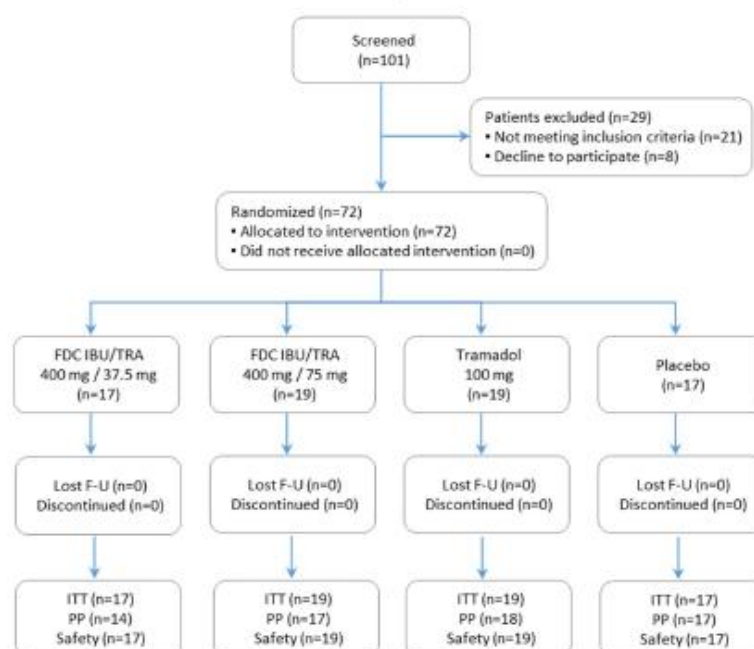
3.1. Study Participants

A total of 72 patients (48 female and 24 male) were randomized and received the study treatment (Figure 1). The main efficacy analysis was run on the ITT population, which included 72 patients. The PP population comprised a total of 66 randomized patients, as six participants were excluded due to major protocol deviations related to efficacy endpoints of primary interest ($\pm 5\%$ variation in dose received or discontinuation of the infusion of the study drug due to an adverse event).

In accordance with the exclusion criteria, no participants reported any relevant comorbidities or concomitant medications that could interfere with their perception of pain.

The demographic and baseline characteristics of different treatment groups were balanced between groups (Table 1). The mean (SD) age was 24.7 (5.29) years (range 18–44). The majority of patients were white (91.7%). The percentage of women was 66.7%. The

baseline PI values per group are shown in Table 1. A total of 33 (45.8%) patients completed the study without the use of rescue analgesia.



FDC: fixed-dose combination; IBU/TRA: ibuprofen/tramadol; ITT: intention to treat; PP: per protocol.

Figure 1. Participant flow chart of study. The ITT (intention-to-treat) population consisted of all randomized patients; safety population of all patients who received study drug; PP (per-protocol) population of all patients of the ITT who did not experience relevant protocol deviations related to efficacy endpoints of primary interest.

Table 1. Patient demographic and baseline characteristics by treatment group (ITT population).

Demographic and Baseline Characteristics		IBU/TRA 400 mg/37.5 mg (n = 17)	IBU/TRA 400 mg/75 mg (n = 19)	Tramadol 100 mg (n = 19)	Placebo (n = 17)
Gender					
Female	n (%)	11 (64.7)	13 (68.4)	14 (73.9)	10 (58.8)
Male	n (%)	6 (35.3)	6 (31.6)	5 (26.3)	7 (41.2)
Age (years)					
Mean (SD)		25.5 (5.41)	24.9 (5.50)	23.8 (3.69)	25.2 (6.65)
Range		18–39	18–41	18–31	18–44
Body mass index					
Mean (SD)		24.7 (4.95)	23.4 (3.88)	22.6 (2.28)	23.6 (3.81)
Range		18.8–36.0	19.7–31.9	19.0–27.9	18.1–32.0
Pain intensity—baseline					
Mean (SD)		68.1 (12.88)	70.1 (9.95)	71.9 (10.38)	68.7 (12.80)
VAS ≤ 60	n (%)	6 (35.3)	4 (21.1)	3 (15.8)	6 (35.3)
VAS > 60	n (%)	11 (64.7)	15 (78.9)	16 (84.2)	11 (64.7)

ITT: intention to treat; VAS: Visual Analogue Scale; IBU/TRA: ibuprofen/tramadol.

3.2. Efficacy Results

3.2.1. Primary Variables

The evolution of PI over time is shown in Figure 2. The PI_{6h} and PID_{6h} values in the IBU/TRA 400/37.5 mg and the IBU/TRA 400/75 mg groups were statistically different from those of the placebo group in the ITT population (see Table 2), showing a lower PI_{6h} and higher PID_{6h} for both FDCs vs. placebo. The analysis of the PP population showed the same results. However, no statistically significant differences were observed between the two FDCs and 100 mg tramadol.

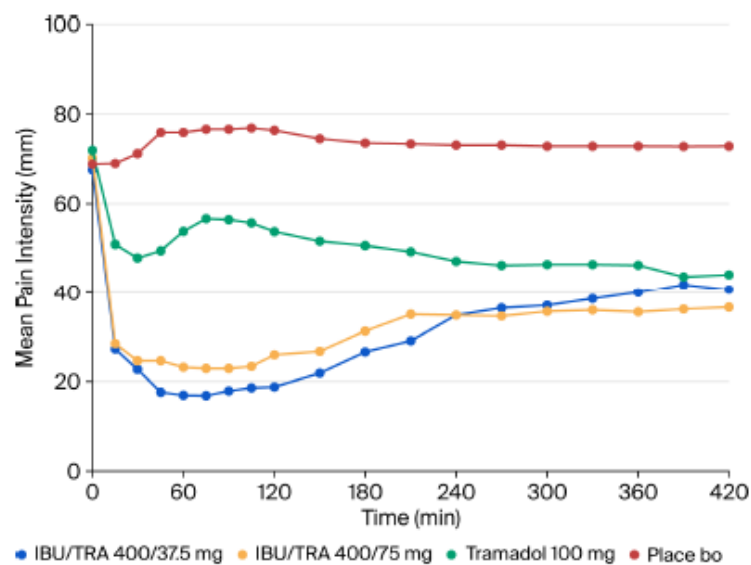


Figure 2. ITT population. Primary efficacy variable: pain intensity. IBU/TRA37.5: ibuprofen 400 mg/tramadol 37.5 mg; IBU/TRA75: ibuprofen 400 mg/tramadol 75 mg; Tramadol: Tramadol 100 mg.

Table 2. Summary of efficacy endpoints (ITT population).

Parameter	IBU/TRA 400/37.5 mg (n = 17)	IBU/TRA 400/75 mg (n = 19)	Tramadol 100 mg (n = 19)	Placebo (n = 17)	p-Value
PI_{6h} Mean (SD)	40.7 (26.69)	35.6 (31.96)	46.3 (34.14)	72.8 (25.30)	#P: 0.014 ##P: 0.003 #T: 0.941 ##T: 0.696
PID_{6h} Mean (SD)	27.5 (29.65)	34.5 (31.33)	25.6 (39.07)	−4.1 (25.69)	#P: 0.027 ##P: 0.003 #T: 0.998 ##T: 0.829
PID_{7h} Mean (SD)	27.2 (26.76)	33.4 (31.61)	27.8 (40.95)	−4.1 (25.69)	#P: 0.030 ##P: 0.005 #T: 0.999 ##T: 0.951
$SPID_{7h}$ Mean (SD)	260.9 (165.66)	271.4 (188.83)	156.3 (245.08)	−33.9 (148.15)	#P: <0.001 ##P: <0.001 #T: 0.369 ##T: 0.261

Table 2. Cont.

Parameter	IBU/TRA 400/37.5 mg (n = 17)	IBU/TRA 400/75 mg (n = 19)	Tramadol 100 mg (n = 19)	Placebo (n = 17)	p-Value
PAR _{7h} Mean (SD)	55.1 (32.93)	57.1 (35.39)	45.3 (42.01)	10.9 (25.25)	#P: 0.002 ##P: 0.001 #T: 0.830 ##T: 0.041
TOTPAR _{7h} Mean (SD)	412.9 (203.47)	400.5 (234.35)	239.6 (256.87)	51.9 (138.86)	#P: <0.001 ##P: <0.001 #T: 0.084 ##T: 0.107

#P: IBU/TRA 400/37.5 mg vs. placebo; ##P: IBU/TRA 400/75 mg vs. placebo; #T: IBU/TRA 400/37.5 mg vs. Tramadol; ##T: IBU/TRA 400/75 mg vs. Tramadol.

3.2.2. Secondary Variables

As shown in Table 2, the analysis of the secondary variables PID_{7h}, SPID_{0-7h}, PAR_{7h}, and TOTPAR_{0-7h}, evaluated at 7 h, corroborated the superior effect of both FDCs in comparison to the placebo after a dosing interval of 6 h. No significant differences were found for any secondary variable when comparing the FDCs vs. tramadol.

A total of 39 (54.2%) patients received RM (see Table 3). Regarding the percentage of responders at 7 h, the most effective results were observed in patients treated with the FDCs IBU/TRA: 400/37.5 mg (64.7%), 400/75 mg (68.4%). The tramadol group showed a 57.9% response rate, while the placebo group had a 17.3% response rate (see Table 4).

Table 3. Use of rescue medication and patient responders within the evaluation period (7 h) after drug intake.

ENDPOINT	IBU/TRA 400/37.5 mg n = 17	IBU/TRA 400/75 mg n = 19	Tramadol 100 mg n = 19	Placebo n = 17	Total n = 72
Parameter	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Use of rescue medication	6 (35.3%)	7 (36.8%)	10 (52.6%)	16 (94.1%)	39 (54.2%)
Responder at 7 h	11 (64.7%)	13 (68.4%)	11 (57.9%)	3 (17.6%)	38 (52.8%)

Table 4. Post hoc SPID_{0-4h} analysis (ITT and PP populations).

Parameter	Population	IBU/TRA 400/37.5 mg n = 17	IBU/TRA 400/75 mg n = 19	Tramadol 100 mg n = 19	Placebo n = 17	p-Value
SPID _{0-4h} Mean (SD)	ITT	173.4 (87.18)	168.4 (103.89)	78.0 (132.24)	−21.5 (72.17)	#P: <0.001 ##P: <0.001 #T: 0.034 ##T: 0.041
	PP	176.5 (79.31)	170.6 (96.43)	79.1 (135.98)	−21.5 (72.17)	#P: <0.001 ##P: <0.001 #T: 0.042 ##T: 0.045

ITT: intention to treat; PP: per protocol; SPID: sum of pain intensity difference. #P: IBU/TRA 400/37.5 mg vs. placebo; ##P: IBU/TRA 400/75 mg vs. placebo; #T: IBU/TRA 400/37.5 mg vs. tramadol; ##T: IBU/TRA 400/75 mg vs. tramadol.

A post hoc descriptive analysis of SPID_{0-4h} showed the superior analgesic efficacy of the FDCs IBU/TRA compared to tramadol (400/37.5 mg, p 0.034; 400/75 mg, p < 0.001) (see Table 4).

3.3. Safety

Safety analysis was performed on 72 randomized patients. Overall, 24 patients (33.3%) experienced one or more adverse events, one of which was considered serious but not related to the study medication. No clinically relevant differences were identified in the incidence of AEs between treatment groups. The most common AEs were dizziness (6.9%), nausea (6.9%), and vomiting (5.6%) (Table 5). No deaths occurred. There were no clinically relevant changes in the vital signs or physical examination vs. baseline. Overall, FDCs were safe and well tolerated.

Table 5. Summary of adverse events by MedDRA preferred term (PT).

Adverse Event	IBU/TRA 400/37.5 mg n = 17	IBU/TRA 400/75 mg n = 19	Tramadol 100 mg n = 19	Placebo n = 17	Overall n = 72
	e/n (%)	e/n (%)	e/n (%)	e/n (%)	e/n (%)
Overall	7/4 (23.5)	15/8 (42.1)	14/8 (42.1)	5/4 (23.5)	41/24 (33.3)
Dizziness	1/1 (5.9)	3/2 (10.5)	1/1 (5.3)	1/1 (5.9)	6/5 (6.9)
Nausea	0/0 (0.0)	1/1 (5.3)	4/4 (21.1)	0/0 (0.0)	5/5 (6.9)
Vomiting	0/0 (0.0)	3/3 (15.8)	1/1 (5.3)	0/0 (0.0)	4/4 (5.6)
Vasovagal syncope	0/0 (0.0)	1/1 (5.3)	1/1 (5.3)	1/1 (5.9)	3/3 (4.2)
Headache	1/1 (5.9)	1/1 (5.3)	1/1 (5.3)	0/0 (0.0)	3/3 (4.2)
Hypotension	1/1 (5.9)	2/1 (5.3)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	3/2 (2.8)
Stomach-ache	0/0 (0.0)	1/1 (5.3)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/1 (1.4)
Diarrhea	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/1 (5.3)	0/0 (0.0)	1/1 (1.4)
Presyncope	0/0 (0.0)	1/1 (5.3)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/1 (1.4)
Alanine Aminotransferase increased	1/1 (5.9)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/1 (1.4)
Aspartate Aminotransferase increased	1/1 (5.9)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/1 (1.4)
Gamma glutamyltransferase increased	1/1 (5.9)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/1 (1.4)
Dysesthesia of upper extremity	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/1 (5.9)	1/1 (1.4)
Hypoesthesia teeth	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/1 (5.3)	0/0 (0.0)	1/1 (1.4)
Cough	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/1 (5.9)	1/1 (1.4)
Flu-like symptoms	0/0 (0.0)	1/1 (5.3)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/1 (1.4)
Cold	1/1 (5.9)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/1 (1.4)
Tonsillitis	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/1 (5.9)	1/1 (1.4)
Abscess oral	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/1 (5.3)	0/0 (0.0)	1/1 (1.4)
Jaw pain	0/0 (0.0)	1/1 (5.3)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/1 (1.4)
Dysmenorrhoea	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/1 (5.3)	0/0 (0.0)	1/1 (1.4)
Alveolitis of jaw	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/1 (5.3)	0/0 (0.0)	1/1 (1.4)
Genitourinary infection	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/1 (5.3)	0/0 (0.0)	1/1 (1.4)

e: events; n (%): number and % of patients showing AEs.

4. Discussion

Pain is a complex phenomenon involving multiple pathophysiological mechanisms, including peripheral nociceptor activation, central sensitization, inflammation and descending pain modulation [27,28]. Because of this complexity, effective pain management requires a multimodal approach that targets the different pathways involved in the generation and maintenance of pain. The current paradigm of drug combination therapy permits the use of low doses of individual agents, thereby diminishing the likelihood of AEs while achieving the intended analgesic efficacy [15,29–33].

Multiple datasets and clinical evidence support the assertion that rapid analgesia is essential to preventing sensitization and neuronal plasticity, which follow all nociceptive signals and are responsible for the maintenance of pain. Specifically, it has been demonstrated that administering effective and fast analgesia during the acute phase can prevent the development of permanent hyperalgesia and therefore reduce the risk of pain chronification [34].

Opioids are potent analgesics and are available in a wide variety of formulations, including IV, oral, and transdermal, which is useful in the postoperative setting. The current crisis of opioid abuse and misuse underscores the imperative for rigorous risk mitigation and precise dose optimization [35]. Opioid monotherapy remains a widely used and effective method for post-operative analgesia. However, monotherapy with opioids has various idiosyncratic or dose-limiting side effects that curtail their practical efficacy, and also exposes patients to serious adverse events.

Several studies have supported the use of analgesic combinations, such as diclofenac/tramadol, dexketoprofen/tramadol, and acetaminophen/tramadol, as an effective strategy for managing acute postsurgical pain, particularly within the framework of multimodal analgesia [2,10,31,36–40]. Clinical guidelines likewise endorse the rational use of drug combinations to optimize analgesia and minimize opioid consumption [13]. In the specific context of postoperative dental pain management, particularly following procedures such as third molar extractions, the combination of NSAIDs and opioids has proven to be an effective strategy [18,41,42]. This multimodal approach not only enhances analgesic efficacy but also enables the use of lower opioid dosages, thereby reducing the likelihood of adverse effects.

The synergy between ibuprofen and opiate drugs is due to their complementary mechanisms of action: NSAIDs act peripherally, and opioids act centrally. This analgesic efficacy may be greater than expected when their individual effects are added, enhancing the efficacy while enabling the required doses of each drug to be reduced.

Although this study focused on dental extraction, this analgesic strategy could be applicable to other acute pain conditions. Nevertheless, further research is needed to confirm its efficacy in different surgical contexts.

After an extensive review, this is the first published study to evaluate the analgesic effect of a combination of ibuprofen with low doses of tramadol administered intravenously. This pilot study provides essential insights into the efficacy and safety of a novel drug combination, thereby supporting the design of future clinical trials. Furthermore, the availability of intravenous formulations provides a valuable alternative when the oral route is not feasible.

The study was designed in accordance with the EMA guidelines on the clinical development of medicinal products for pain treatment and fixed-dose drug combinations, providing methodological consistency [26,43]. The study was a randomized and double-blinded trial, minimizing potential sources of experimental bias.

The drug doses tested were based on a prior pharmacodynamics study that employed oral administration and one pharmacokinetics study [44] that indicated that intravenous

tramadol doses should not be reduced compared to oral ones; this study also noted the expected synergy of ibuprofen and tramadol.

This pilot study demonstrates that the tested FDCs (IBU/TRA 400/37.5 mg and 400/75 mg) provided better analgesia than the placebo at 6 h in patients with moderate-to-severe acute dental pain after a single dose. No statistically significant differences were observed between the FDCs and tramadol for either the main or secondary variables. However, given the small sample size, the analysis lacked sufficient statistical power to conclusively rule out potential differences. Given the potential relevance of the different pharmacokinetic profiles of the drugs involved in the study (i.e., the expected T_{max} for ibuprofen is 0.5 h, while it is 1 h for tramadol and 2 to 3 h for its main active metabolite [44]), a post hoc analysis of $SPID_{0-4h}$ was conducted. This analysis revealed the significantly greater efficacy of both FDCs compared to tramadol monotherapy, suggesting that $SPID$ may serve as a more suitable endpoint for comparing drugs with different mechanisms of action, onset times, and effect durations. The LOCF method was used to handle missing data, including all the pain evaluations after patients received rescue analgesia. Since tramadol reaches peak plasma concentrations approximately 2 h after a single dose in healthy adults, and more than 50% of patients in the tramadol group required rescue analgesia before this time, many of them were recorded as having no change in pain intensity. This may have underestimated the efficacy of tramadol. In contrast, FDCs IBU/TRA were significantly superior to placebo across all endpoints, despite the use of LOCF, in this case rescue medication use was significantly less frequent in the FDCs groups.

Although no statistically significant differences ($p = 0.491$) were observed between the two FDCs, the frequency of adverse events was lower with the 400/37.5 mg dose, suggesting a more favourable safety profile. Given that the difference in the analgesic effect between both FDCs is not considered clinically significant, this finding could support the use of lower tramadol doses in combination therapy to minimize the risk of AEs. Currently, there are no commercially available intravenous formulations combining ibuprofen with tramadol doses below 50 mg, and this combination is protected by patent [45]. Given the dose-dependent nature of tramadol-related AEs and the widespread use of opioid analgesics, further research is needed to evaluate the efficacy and safety of more finely tuned intravenous combinations of such drugs.

The main limitation of this study is its single-dose design, with its evaluation of the short-term analgesic efficacy of FDCs IBU/TRA compared to the placebo and tramadol. Additionally, the sample size and duration of the study may have limited the detection of rare or infrequent adverse events. Additionally, the use of result imputation by LOCF in patients who received RM represents an inherent limitation in the assessment of analgesia for a slower action drug; this could be partly mitigated through the evaluation of secondary variables.

5. Conclusions

The results of this study show that both IBU/TRA combinations are effective and safe compared to the placebo in patients with moderate-to-severe pain following dental surgery.

This study provided estimates of both the effect size and variability, as well as the selected efficacy parameters, confirming the consistent and sustained analgesic efficacy of the IBU/TRA combinations throughout the observation period. Therefore, fixed-dose combinations of ibuprofen and tramadol may provide a good opportunity to achieve effective analgesia at lower opiate doses.

We also suggest using the variable $SPID$ for the evaluation of the analgesic effects of these kinds of drugs and their combinations.

6. Patents

Portolés A, Santé L, Salas M, Vargas E, Calandria C et al., inventors; Farmalider S.A. assignee. Combination of ibuprofen and tramadol for relieving pain, WO/2021/005129, 14 January 2021 [45].

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/pharmaceutics17101248/s1>, Supplementary File S1: Synopsis protocol; Supplementary File S2: Study team.

Author Contributions: Conceptualization, A.P.-P. and E.V.-C.; Design (Methodology), A.P.-P., E.V.-C., R.M.-G., M.R.S.-B., N.S., C.C., A.B.R.-P. and L.L.-V.; Data curation, M.R.S.-B.; Formal analysis, I.S.-G., M.R.S.-B.; Acquisition of data (Investigation), M.R.S.-B., L.L.-V., A.B.R.-P., A.G.-C., M.E.M.-G., A.M.B., J.J.A.-S., C.P.-I., F.A.-S., J.-L.C., M.Á.G.-M., C.P.-D., L.L., D.M., R.M.-G. and A.P.-P.; Resources, C.C. and N.S.; Writing—original draft, M.R.S.-B.; Writing—review and editing, M.R.S.-B., L.L.-V., A.B.R.-P., A.G.-C., M.E.M.-G., A.M.B., J.J.A.-S., C.P.-I., F.A.-S., J.-L.C., M.Á.G.-M., I.S.-G., C.P.-D., L.L., D.M., N.S., C.C., E.V.-C., R.M.-G. and A.P.-P.; Visualization, M.R.S.-B. and A.P.-P.; Supervision, E.V.-C. and A.P.-P.; Project Administration, A.P.-P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Farmalider SA (code: 18/243-R-M); the APC was funded by Health Research Institute of the Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Health Research Institute of the Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain (Internal Code: 18/243-R_M).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data are available on reasonable request from the corresponding author due to confidentiality reasons.

Acknowledgments: The authors acknowledge for the collaboration of all the study unit's teams (see Composition of Febetradi Study Team in Supplementary File S2), as well as Ester Duarte, Raquel Horcajada and Ananda Gómez from Farmalider, and Natalia Pérez-Macias, Susana García-Ramos and Sara Muñoz for her efficient work in project, data and quality management. This study has counted with the collaboration of UICEC-IdISSC, which is affiliated to the Platform SCReN-ISCIII.

Conflicts of Interest: Carlos Calandria and Nuria Sanz are employees of Farmalider SA, funder of the study; Antonio Portolés-Pérez, Emilio Vargas-Castrillón, M Rosario Salas-Butrón, Carlos Calandria and Nuria Sanz are authors of the PCT referenced as 45. The rest of the authors declare no conflicts of interest. The funder had no role in the collection, analyses, or interpretation of data or in the writing of the manuscript, and agreed to the publication of the study.

Abbreviations

The following abbreviations are used in this manuscript:

AEs	Adverse effects
ANCOVA	Analysis of covariance
EMA	European Medicines Agency
FDC	Fixed-dose combination
IBU/TRA	Ibuprofen/Tramadol
ITT	Intention-to-treat
LOCF	Last observation carried forward
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
PAR	Pain relief
PI	Pain intensity
PID	Pain intensity difference from baseline at specific time points.
PP	Per-protocol

SPID	Sum of pain intensity differences
TOTPAR	Total pain relief
VAS	Visual Analogue Scale

References

1. Chou, R.; Gordon, D.B.; de Leon-Casasola, O.A.; Rosenberg, J.M.; Bickler, S.; Brennan, T.; Carter, T.; Cassidy, C.L.; Chittenden, E.H.; Degenhardt, E.; et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J. Pain* **2016**, *17*, 131–157. [\[CrossRef\]](#)
2. Shah, D.D.; Sorathia, Z.H. Tramadol/Diclofenac Fixed-Dose Combination: A Review of Its Use in Severe Acute Pain. *Pain Ther.* **2020**, *9*, 113–128. [\[CrossRef\]](#)
3. Joshi, G.P.; Ogunnaike, B.O. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiol. Clin. N. Am.* **2005**, *23*, 21–36. [\[CrossRef\]](#)
4. White, P.F. Multimodal analgesia: Its role in preventing postoperative pain. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2008**, *9*, 76–82.
5. Raffa, R.B.; Pergolizzi, J.V., Jr.; Tallarida, R.J. The determination and application of fixed-dose analgesic combinations for treating multimodal pain. *J. Pain* **2010**, *11*, 701–709. [\[CrossRef\]](#)
6. Raffa, R.B.; Tallarida, R.J.; Taylor, R., Jr.; Pergolizzi, J.V., Jr. Fixed-dose combinations for emerging treatment of pain. *Expert. Opin. Pharmacother.* **2012**, *13*, 1261–1270. [\[CrossRef\]](#)
7. Raffa, R.B. Pharmacology of oral combination analgesics: Rational therapy for pain. *J. Clin. Pharm. Ther.* **2001**, *26*, 257–264. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. O'Neill, A.; Lirk, P. Multimodal Analgesia. *Anesthesiol. Clin.* **2022**, *40*, 455–468. [\[CrossRef\]](#)
9. Moore, R.A.; Derry, C.J.; Derry, S.; Straube, S.; McQuay, H.J. A conservative method of testing whether combination analgesics produce additive or synergistic effects using evidence from acute pain and migraine. *Eur. J. Pain* **2012**, *16*, 585–591. [\[CrossRef\]](#)
10. Filitz, J.; Ihmsen, H.; Günther, W.; Tröster, A.; Schwilden, H.; Schüttler, J.; Koppert, W. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain* **2008**, *136*, 262–270. [\[CrossRef\]](#)
11. Gaskell, H.; Derry, S.; Moore, R.A.; McQuay, H.J.; Moore, M. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2009**, *2009*, CD002763. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Oldfield, V.; Perry, C.M. Oxycodone/ibuprofen combination tablet: A review of its use in the management of acute pain. *Drugs* **2005**, *65*, 2337–2354. [\[CrossRef\]](#)
13. Dowell, D.; Ragan, K.R.; Jones, C.M.; Baldwin, G.T.; Chou, R. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain—United States, 2022. *MMWR Recomm. Rep.* **2022**, *71*, 1–95. [\[CrossRef\]](#)
14. Decker, H.; Wu, C.L.; Wick, E. Multimodal Pain Control in Surgery 2020. *Adv. Surg.* **2021**, *55*, 147–157. [\[CrossRef\]](#)
15. Varrassi, G.; Hanna, M.; Macheras, G.; Montero, A.; Perez, A.M.; Meissner, W.; Perrot, S.; Scarpignato, C. Multimodal analgesia in moderate-to-severe pain: A role for a new fixed combination of dextropropofol and tramadol. *Curr. Med. Res. Opin.* **2017**, *33*, 1165–1173. [\[CrossRef\]](#)
16. Varrassi, G.; Yeam, C.T.; Rekatsina, M.; Pergolizzi, J.V.; Zis, P.; Paladini, A. The Expanding Role of the COX Inhibitor/Opioid Receptor Agonist Combination in the Management of Pain. *Drugs* **2020**, *80*, 1443–1453. [\[CrossRef\]](#)
17. Wainwright, T.W.; Gill, M.; McDonald, D.A.; Middleton, R.G.; Reed, M.; Sahota, O.; Yates, P.; Ljungqvist, O. Consensus statement for perioperative care in total hip replacement and total knee replacement surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Acta Orthop.* **2020**, *91*, 3–19. [\[CrossRef\]](#)
18. Desjardins, P.; Alvarado, E.; Gil, M.; González, M.; Guajardo, R. Efficacy and safety of two fixed-dose combinations of tramadol hydrochloride and diclofenac sodium in postoperative dental pain. *Pain Med.* **2020**, *21*, 2447–2457. [\[CrossRef\]](#)
19. Moore, R.A.; McQuay, H.J.; Tomaszewski, J.; Raba, G.; Tutunaru, D.; Lietuviene, N.; Galad, J.; Hagymasy, L.; Melka, D.; Kotarski, J.; et al. Dextropropofol/tramadol 25 mg/75 mg. Randomised double-blind trial in moderate-to-severe acute pain after abdominal hysterectomy. *BMC Anesthesiol.* **2016**, *16*, 9. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. Cattaneo, D.; Clementi, E. Clinical Pharmacokinetics of Ibuprofen Arginine. *Curr. Clin. Pharmacol.* **2010**, *5*, 239–245. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Scarpignato, C.; Lanus, A.; Blandizzi, C.; Lems, W.F.; Hermann, M.; Hunt, R.H.; International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis—An expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med.* **2015**, *13*, 55. [\[CrossRef\]](#)
22. Grond, S.; Sablotzki, A. Clinical Pharmacology of Tramadol. *Clin. Pharmacokinet.* **2004**, *43*, 879–923. [\[CrossRef\]](#)

23. Raffa, R.B.; Friderichs, E.; Reimann, W.; Shank, R.P.; E Codd, E.; Vaught, J.L.; I Jacoby, H.; Selve, N. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**, *267*, 331–340. [CrossRef]
24. Subedi, M.; Bajaj, S.; Kumar, M.S.; Yc, M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomed. Pharmacother.* **2019**, *111*, 443–451. [CrossRef]
25. Vazzana, M.; Andreani, T.; Fanguiero, J.; Faggio, C.; Silva, C.; Santini, A.; Garcia, M.; Silva, A.; Souto, E. Tramadol hydrochloride: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse side effects, co-administration of drugs and new drug delivery systems. *Biomed. Pharmacother.* **2015**, *70*, 234–238. [CrossRef]
26. European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products Intended for the Treatment of Pain. 15 December 2016. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-pain-first-version_en.pdf (accessed on 26 June 2025).
27. Cao, B.; Xu, Q.; Shi, Y.; Zhao, R.; Li, H.; Zheng, J.; Liu, F.; Wan, Y.; Wei, B. Pathology of pain and its implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2024**, *9*, 155. [CrossRef]
28. Melzack, R.; Wall, P.D. Pain mechanisms: A new theory. *Science* **1965**, *150*, 971–979. [CrossRef] [PubMed]
29. Raffa, R.B.; Clark-Vetri, R.; Tallarida, R.J.; Wertheimer, A.I. Combination strategies for pain management. *Expert. Opin. Pharmacother.* **2003**, *4*, 1697–1708. [CrossRef]
30. Moore, R.A.; Gay-Escoda, C.; Figueiredo, R.; Tóth-Bagi, Z.; Dietrich, T.; Milleri, S.; Torres-Lagares, D.; Hill, C.M.; García-García, A.; Coulthard, P.; et al. Dextketoprofen/tramadol: Randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. *J. Headache Pain* **2015**, *16*, 541. [CrossRef]
31. Biswas, S.; Chandanwale, A.S.; Sundar, S.; Gabhane, M.; Naik, M.; Patel, K.; Latchoumibady, V.; Latchoumibady, K. Efficacy and safety profile of combination of tramadol-diclofenac vs. tramadol-paracetamol in patients with acute musculoskeletal conditions, postoperative pain, and acute flare of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A Phase III; 5-day open-label study. *J. Pain Res.* **2014**, *7*, 455–463. [CrossRef]
32. Paladini, A.; Rawal, N.; Coca Martinez, M.; Trifa, M.; Montero, A.; Pergolizzi, J., Jr.; Pasqualucci, A.; Tamayo, M.A.N.; Varrassi, G.; De Leon Casasola, O. Advances in the Management of Acute Postsurgical Pain: A Review. *Cureus* **2023**, *15*, e42974. [CrossRef]
33. Smith, H.S. Combination opioid analgesics. *Pain Physician* **2008**, *11*, 201–214. [CrossRef]
34. Aasvang, E.; Kehlet, H. Chronic postoperative pain: The case of inguinal herniorrhaphy. *Br. J. Anaesth.* **2005**, *95*, 69–76. [CrossRef]
35. Volkow, N.D.; Blanco, C. The changing opioid crisis: Development, challenges and opportunities. *Mol. Psychiatry* **2021**, *26*, 218–233. [CrossRef]
36. Kehlet, H.; Dahl, J.B. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesth. Analg.* **1993**, *77*, 1048–1056. [CrossRef]
37. Memtsoudis, S.G.; Poeran, J.; Zubizarreta, N.; Cozowicz, C.; Mörwald, E.E.; Mariano, E.R.; Mazumdar, M. Association of Multimodal Pain Management Strategies with Perioperative Outcomes and Resource Utilization: A Population-based Study. *Anesthesiology* **2018**, *128*, 891–902. [CrossRef]
38. Singla, N.; Pong, A.; Newman, K. Combination oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg for the treatment of pain after abdominal or pelvic surgery in women: A randomized, double blind, placebo and active-controlled parallel-group study. *Clin. Ther.* **2005**, *27*, 45–57. [CrossRef]
39. Langford, R.; Morte, A.; Sust, M.; Cebrecos, J.; Vaqué, A.; Ortiz, E.; Fettiplace, J.; Adeyemi, S.; Raba, G.; But-Husaim, L.; et al. Efficacy and safety of co-crystal of tramadol-celecoxib (CTC) in acute moderate-to-severe pain after abdominal hysterectomy: A randomized, double-blind, phase 3 trial (STARDOM2). *Eur. J. Pain* **2022**, *26*, 2083–2096. [CrossRef]
40. McQuay, H.; Moore, R.; Berta, A.; Gainutdinovs, O.; Fülesdi, B.; Porvaneckas, N.; Petronis, S.; Mitkovic, M.; Bucsi, L.; Samson, L.; et al. Randomized clinical trial of dextketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty. *Br. J. Anaesth.* **2016**, *116*, 269–276. [CrossRef]
41. Vallecillo, C.; Vallecillo-Rivas, M.; Gálvez, R.; Vallecillo-Capilla, M.; Olmedo-Gaya, M.V. Analgesic efficacy of tramadol/dextketoprofen vs ibuprofen after impacted lower third molar extraction: A randomized controlled clinical trial. *J. Evid. Based Dent. Pract.* **2021**, *21*, 101618. [CrossRef]
42. Van Dyke, T.; Litkowski, L.J.; Kiersch, T.A.; Zarringhalam, N.M.; Zheng, H.; Newman, K. Combination oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg for the treatment of postoperative pain: A double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group study. *Clin. Ther.* **2004**, *26*, 2003–2014. [CrossRef]
43. European Medicines Agency. Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products. 3 March 2017. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-development-fixed-combination-medicinal-products-scientific-guideline> (accessed on 5 March 2018).

44. Portolés-Díez, C.; Salas-Butrón, M.R.; Ascaso-del-Río, A.; Rivas-Paterna, A.B.; Laredo-Velasco, L.; Calandria, C.; Sanz, S.; Bergeron, A.; Santé, L.; Vargas-Castrillón, E.; et al. Intravenous vs. Oral Dose Comparison of Ibuprofen and Tramadol Combinations-Enantiomers, Metabolite, Linearity, and Sex-Related Effects: A Pharmacokinetics Randomized Clinical Trial. *Pharmaceutics* **2025**, *18*, 331. [CrossRef]
45. Portolés, A.; Santé, L.; Salas, M.; Vargas, E.; Calandria, C.; Pérez, C.C.; Córdoba, R.H.; Ruiz, Á.J.M.; De La Torre, M.V.; Menéndez, N.S.; et al. inventors; Farmalider, S.A., assignee. Combination of Ibuprofen and Tramadol for Relieving Pain. WO/2021/005129, 14 January 2021.

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

