

Diagnóstico y tratamiento del dolor en patología bucal. Uso de la combinación tramadol/paracetamol

D. SOTORRA-FIGUEROLA¹, E. VÁZQUEZ-DELGADO^{1,2} Y C. GAY-ESCODA^{1,2,3}

RESUMEN

El dolor con origen en las estructuras bucales es uno de los dolores más frecuentes debido a que la región orofacial es muy rica en patología que se manifiesta básicamente con dolor. Este dolor puede originarse en numerosas estructuras como los tejidos blandos bucales, los dientes y sus estructuras de sostén, los huesos maxilares, los músculos masticatorios y las articulaciones temporomandibulares, entre otras. El dolor suele ser de intensidad leve o moderada, siendo en pocas ocasiones grave.

El tratamiento del dolor bucal leve-moderado se efectúa, generalmente, con analgésicos antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En este artículo, se evaluará el tratamiento del dolor moderado mediante la combinación tramadol/paracetamol comparándola con otros fármacos de uso común.

Palabras clave: Dolor. Dolor bucal. Dolor dental postoperatorio. Tramadol/paracetamol.

ABSTRACT

Pain originating in the oral cavity is one of the most frequent pains in the orofacial region. This pain can be originated in many different anatomical structures such as the oral soft tissues, teeth and periodontal structures, jaws, masticatory muscles, and temporomandibular joints. This pain is generally of low to moderate intensity, being severe in very rare occasions.

Usually, orofacial pain of low to moderate intensity is treated with non-opioid analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The present article will review the available scientific literature regarding the efficacy of tramadol/acetaminophen in the treatment of orofacial pain, also comparing its efficacy with other analgesic treatments. (DOLOR. 2011;26:204-10)

Corresponding author: Cosme Gay-Escoda, cgay@ub.edu

Key words: Pain. Orofacial pain. Dental postoperative pain. Tramadol/acetaminophen.

¹Odontólogo

Facultad de Odontología
Universidad de Barcelona

Instituto de investigación IDIBELL

²Unidad de Patología de la Articulación Temporomandibular
y Dolor Bucofacial

Centro Médico Teknon
Barcelona

³Departamento de Cirugía Bucal, Implantología Bucofacial y
Cirugía Maxilofacial
Centro Médico Teknon
Barcelona

Dirección para correspondencia:

Cosme Gay Escoda
Centro Médico Teknon
Vilana, 12
08022 Barcelona
E-mail: cgay@ub.edu

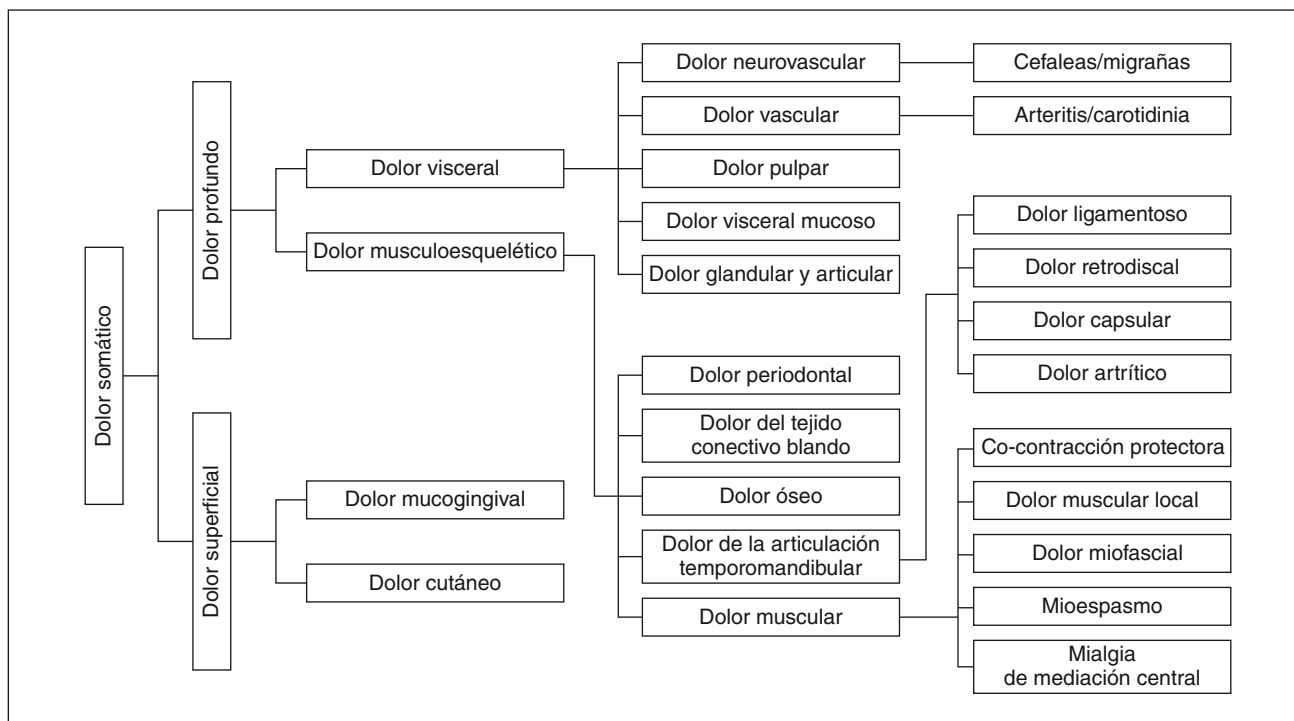


Figura 1. Subcategorías del dolor somático en relación con el dolor en patología bucal¹.

EL DOLOR EN PATOLOGÍA BUCAL

El dolor es «una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de este daño», según el Subcomité de Taxonomía de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor. Por lo tanto, el dolor representa un estado psicológico subjetivo más que una actividad objetiva definida por estimulaciones nerviosas. Por este motivo, si un sujeto considera que su experiencia es dolorosa, se debe aceptar como dolor¹.

Clasificaremos el dolor bucal según su origen en seis categorías: dolor de origen mucogingival, dolor de origen dental, dolor con origen en los huesos maxilares, dolor de origen muscular, dolor de origen articular y el dolor postoperatorio en Odontología (Fig. 1).

Dolor de origen mucogingival

El dolor de origen mucogingival es el dolor que se origina en los tejidos blandos de la cavidad bucal. Se trata de un dolor somático superficial que en la mayoría de los casos se relaciona con procesos patológicos banales. Suele ser un dolor vivo que se localiza con facilidad, y se identifica fácilmente una

causa local². La intensidad del dolor suele ser moderada, pudiendo llegar a ser grave con la peculiaridad de que la intensidad del dolor no suele guardar relación con la gravedad del proceso patológico causal sino más bien al contrario. Los trastornos que producen este tipo de dolor son numerosos, ulceraciones o aftas intrascendentes, infecciones de etiología viral o bacteriana, e incluso puede aparecer en neoplasias malignas bucales; casi siempre se tratará de carcinomas de células escamosas^{1,3,4}.

Dolor de origen dental

El dolor de origen dentario es el dolor más frecuente de la región bucofacial, también conocido como odontalgia. Es el dolor originado en el diente y en sus estructuras de sostén, especialmente el periodonto. El dolor pulpodentinario se considera un dolor somático profundo de tipo visceral, mientras que el dolor periodontal es de tipo no visceral o musculoesquelético⁵.

Dolor dental de origen pulpar

El dolor pulpar es del tipo umbral, es decir, que no se produce ninguna respuesta hasta alcanzar un nivel determinado de dolor. Aparece por una estimulación nociceptiva que no está relacionada con los movimientos

masticatorios normales sino que se relaciona con estímulos térmicos y químicos. Es un dolor difícil de localizar. Puede ser agudo, crónico, recurrente o mezclado con molestias de origen periodontal. Una característica clínica del dolor pulpar es que no permanece igual indefinidamente. Generalmente se resuelve, se cronifica o afecta a las estructuras periodontales adyacentes¹. Su origen más frecuente suele ser una caries agresiva que afecta a la pulpa dentaria produciendo una pulpitis.

Dolor dental de origen periodontal

Es un dolor somático profundo de tipo musculoesquelético. Es fácilmente localizable, lo que permite identificar el diente causal con precisión. Este tipo de dolor está íntimamente relacionado con la función biomecánica y durante la masticación el diente se percibe irritado o con la sensación de que está extruido. Las causas que pueden provocar este dolor son múltiples, como un absceso periapical, un traumatismo dentario con luxación dentaria, movimientos ortodóncicos agresivos, sobrecargas oclusales, etc.¹.

Dolor con origen en los huesos maxilares

Existen diferentes entidades patológicas que pueden localizarse en los huesos maxilares y que pueden producir dolor. Por norma general, los quistes maxilares, generalmente de origen odontogénico, sólo producen dolor si se sobreinfectan. Las neoplasias benignas no suelen producir molestias dolorosas, a excepción de los infrecuentes osteoma osteoide y osteoblastoma. Cuando los tumores malignos asientan en los maxilares, como el carcinoma escamoso intraóseo, el sarcoma osteogénico o las metástasis de otros tumores, producirán sólo dolor en estadios avanzados^{4,5}. Sin embargo, existen dos entidades localizadas en los maxilares que cursan con dolor: la osteomielitis y la alveolitis.

- La osteomielitis de los maxilares suele ser de origen odontogénico. En sus fases agudas, el dolor puede llegar a ser muy intenso, coexistiendo con una grave alteración del estado general. La osteorradionecrosis producida por la radioterapia y la osteoquimionecrosis consecuencia de la administración de algunos fármacos como los bifosfonatos, son dos variedades características de esta entidad nosológica⁶.
- La alveolitis es una de las complicaciones más graves y frecuentes que puede aparecer después de una exodoncia. Es la consecuencia de una

perturbación de la cicatrización alveolar tras la extracción de un diente. Produce un dolor continuo que suele iniciarse del segundo al quinto día postoperatorios. Puede llegar a ser de intensidad grave, y se acentúa por la noche. Existen dos variantes bien diferenciadas: la alveolitis húmeda o supurada (infección del coágulo) y la alveolitis seca, en que no existe coágulo y las paredes óseas están totalmente denudadas, apareciendo un dolor palpitante y muy intenso^{2,6}.

Dolor de origen muscular

Los dolores de origen muscular son la causa más frecuente de molestias en la región de cabeza y cuello. El dolor muscular o mialgia nace en los músculos esqueléticos, tendones y fascias y se percibe, generalmente, como una sensación dolorosa sorda, no pulsátil, variable y en ocasiones pesada, pudiendo ser en estados agudos intensa y lancinante.

Los cuadros musculares más representativos de la disfunción craneomandibular son: la irritación muscular local (IML), el dolor miofascial (DMF), el mioespasmo (ME), la miositis (MO) y la mialgia de mediación central (MMC). La mayoría de estas entidades se caracterizan por sensibilidad a la palpación muscular, característica de la IML y MO. El DMF se manifiesta con áreas locales de bandas firmes e hipersensibles de tejido muscular, conocidas como puntos gatillo (*trigger points*), en que el dolor irradiado suele ser el síntoma más representativo. En el ME y MO suele existir un importante dolor durante la función^{1,7}. En los casos de co-contracción protectora no suele existir dolor^{1,2}.

Dolor de origen articular

El dolor de la articulación temporomandibular (ATM) sólo puede originarse en los ligamentos de la articulación, los tejidos retrodiscales y la cápsula articular, ya que el resto de estructuras, el cartílago y el disco articular no están inervadas. Las variedades de artralgia de la ATM más representativas son: el dolor ligamentoso, que suele ser un dolor intermitente que acompaña los trastornos discocondilares; el dolor retrodiscale de origen inflamatorio (retrodiscitis), que está asociado a la función; el dolor capsular/sinovial, que puede ser continuo e inducir efectos excitatorios centrales como dolor referido o co-contracción secundaria, y el dolor artrítico, que se presenta como un dolor sordo, persistente y que aumenta con la función debido al proceso degenerativo que existe en la ATM^{7,8}.

Dolor postoperatorio en Odontología

El dolor postoperatorio en Odontología, y especialmente en cirugía bucal, suele ser de tipo agudo, y lo podremos clasificar de intensidad leve, moderada o grave. El dolor leve se presentará en la mayoría de tratamientos endodóncicos y periodontales y en los procedimientos quirúrgicos simples como las exodoncias convencionales. El dolor moderado aparecerá en las extracciones dentarias complejas o quirúrgicas así como en la mayoría de intervenciones quirúrgicas. Excepcionalmente, el dolor postoperatorio podrá ser de carácter intenso en intervenciones quirúrgicas más agresivas, como la cirugía ortognática, la cirugía oncológica bucofacial, etc., habitualmente practicadas bajo sedación endovenosa o anestesia general^{2,9}.

TRATAMIENTO DEL DOLOR EN PATOLOGÍA BUCAL

Para el tratamiento del dolor moderado en patología bucal existe una gran variedad de fármacos que pueden utilizarse, desde los conocidos analgésicos antitérmicos, los analgésicos AINE, a las combinaciones farmacológicas, algunas novedosas, de distintos fármacos como las asociaciones de codeína y paracetamol o de tramadol y paracetamol. En esta revisión sobre el tratamiento del dolor en patología bucal nos centraremos en el uso de esta última combinación de analgésicos, que se encuentra en el segundo escalón de la escalera analgésica que propone la Organización Mundial de la Salud (OMS).

A menudo, los beneficios clínicos de los fármacos analgésicos se ven limitados por la dosis máxima que puede administrarse y por sus posibles efectos adversos (EA). La combinación de fármacos surge de la idea de obtener una mayor eficacia y una menor morbilidad usando dosis inferiores de los principios activos que si se utilizaran por separado¹⁰.

En patología bucal el modelo de dolor agudo utilizado en la mayoría de ensayos clínicos para estudiar los analgésicos es el dolor postoperatorio tras la extracción de los terceros molares inferiores incluidos^{11,12}. En los dolores crónicos el modelo de dolor que se utiliza es el derivado de la osteoartritis y la lumbalgia¹¹.

Farmacodinamia del tramadol y el paracetamol

– El tramadol es un fármaco opioide atípico con acción central. Es un agonista no selectivo de los receptores opioides δ , κ y μ , con mayor afinidad

por estos últimos. Se le considera un opioide débil ya que tiene una afinidad por los receptores antes mencionados de 10 y 6.000 veces menor a la codeína y a la morfina, respectivamente^{11,13-15}. Además, inhibe la recaptación de la noradrenalina y la serotonina, produciendo una reducción simultánea de la señal dolorosa aferente y una amplificación de las señales inhibitorias eferentes^{11,13}.

– El paracetamol es un derivado del paraaminofenol con propiedades antipiréticas y analgésicas pero no antiinflamatorias¹⁶. Aunque el mecanismo de acción preciso del paracetamol es desconocido, se cree que sus efectos analgésicos se producen a nivel central y están mediados por diferentes mecanismos: la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, la activación supraspinal de las vías descendentes serotoninérgicas, la inhibición de la vía del óxido nítrico y la interacción activa de los metabolitos del paracetamol con los sistemas endógenos cannabinoides^{13,14}.

Farmacocinética del tramadol y el paracetamol

La comparación de los parámetros farmacocinéticos de tramadol y paracetamol muestra la idoneidad de tal combinación. Los perfiles farmacocinéticos del tramadol y el paracetamol son complementarios. Los dos fármacos se metabolizan en el hígado, aunque lo hacen por vías metabólicas distintas y no se interfieren en su eliminación. El tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) y la vida media ($T_{1/2}$) del paracetamol son más cortos que los del tramadol, lo que explica que el tramadol produzca una analgesia prolongada y que el paracetamol tenga un inicio de acción rápido. Por lo tanto, la combinación de ambos fármacos hace que se consigan unos picos plasmáticos más rápidos que el tramadol solo y una vida media más duradera que el paracetamol solo¹⁰ (Tabla 1).

Eficacia terapéutica de la asociación tramadol/paracetamol

La calidad o eficacia analgésica de la combinación tramadol/paracetamol está muy discutida en la literatura, ya que ésta depende fundamentalmente de la dosis y la posología pautada. Se ha demostrado que la eficacia aditiva de la combinación reduce la dosis diaria necesaria de tramadol y paracetamol, en comparación con una dosis igualmente eficaz de ambos componentes por separado. Medve, et al.¹² incluyeron a un total de 1.197 pacientes con dolor moderado después de extracciones múltiples de terceros

Tabla 1. Características farmacocinéticas del tramadol y del paracetamol¹⁰

Características farmacocinéticas del tramadol y del paracetamol		
	Tramadol	Paracetamol
T _{máx} (h)	2,0-3,0	0,5-1,0
T _{1/2} (h)	6,0	2,0-3,0
Vía de metabolización hepática	CYP3A4 CYT2D6	Glucosidación Sulfatación
Vías de eliminación	60% metabolización 30% renal	> 90% metabolización

molares en tres estudios con diseño aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlados con placebo y control activo, de dosis única. En los grupos de tratamiento activo se comparó la eficacia y perfil de efectos secundarios de tramadol/paracetamol, tramadol, paracetamol, ibuprofeno y placebo.

Para la medición de los resultados, se registró el alivio de la intensidad del dolor 30 min después de la administración y posteriormente cada hora durante un periodo de observación de 8 horas.

Se calculó el alivio total del dolor (TOTPAR) a las 8 h, y la suma de las diferencias de intensidad del dolor (SPID).

En todos los grupos de tratamiento, el alivio del dolor y la mejoría en la intensidad del dolor fueron superiores en comparación al placebo. El TOTPAR y el promedio de los cambios en la intensidad del dolor (SPID) a las 8 h fueron significativamente mayores en el grupo de tramadol/paracetamol que en los de tramadol y paracetamol por separado. Se concluye que la asociación tramadol/paracetamol 75/650 mg es superior en analgesia al tramadol 75 mg, al paracetamol 650 mg, al ibuprofeno 400 mg y al placebo, administrados todos en una única dosis postoperatoria tras la extracción quirúrgica de terceros molares.

El tiempo calculado hasta el comienzo del alivio del dolor fue de 17 min (intervalo de confianza [IC] 95%: 15-20 min) con tramadol/paracetamol en comparación con 51 min (IC 95%: 40-70 min) con tramadol.

Los EA surgidos durante el tratamiento fueron generalmente transitorios y de intensidad leve-moderada.

En otro estudio comparativo de Jung, et al.¹⁷ con una muestra de 128 pacientes se valoró el tiempo de inicio de acción y la eficacia analgésica de una dosis única de la combinación tramadol/paracetamol

75/650 mg o la asociación codeína/paracetamol/ibuprofeno 20/500/400 mg tras la extracción quirúrgica de los cordales inferiores incluidos. Los resultados mostraron que el tiempo de inicio del dolor no es significativamente diferente entre los dos grupos. La analgesia obtenida en ambas muestras fue similar entre las 0-4 h de la administración del fármaco, y fue ligeramente superior la analgesia obtenida para el grupo codeína/paracetamol/ibuprofeno entre las 4-8 h. La tolerabilidad fue buena para ambos grupos. Los autores concluyen que el tramadol/paracetamol obtiene una rápida y eficaz analgesia para el manejo del dolor agudo postoperatorio.

A unos resultados similares llegaron Fricke, et al.¹⁴ en un estudio que comparó la administración de dos comprimidos de tramadol/paracetamol 37,5/325 mg con la combinación hidrocodeína/paracetamol 10/650 mg y con un grupo placebo. Estos mismos autores¹⁸, 2 años más tarde, estudiaron la diferencia entre el tramadol/paracetamol 75/650 mg, el tramadol 100 mg y el placebo. En todas las mediciones que se efectuaron en estos ensayos clínicos, la combinación de tramadol/paracetamol obtenía un grado de analgesia superior a los otros dos grupos^{14,18}.

En contra de estas conclusiones, en un metaanálisis de Edwards, et al.¹⁹ se revisó la eficacia analgésica del tramadol/paracetamol en monodosis postoperatoria tras procedimientos de cirugía bucal. No se evidencia una eficacia frente al ibuprofeno a diferentes dosis y al paracetamol y tramadol solos y al placebo.

Hasta ahora hemos revisado la eficacia de la asociación tramadol/paracetamol para el tratamiento del dolor agudo, analizaremos brevemente a continuación el uso de esta combinación farmacológica para el tratamiento del dolor crónico. Rosenthal, et al.²⁰, en un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y multicéntrico con una muestra de 306 pacientes con osteoartritis que recibían distintos tratamientos para el dolor con inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), AINE, tramadol/paracetamol 37,5/325 mg y finalmente un grupo placebo, demostraron que el dolor fue significativamente inferior en el grupo que recibía la combinación tramadol/paracetamol.

En otro ensayo clínico de Mullican y Lacy²¹ que incluía 462 pacientes con osteoartritis y lumbalgia, se comparaba el tratamiento con tramadol/paracetamol 37,5/325 mg o con codeína/paracetamol 30/300 mg administrado durante 4 semanas. La posología era de uno o dos comprimidos/4-6 h hasta un máximo de 10 comprimidos/día. La eficacia terapéutica fue similar en los dos grupos de tratamiento.

Tabla 2. Comparación de los EA de la combinación tramadol/paracetamol con otros fármacos analgésicos

	Náuseas	Vómitos	Vértigos	Otros EA	Total
Medve, et al.¹²					
Tramadol/paracetamol 75/650 mg	23%	21%	5%	–	–
Tramadol 75 mg	24%	21%	5%	–	–
Paracetamol 650 mg	9%	7%	4%	–	–
Ibuprofeno 400 mg	10%	7%	3%	–	–
Placebo	16%	10%	4%	–	–
Fricke, et al.¹⁸					
Tramadol/paracetamol 37,5/325 mg	14%	12%	16%	Cefalea 4%	30%
Tramadol/paracetamol 75/650 mg	18%	12%	20%	Cefalea 4%	34%
Hidrocodeína/paracetamol 10/650 mg	36%	30%	18%	Cefalea 8%	56%
Placebo	12%	8%	10%	Cefalea 12%	48%
Edwards, et al.¹⁹					
Paracetamol 650 mg	5,8%	7,1%	3,8%	Somnolencia 0,6% Cefalea 4,1%	17,2%
Ibuprofeno 400 mg	4,7%	5,6%	3,8%	Somnolencia 0,9% Cefalea 3,2%	12,0%
Tramadol 75 mg	27,9%	29,1%	7%	Somnolencia 1,4% Cefalea 7%	37,1%
Tramadol/paracetamol 75/650 mg	27,3%	25,8%	3,8%	Somnolencia 1,4% Cefalea 7%	35,8%

Dionne²², en su revisión sobre tratamientos farmacológicos recomendados para el dolor que aparece en la disfunción temporomandibular, defiende que los fármacos opioides sólo se deberían usar cuando existen EA debidos al tratamiento crónico con AINE y en dolores rebeldes a otros tratamientos farmacológicos, aunque no menciona el tramadol. En un estudio reciente en modelo murino se propone que tanto la dipirona como el tramadol podrían ser de utilidad para el tratamiento del dolor temporomandibular²³. En la revisión de la base de datos Cochrane del año 2010 sobre el tratamiento farmacológico del dolor en la disfunción temporomandibular no aparece el tramadol ni su asociación con el paracetamol²⁴.

Tolerabilidad de la asociación tramadol/paracetamol

La tolerabilidad de la combinación del tramadol/paracetamol también ha sido estudiada y valorada en diferentes ensayos clínicos. Los EA registrados con mayor frecuencia son las náuseas, los vómitos y los vértigos. Con menor frecuencia se ha descrito somnolencia, estreñimiento, cefalea, diarrea, xerostomía, fatiga y dispepsia¹³. Por regla general, el tramadol/

paracetamol, ya sea a dosis de 37,5/325 o de 75/650 mg suele tener menos EA que el tramadol a dosis de 75 o 100 mg²³ y una mejor tolerabilidad que la combinación hidrocodeína/paracetamol¹⁴. En contra, el paracetamol a dosis de 650 mg administrado solo o el ibuprofeno tienen una menor incidencia de los EA nombrados anteriormente (náuseas, vómitos y vértigos) al igual que el placebo¹².

En el tratamiento del dolor crónico, Silverfield, et al.²⁵ estudiaron el uso de uno o dos comprimidos de tramadol/paracetamol 37,5/325 mg como complemento del tratamiento con inhibidores selectivos de la COX-2 o AINE en el tratamiento de la osteoartritis, en un total de 308 pacientes, de los cuales 111 formaban el grupo placebo. La posología de tramadol/paracetamol 37,5/325 mg eran uno o dos comprimidos administrados cada 6 h durante 10 días. Los EA registrados en el grupo experimental fueron: náuseas (17,3%), vértigos (11,7%) y vómitos (9,1%). En el grupo placebo se registraron estas mismas complicaciones con los porcentajes del 3,6, 4,5 y 1,8%, respectivamente. No hubo EA graves en ninguno de los dos grupos.

En el estudio de Mullican y Lacy²¹ comentado en el apartado anterior se comprobó que el 71% de los

pacientes en el grupo tramadol/paracetamol sufrió algún EA frente al 76% del grupo codeína/paracetamol. Los efectos secundarios con mayor incidencia para el grupo tramadol/paracetamol y el grupo codeína/paracetamol fueron, respectivamente: somnolencia (17 y 24%), náuseas (17 y 19%), vértigos (15 y 14%), estreñimiento (11 y 21%), cefalea (11 y 7%) y vómitos (7 y 7%) (Tabla 2).

En resumen, la tolerabilidad de la asociación tramadol/paracetamol ha sido ampliamente estudiada y comparada con otros fármacos analgésicos. Esta asociación farmacológica tiene una seguridad aceptable y similar a otros fármacos y un riesgo de dependencia o abuso bajo. Además, la combinación tramadol/paracetamol no interfiere en la síntesis de las prostaglandinas que inhiben la secreción ácida y la acción protectora de la mucosa gástrica, evitando así los EA gastrointestinales derivados de los AINE. Por lo tanto, la asociación tramadol/paracetamol es una alternativa interesante en los pacientes con trastornos gastrointestinales o con intolerancia a los AINE^{26,27}.

BIBLIOGRAFÍA

- Okeson JP. Dolor orofacial según Bell. Barcelona: Quintessence; 2008.
- Gay-Escoda C, Berini-Aytés L. Dolor bucodental y maxilofacial. En: Aliaga-Font L, Baños JE, Barutell C, Molet J, eds. Tratamiento del dolor: teoría y práctica. 3.ª ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009. p. 203-14.
- Bagán-Sebastián JV. Medicina bucal. Valencia: Medicina Oral; 2008.
- Scully C. Oral and maxillofacial medicine: the basis of diagnosis and treatment. Londres: Churchill Livingstone; 2008.
- Gay-Escoda C, Berini-Aytés L. Dolor bucodental y craneomaxilofacial. En: Aliaga-Font L, Baños JE, Barutell C, Molet J, Rodríguez A, eds. Dolor y utilización clínica de los analgésicos. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 1996. p. 249-72.
- Gay-Escoda C, Berini-Aytés L. Tratado de cirugía bucal. Madrid: Ergon; 2004.
- Valmaseda-Castellón E, Gay-Escoda C. El dolor en la patología de la articulación temporomandibular. Dolor. 2000;15:65-70.
- Pérez-García S, Gay-Escoda C. Patología inflamatoria y trastornos del crecimiento de la articulación temporomandibular. En: Echeverría JJ, Pumarola J, eds. El manual de Odontología. 2.ª ed. Barcelona: Elsevier-Masson; 2008. p. 672-80.
- Bagán-Sebastián JV, Soler-López B; Épico-Study-Group. Evaluation of the immediate post-operative procedure after dental interventions: 24 hours follow-up study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011;16(4):e573-83.
- Schnitzer T. The new analgesic combination tramadol/acetaminophen. Eur J Anaesthesiol Suppl. 2003;20:13-8.
- McClellan K, Scott LJ. Tramadol/paracetamol. Drugs. 2003;63:1079-86.
- Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. Anesth Prog. 2001;48:79-81.
- Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination. Clin Drug Investig. 2010;30:711-38.
- Frickie JR, Karim R, Jordan D, Rosenthal N. A double-blind, single-dose comparison of the analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets, hydrocodone/acetaminophen combination tablets, and placebo after oral surgery. Clin Ther. 2002;6:953-67.
- Raffa R. Pharmacological aspects of successful long-term analgesia. Clin Rheumatol. 2006;25:9-15.
- Berini-Aytés L, Gay-Escoda C, Sánchez-Garcés MA. La intervención quirúrgica. Estudios preoperatorios. Hemostasia. En: Gay-Escoda C, Berini-Aytés L, eds. Tratado de cirugía bucal. Madrid: Ergon; 2004. p. 67-110.
- Jung YS, Kim DK, Kim MK, Kim HJ, Cha IH, Lee EW. Onset of analgesia and analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and codeine/acetaminophen/ibuprofen in acute postoperative pain: a single-center, single-dose, randomized, active-controlled, parallel-group study in dental surgery pain model. Clin Ther. 2004;7:1037-45.
- Fricke JR, Hewitt DJ, Jordan DM, Fisher A, Rosenthal NR. A double-blind placebo-controlled comparison of tramadol/acetaminophen and tramadol in patients with postoperative dental pain. Pain. 2004;109:250-7.
- Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. J Pain Symptom Manage. 2002;2:121-30.
- Rosenthal N, Kamin M, Wu S. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis in patients taking COX-2 nonsteroidal anti-inflammatory drug: a multicenter, out-patient, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. 2001;44:67-9.
- Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. Clin Ther. 2001;23:1429-45.
- Dionne RA. Pharmacologic treatments for temporomandibular disorders. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1997;1:134-42.
- Rigoldi Bonjardim L, Pelegrini da Silva A, Hauber Gameiro G, Herrera Tambeli C, Ferraz de Arruda Veiga MC. Nociceptive behavior induced by mustard oil injection into the mandibular joint is blocked by a peripheral non-opioid analgesic and a central opioid analgesic. Pharmacol Biochem Behav. 2009;91:321-6.
- Mujakperuo HR, Watson M, Morrison R, Macfarlane TV. Pharmacological interventions for pain in patients with temporomandibular disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2010;10:CD004715.
- Silverfield JC, Kamin M, Wu SC. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. Clin Ther. 2002;24:282-97.
- McQuay H, Edwards J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. Eur J Anaesthesiol. 2003;20:19-22.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacología. Londres: Churchill Livingstone; 2003.