



Delos Clinical
Together towards excellence

INFORME FINAL DE RESULTADOS

TÍTULO

USO DE TRAMADOL EN VOLUNTARIOS SANOS.
EFECTOS EN EL RENDIMIENTO FÍSICO Y LA ATENCIÓN SOSTENIDA
EN EL CICLISMO.

CÓDIGO

TRAWADA2015

EUDRACT

2015-005056-96

PROMOTOR

Daniel Sanabria Lucena
Centro de investigación cerebro mente y
comportamiento
Granada

VERSIÓN

1 de 28 de febrero de 2017

Este documento es propiedad de Delos Clinical y contiene información confidencial sometida a secreto profesional. Ni el documento, ni la información en él contenida puede ser divulgado, publicado, revelado o transferido de cualquier otro modo a una tercera parte en ninguna forma sin consentimiento por escrito de Delos Clinical, a excepción de las autoridades que lo requieran.

ÍNDICE

1.	Introducción	3
2.	Resumen del estudio	3
3.	Marcha del estudio	7
3.1.	Tramitaciones administrativas	7
3.2.	Reclutamiento	8
3.3.	Monitorización	13
4.	Vigilancia de la seguridad	14
4.1.	Acontecimientos adversos graves (AAG/SAE)	14
4.2.	Reacciones adversas graves (RAG/SAR)	17
4.3.	Reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI/SUSAR)	17
4.4.	Retiradas por seguridad	17
4.5.	Fallecimientos	20
5.	Análisis estadístico	21
5.1.	Consideraciones generales del análisis	21
5.2.	Poblaciones de análisis	23
5.3.	Criterios de valoración	23
5.4.	Análisis de población por protocolo	25
5.4.1.	Descripción de las características basales	25
5.4.2.	Evaluación del rendimiento físico	25
5.4.3.	Evaluación de la atención sostenida	26
5.4.4.	Rendimiento subjetivo	27
5.5.	Análisis de la seguridad	31
5.5.1.	Incidencia de acontecimientos adversos (AA)	31
5.5.2.	Retiradas por seguridad	31
5.5.3.	Fallecimientos	31
6.	Valoración clínica	32
7.	Índice de anexos	34
8.	Abreviaturas	34
9.	Bibliografía	34
10.	Control de cambios	35
11.	Hoja de firmas	35

1. INTRODUCCIÓN

Este informe recoge toda la información relevante sobre el diseño, realización y resultados obtenidos en el estudio que se indica a continuación.

2. RESUMEN DEL ESTUDIO

Se resumen a continuación las características principales del estudio según el protocolo vigente.

2.1. Título

Uso del tramadol en voluntarios sanos. Efectos en el rendimiento físico y la atención sostenida en el ciclismo.

2.2. Código del protocolo

TRAWADA2015

2.3. Número de EudraCT

2015-005056-96

2.4. Promotor

Daniel Sanabria Lucena
Centro de investigación mente cerebro y comportamiento

2.5. Monitor

Emilio García Cabrera
CRO Delos Clinical

2.6. Investigador coordinador

Daniel Sanabria Lucena
Centro de investigación mente cerebro y comportamiento

2.7. Investigadores y centros participantes

1. Mikel Zabala Díaz. Centro de investigación mente, cerebro y comportamiento.
2. Eduardo Guerra Hernández. Centro de investigación mente, cerebro y comportamiento.
3. Thomas Zandonai. Centro de investigación mente, cerebro y comportamiento.
4. Darías Holgado Núñez. Centro de investigación mente, cerebro y comportamiento.
5. Antonio Salmerón García. Hospital San Cecilio.

2.8. Comité ético de referencia

CEIC Provincial de Granada

2.9. Protocolo

Versión 1 de 3 de diciembre de 2015

2.10. Hoja de información al paciente y consentimiento informado (HIP y CI)

Versión 1 de 3 de diciembre de 2015

2.11. Manual del investigador

Versión 1 de 3 de diciembre de 2015

2.12. Cuaderno de recogida de datos (CRD)

Versión 2 de 30 de mayo de 2016

2.13. Seguro de responsabilidad civil

Compañía: HDI Global SE Sucursal en España
Número de póliza: 08061460-14003
Fecha de cobertura: Desde 13-06-2016 a 13-06-2018
Fecha de pago de la póliza: 09-06-16

2.14. Población del estudio

Se incluirán 60 voluntarios sanos, de edades comprendidas entre 18 y 35 años.

2.15. Intervención a estudio

Se le administrará a cada voluntario aleatoriamente una dosis de 100 mg de tramadol o placebo y se comprobará su rendimiento físico y su atención sostenida durante una prueba de ciclismo de 20 minutos a una carga máxima (W) en función de su umbral de potencia funcional (UPF).

2.16. Tipo de estudio

Ensayo clínico cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo

2.17. Tipo de control

Placebo

2.18. Tipo de aleatorización

Aleatorización centralizada, balanceada por grupos de 30 pacientes

2.19. Tipo de enmascaramiento

Tanto tramadol como placebo serán reencapsulados en cápsulas del número 0 color rojo.

2.20. Grupos de tratamiento

- Grupo experimental: capsulas de gelatina dura, numero 0 de color rojo que contienen 2 capsulas de 50 mg de tramadol EFG.
- Grupo control: capsulas de gelatina dura, numero 0 de color rojo que contienen 100mg de hidroxipropilmetilcelulosa

2.21. Objetivo primario

Comprobar el efecto de una dosis aguda de tramadol, en comparación con placebo, en el rendimiento físico y cognitivo en ciclistas

2.22. Objetivo secundario

1. Evaluar el efecto del tramadol frente a placebo en índices fisiológicos y subjetivos relacionados con el rendimiento en ciclismo.
2. Evaluar los efectos del tramadol frente a placebo en atención sostenida en reposo.
3. Evaluar los efectos del tramadol frente a placebo en atención sostenida durante un esfuerzo al umbral de potencia funcional en ciclismo.

2.23. Tamaño muestral

60 voluntarios sanos

2.24. Criterios de inclusión

1. Firma del consentimiento informado antes de cualquier actividad relacionada con el estudio, incluidas las evaluaciones necesarias para la selección.
2. Edad comprendidas entre 18 y 35 años ambos inclusive.
3. En caso de mujeres, confirmación de no encontrarse embarazada ni en lactancia, y compromiso de uso de un método anticonceptivo adecuado como contracepción hormonal, dispositivo intrauterino o métodos barrera (preservativo o diafragma vaginal) a lo largo de todo el periodo del estudio.

2.25. Criterios de exclusión

1. Alergia a tramadol o alguno de sus excipientes
2. Presencia de cualquier síntoma de cardiopatía
3. Desorden metabólico como obesidad (IMC >30) o diabetes
4. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
5. Epilepsia o riesgo de sufrir convulsiones, como el síndrome de abstinencia
6. Tratamiento activo con β -bloqueantes
7. Pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o que los han recibido en

el transcurso de los últimos 14 días.

8. Consumo de alcohol, tabaco o cualquier otra droga de abuso que pudiera incapacitarlo para participar en el estudio.
9. Diagnóstico de cualquier otra patología que, a juicio del investigador, pueda incrementar el riesgo del sujeto o reducir las posibilidades de obtener datos satisfactorios para lograr los objetivos del estudio.

2.26. Visitas del estudio

	Visita de selección	Visita 1	Visita 2
Consentimiento informado	X		
Medida antropométrica	X		
Test de esfuerzo incremental	X		
Frecuencia cardíaca	X	X	X
Intercambio gaseoso	X	X	X
Lactato	X	X	X
Escala 6.20 Borg		X	X
Escala visual analógica (EVA)		X	X
Cuestionario POMS		X	X
Test de atención sostenida ¹		X	X
Electroencefalograma		X	X
Administración de fármaco ²		X	X
Prueba física 20 minutos		X	X
Evaluación de acontecimientos adversos		X	X

2.27. Periodos del estudio

- Periodo de reclutamiento: desde Julio de 2016 a Enero de 2017
- Periodo de tratamiento: 1 día
- Periodo de seguimiento: 7 días
- Periodo de análisis de datos: desde Febrero de 2017 a Marzo de 2017

2.28. Calendario del estudio

- Inicio del estudio: 04-07-2016
- Fin del periodo de reclutamiento: 23-01-2017
- Fin del periodo de tratamiento: 03-02-2017
- Fin del periodo de seguimiento: 03-02-2017
- Fin del periodo de análisis de datos: 30-05-2017
- Fin del estudio: 02-06-2017

3. MARCHA DEL ESTUDIO

En los siguientes apartados se recoge toda la información relacionada con la marcha del estudio: tramitaciones administrativas, reclutamiento, monitorización y vigilancia de la seguridad.

3.1. TRAMITACIONES ADMINISTRATIVAS

Se describe a continuación de forma cronológica todos los trámites administrativos realizados con la Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios (AEMPS) y el comité ético de referencia (CEICR).

3.1.1. Autorización protocolo v. 1

- Solicitud de autorización: 17-12-2015
- Requerimiento de subsanaciones: 22-12-2015
- Respuesta a subsanaciones: 04-01-2016
- Requerimiento de subsanaciones: 08-01-2016
- Respuesta a subsanaciones: 20-01-2016
- Validación: 22-01-2016
- Requerimiento de aclaraciones: 29-01-2016
- Respuesta a las aclaraciones: 29-04-2016
- Autorización: 31-05-2016

3.1.2. Inicio del estudio

- Inicio del estudio: 20-07-2016
- Notificación de inicio: 21-07-2016

3.1.3. Autorización modificación relevante 1 (protocolo v. 2 de 20 de septiembre de 2016)

- Solicitud de autorización: 29-09-2016
- Validación: 30-09-2016
- Desistimiento de modificación: 04-11-2016
- Resolución de desistimiento: 07-11-2016

3.1.4. Informes anuales de la marcha

No enviado puesto que el ensayo ha durado menos de un años

3.1.5. Informes anuales de seguridad

No enviado puesto que el ensayo ha durado menos de un años

3.1.6. Fin del estudio

- Fin del estudio: 03-02-2017
- Notificación de la fecha de finalización: 15-02-2017
- Presentación del informe final de resultados: 05-06-2017

3.2. RECLUTAMIENTO

Se recoge a continuación el número de pacientes seleccionados para la participación en el estudio, el ritmo de reclutamiento global y el número de sujetos en cada uno de los centros participantes. También se incluye al final un registro de todos los sujetos y las fechas de selección y aleatorización.

3.2.1. Reclutamiento total

En la siguiente tabla se muestra el número final de sujetos seleccionados, fallos de selección y aleatorizados a cada uno de los grupos de tratamiento. También se muestra el número final de pacientes que han finalizado el tratamiento y aquellos que han sido retirados del estudio.

Se considera sujetos seleccionados todos aquellos que firman el consentimiento informado para su participación en el estudio.

Se considera sujetos fallo de selección aquellos sujetos que firman el consentimiento informado, pero finalmente no son aleatorizados por no cumplir todos los criterios de inclusión o cumplir alguno de los criterios de exclusión.

Se consideran sujetos aleatorizados aquellos que firman del consentimiento informado y son aleatorizado por cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Se consideran sujetos retirados aquellos que son aleatorizados, pero no completan las dos visitas.

Se consideran sujetos finalizados aquellos que completan las dos visitas.

Sujeto seleccionados	60 de 60
Fallos de selección	0 de 60
Sujetos incluidos	60 de 60
Cohorte 1	30 de 30
Cohorte 2	30 de 30
Sujetos en estudio	0 de 60
Cohorte 1	0 de 30
Cohorte 2	0 de 30
Sujetos retirados	3 de 60
Cohorte 1	2 de 30
Cohorte 2	1 de 30
Sujetos finalizados	57 de 60
Cohorte 1	28 de 30
Cohorte 2	29 de 30

3.2.2. Reclutamiento mensual

En la tabla y figura siguiente se muestran el reclutamiento real acumulado mes a mes durante la duración del estudio frente al reclutamiento teórico establecido.

Tabla. Reclutamiento mensual

	jul-16	ago-16	sep-16	oct-16	nov-16	dic-16	ene-17
Teorico	10	20	30	40	50	60	60
Real	7	7	17	30	50	57	60



3.2.3. Registro de sujetos seleccionados

Tabla de registro de sujetos seleccionados

Código paciente	Visita de selección	Fecha C.I.	Fecha de inclusión	Fecha visita 1	Fecha visita 2	Visita fin de estudio	Motivo fin de estudio
01TRATMATEST01	12-07-16	12-07-16	12-07-16	20-07-16	27-07-16	27-07-16	Finaliza
01TRATMATEST02	12-07-16	12-07-16	12-07-16	19-07-16	26-07-16	26-07-16	Finaliza
01TRATMATEST03	12-07-16	12-07-16	12-07-16	18-07-16	25-07-16	25-07-16	Finaliza
01TRATMATEST04	13-07-16	13-07-16	13-07-16	19-09-16	26-09-16	26-09-16	Finaliza
01TRATMATEST05	13-07-16	13-07-16	13-07-16	21-07-16	28-07-16	28-07-16	Finaliza
01TRATMATEST06	14-07-16	14-07-16	14-07-16	22-07-16	29-07-16	29-07-16	Finaliza
01TRATMATEST07	15-07-16	15-07-16	15-07-16	22-07-16	29-07-16	29-07-16	Finaliza
01TRATMATEST08	07-09-16	07-09-16	07-09-16	15-09-16	26-09-16	26-09-16	Finaliza
01TRATMATEST09	07-09-16	07-09-16	07-09-16	16-09-16	23-09-16	23-09-16	Finaliza
01TRATMATEST10	08-09-16	08-09-16	08-09-16	15-09-16	29-09-16	29-09-16	Finaliza
01TRATMATEST11	12-09-16	12-09-16	12-09-16	27-09-16	04-10-16	04-10-16	Finaliza
01TRATMATEST12	13-09-16	13-09-16	13-09-16	21-09-16	28-09-16	28-09-16	Finaliza
01TRATMATEST13	23-09-16	23-09-16	23-09-16	05-11-16	12-11-16	12-11-16	Finaliza
01TRATMATEST14	23-09-16	23-09-16	23-09-16	27-09-16	04-10-16	04-10-16	Finaliza
01TRATMATEST15	26-09-16	26-09-16	26-09-16	29-09-16	06-10-16	06-10-16	Retirado
01TRATMATEST16	28-09-16	28-09-16	28-09-16	03-10-16	10-10-16	10-10-16	Finaliza
01TRATMATEST17	30-09-16	30-09-16	30-09-16	05-10-16	12-10-16	12-10-16	Finaliza
01TRATMATEST18	01-10-16	01-10-16	01-10-16	15-10-16	22-10-16	22-10-16	Finaliza
01TRATMATEST19	01-10-16	01-10-16	01-10-16	10-10-16	19-10-16	19-10-16	Finaliza
01TRATMATEST20	03-10-16	03-10-16	03-10-16	10-10-16	17-10-16	17-10-16	Finaliza
01TRATMATEST21	03-10-16	03-10-16	03-10-16	10-10-16	24-10-16	24-10-16	Finaliza

Código paciente	Visita de selección	Fecha C.I.	Fecha de inclusión	Fecha visita 1	Fecha visita 2	Visita fin de estudio	Motivo fin de estudio
01TRATMATEST22	03-10-16	03-10-16	03-10-16	06-10-16	14-10-16	14-10-16	Finaliza
01TRATMATEST23	04-10-16	04-10-16	04-10-16	13-10-16	21-10-16	21-10-16	Finaliza
01TRATMATEST24	05-10-16	05-10-16	05-10-16	07-10-16	14-10-16	14-10-16	Finaliza
01TRATMATEST25	06-10-16	06-10-16	06-10-16	13-10-16	20-10-16	20-10-16	Finaliza
01TRATMATEST26	17-10-16	17-10-16	17-10-16	27-10-16	3-11-16	3-11-16	Finaliza
01TRATMATEST27	17-10-16	17-10-16	17-10-16	20-10-16	08-11-16	08-11-16	Finaliza
01TRATMATEST28	18-10-16	18-10-16	18-10-16	21-10-16	5-11-16	5-11-16	Finaliza
01TRATMATEST29	20-10-16	20-10-16	20-10-16	24-10-16	Retirado	24-10-16	Retirado
01TRATMATEST30	20-10-16	20-10-16	20-10-16	27-10-16	03-11-16	03-11-16	Finaliza
02TRATMATEST01	5-11-16	5-11-16	5-11-16	12-11-16	19-11-16	19-11-16	Finaliza
02TRATMATEST02	8-11-16	8-11-16	8-11-16	17-11-16	24-11-16	24-11-16	Finaliza
02TRATMATEST03	8-11-16	8-11-16	8-11-16	15-11-16	22-11-16	22-11-16	Finaliza
02TRATMATEST04	10-11-16	10-11-16	10-11-16	15-11-16	22-11-16	22-11-16	Finaliza
02TRATMATEST05	10-11-16	10-11-16	10-11-16	15-11-16	22-11-16	22-11-16	Finaliza
02TRATMATEST06	10-11-16	10-11-16	10-11-16	17-11-16	24-11-16	24-11-16	Finaliza
02TRATMATEST07	10-11-16	10-11-16	10-11-16	15-11-16	22-11-16	22-11-16	Finaliza
02TRATMATEST08	10-11-16	10-11-16	10-11-16	17-11-16	24-11-16	24-11-16	Finaliza
02TRATMATEST09	10-11-16	10-11-16	10-11-16	16-11-16	23-11-16	23-11-16	Finaliza
02TRATMATEST10	14-11-16	14-11-16	14-11-16	17-11-16	24-11-16	24-11-16	Finaliza
02TRATMATEST11	14-11-16	14-11-16	14-11-16	18-11-16	30-11-16	30-11-16	Finaliza
02TRATMATEST12	14-11-16	14-11-16	14-11-16	16-11-16	23-11-16	23-11-16	Finaliza
02TRATMATEST13	16-11-16	16-11-16	16-11-16	23-11-16	30-11-16	30-11-16	Finaliza

Código paciente	Visita de selección	Fecha C.I.	Fecha de inclusión	Fecha visita 1	Fecha visita 2	Visita fin de estudio	Motivo fin de estudio
02TRATMATEST14	17-11-16	17-11-16	17-11-16	19-11-16	28-11-16	28-11-16	Finaliza
02TRATMATEST15	17-11-16	17-11-16	17-11-16	24-11-16	01-12-16	01-12-16	Finaliza
02TRATMATEST16	23-11-16	23-11-16	23-11-16	27-01-17	03-02-17	03-02-17	Finaliza
02TRATMATEST17	25-11-16	25-11-16	25-11-16	28-11-16	6-12-16	6-12-16	Finaliza
02TRATMATEST18	28-11-16	28-11-16	28-11-16	1-12-16	15-12-16	15-12-16	Finaliza
02TRATMATEST19	29-11-16	29-11-16	29-11-16	1-12-16	15-12-16	15-12-16	Finaliza
02TRATMATEST20	29-11-16	29-11-16	29-11-16	10-01-17	17-01-17	17-01-17	Finaliza
02TRATMATEST21	06-12-16	06-12-16	06-12-16	13-12-16	20-12-16	20-12-16	Finaliza
02TRATMATEST22	08-12-16	08-12-16	08-12-16	13-12-16	20-12-16	20-12-16	Finaliza
02TRATMATEST23	13-12-16	13-12-16	13-12-16	18-01-17	25-01-17	25-01-17	Finaliza
02TRATMATEST24	13-12-16	13-12-16	13-12-16	12-01-17	19-01-17	19-01-17	Finaliza
02TRATMATEST25	13-12-16	13-12-16	13-12-16	10-01-17	17-01-17	17-01-17	Finaliza
02TRATMATEST26	20-12-16	20-12-16	20-12-16	23-01-17	30-01-17	30-01-17	Finaliza
02TRATMATEST27	21-12-16	21-12-16	21-12-16	12-01-17	25-01-17	25-01-17	Finaliza
02TRATMATEST28	16-01-17	16-01-17	16-01-17	18-01-17	25-01-17	25-01-17	Finaliza
02TRATMATEST29	18-01-17	18-01-17	18-01-17	20-01-17	30-01-17	30-01-17	Finaliza
02TRATMATEST30	23-01-17	23-01-17	23-01-17	Retirado	Retirado	23-01-17	Retirado

3.3. MONITORIZACIÓN

En los siguientes apartados se recogen las fechas de las distintas visitas de monitorización que se han realizado a los centros participantes y un registro de las desviaciones mayores detectadas en las visitas.

3.3.1. Visitas de monitorización

Se muestra a continuación las fechas de todas las visitas de monitorización realizadas.

Tabla de visitas de monitorización

	Inicio	Visita 1	Cierre
CIImCYC	04-07-2016	02-08-2017	02-08-2017

4. VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD

Se recoge a continuación todos los acontecimientos adversos graves (SAE) y reacciones adversas graves e inesperadas (SUSAR) registradas para los sujetos participantes en el estudio.

4.1. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Código sujeto	Fecha inicio/ Fecha fin	Código MEddra	Criterio de gravedad	Grupo tratamiento	Relación
01TRAMATEST05	28-07-16 29-07-16	100000014207 (SOC) Nervous system disorders (HGLT) Neurological disorders NEC (HLT) Disturbances in consciousness NEC (PT) Somnolence (LLT) No aplica	No	Tramadol	Relacionado
01TRAMATEST11	27-09-16 27-09-16	100000011562 (SOC) Nervous system disorders (HGLT) Neurological disorders NEC (HLT) Neurological signs and symptoms NEC (PT) Dizziness (LLT) No aplica	No	Tramadol	Relacionado
01TRAMATEST13	05-11-16 05-11-16	100000034647 (HGLT) General disorders and administration site conditions (HLT) Asthenic conditions (PT) Malaise (LLT) Sickness	No	Tramadol	Relacionado
01TRAMATEST13	05-11-16 05-11-16	100000011562 (SOC) Nervous system disorders (HGLT) Neurological disorders NEC (HLT) Neurological signs and symptoms NEC (PT) Dizziness (LLT) No aplica	No	Tramadol	Relacionado
01TRAMATEST13	05-11-16 05-11-16	100000017043 (SOC) Gastrointestinal disorders (HGLT) Gastrointestinal signs and symptoms (HLT) Nauseas and vomiting symptoms (PT) Vomiting (LLT) No aplica	No	Tramadol	Relacionado
01TRAMATEST13	05-11-16 05-11-16	100000014207 (SOC) Nervous system disorders (HGLT) Neurological disorders NEC (HLT) Disturbances in consciousness NEC (PT) Somnolence (LLT) No aplica	No	Tramadol	Relacionado
01TRAMATEST15	06-10-16 06-10-16	100000034647 (HGLT) General disorders and administration site conditions (HLT) Asthenic conditions (PT) Malaise (LLT) Sickness	No	Tramadol	Relacionado
01TRAMATEST15	06-10-16 06-10-16	100000011562 (SOC) Nervous system disorders (HGLT) Neurological disorders NEC (HLT) Neurological signs and symptoms NEC (PT) Dizziness (LLT) No aplica	No	Tramadol	Relacionado
01TRAMATEST15	06-10-16 06-10-16	100000014207 (SOC) Nervous system disorders (HGLT) Neurological disorders NEC (HLT) Disturbances in consciousness NEC	No	Tramadol	Relacionado

Código sujeto	Fecha inicio/ Fecha fin	Código MEdra	Criterio de gravedad	Grupo tratamiento	Relación
		(PT) Somnolence (LLT) No aplica			
01TRAMATEST15	06-10-16 07-10-16	100000017275 (SOC) Gastrointestinal disorders (HGLT) Salivary gland conditions (HLT) Oral dryness and saliva altered (PT) Dry mounth (LLT) No aplica	No	Tramadol	Relacionado
01TRAMATEST15	06-10-16 07-10-16	100000061646 (SOC) Gastrointestinal disorders (HGLT) Gastrointestinal signs and symptoms (HLT) Gastrointestinal and abdominal pains (excl. oral and troat) (PT) Gastrointestinal pain (LLT) Gut pain	No	Tramadol	Relacionado
01TRAMATEST15	06-10-16 07-10-16	100000013914 (SOC) Nervous system disorders (HGLT) Headaches (HLT) Headaches NEC (PT) Headache (LLT) No aplica	No	Tramadol	Relacionado
01TRAMATEST17	12-10-16 12-10-16	100000013914 (SOC) Nervous system disorders (HGLT) Headaches (HLT) Headaches NEC (PT) Headache (LLT) No aplica	No	Tramadol	Relacionado
01TRAMATEST17	12-10-16 12-10-16	100000034647 (HGLT) General disorders and administration site conditions (HLT) Asthenic conditions (PT) Malaise (LLT) Sickness	No	Tramadol	Relacionado
01TRAMATEST17	12-10-16 12-10-16	100000011562 (SOC) Nervous system disorders (HGLT) Neurological disorders NEC (HLT) Neurological signs and symptoms (PT) Dizziness (LLT) No aplica	No	Tramadol	Relacionado
01TRAMATEST19	19-10-16 19-10-16	100000034647 (HGLT) General disorders and administration site conditions (HLT) Asthenic conditions (PT) Malaise (LLT) Sickness	No	Tramadol	Relacionado
01TRAMATEST19	19-10-16 19-10-16	100000011562 (SOC) Nervous system disorders (HGLT) Neurological disorders NEC (HLT) Neurological signs and symptoms (PT) Dizziness (LLT) No aplica	No	Tramadol	Relacionado
01TRAMATEST21	10-10-16 10-10-16	100000034647 (HGLT) General disorders and administration site conditions (HLT) Asthenic conditions (PT) Malaise (LLT) Sickness	No	Tramadol	Relacionado
01TRAMATEST21	10-10-16 10-10-16	100000011562 (SOC) Nervous system disorders (HGLT) Neurological disorders NEC	No	Tramadol	Relacionado

Código sujeto	Fecha inicio/ Fecha fin	Código MEdra	Criterio de gravedad	Grupo tratamiento	Relación
01TRAMATEST21	10-10-16 10-10-16	(HLT) Neurological signs and symptoms NEC (PT) Dizziness (LLT) No aplica 100000017043 (SOC) Gastrointestinal disorders (HGLT) Gastrointestinal signs and symptoms (HLT) Nauseas and vomiting symptoms (PT) Vomiting (LLT) No aplica 100000014207	No	Tramadol	Relacionado
		(SOC) Nervous system disorders (HGLT) Neurological disorders NEC (HLT) Disturbances in consciousness NEC (PT) Somnolence (LLT) No aplica 100000011562			
01TRAMATEST26	27-10-16 27-10-16	(SOC) Nervous system disorders (HGLT) Neurological disorders NEC (HLT) Neurological signs and symptoms NEC (PT) Dizziness (LLT) No aplica 100000030220	No	Tramadol	Relacionado
01TRAMATEST29	27-10-16 04-11-16	(SOC) Injury, poisoning and procedural complications (HGLT) Injuries NEC (HLT) Muscle, tendon and ligament injuries (PT) Ligament sprain (LLT) Ankle sprain 100000011562	No	Placebo	No relacionado
		(SOC) Nervous system disorders (HGLT) Neurological disorders NEC (HLT) Neurological signs and symptoms NEC (PT) Dizziness (LLT) No aplica 100000011562			
02TRAMATEST04	22-11-16 22-11-16	(SOC) Nervous system disorders (HGLT) Neurological disorders NEC (HLT) Neurological signs and symptoms NEC (PT) Dizziness (LLT) No aplica 100000011562	No	Tramadol	Relacionado
02TRAMATEST16	27-01-17 27-01-17	(SOC) Nervous system disorders (HGLT) Neurological disorders NEC (HLT) Neurological signs and symptoms NEC (PT) Dizziness (LLT) No aplica 100000011562	No	Tramadol	Relacionado
		(SOC) Nervous system disorders (HGLT) Neurological disorders NEC (HLT) Neurological signs and symptoms NEC (PT) Dizziness (LLT) No aplica 100000034647			
02TRAMATEST21	13-12-16 13-12-16	(HGLT) General disorders and administration site conditions (HLT) Asthenic conditions (PT) Malaise (LLT) Sickness	No	Tramadol	Relacionado

4.2. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES (AAG/SAE)

Tabla de acontecimientos adversos graves (AAG/SAE)

Código SAE	Código sujeto	Fecha inicio	Descripción	Criterio de gravedad	Grupo tratamiento
Ninguno					

4.3. REACCIONES ADVERSAS GRAVES (RAG/SAR)

Tabla de reacciones adversas graves (RAG/SAR)

Código SAE	Código sujeto	Fecha inicio	Descripción	Criterio de gravedad	Grupo tratamiento
Ninguno					

4.4. REACCIONES ADVERSAS GRAVES E INESPERADAS (RAGI/SUSAR)

Tabla de acontecimientos adversos graves e inesperadas (RAGI/SUSAR)

Código SAE	Código sujeto	Fecha inicio	Descripción	Criterio de gravedad	Grupo tratamiento
Ninguno					

4.5. RETIRADAS POR SEGURIDAD

Tabla de retiradas por seguridad

Código sujeto	Fecha retirada	Descripción	Criterio de gravedad	Grupo tratamiento	Relación
01TRAMATEST15	06-10-16	Nausea y mareo serios durante la preparación, se suspendió la sesión	No	Tramadol	Relacionado
01TRAMATEST29	24-10-16	No puede continuar por un esguince de tobillo durante un entrenamiento	No	Placebo	No relacionado

CÓDIGO DE SUJETO 01TRAMATEST15

GRUPO DE TRATAMIENTO Tramadol

FECHA DE INICIO / FECHA DE FIN 06-10-16 / 06-10-16

DESCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR Nauseas

CLASIFICACIÓN MedDRA 100000034647

Sistema clasificación órganos y sistemas (SOC) General disorders and administration site conditions

Termino de grupo de alto nivel (HGLT) General system disorders NEC

Termino de alto nivel (HLT) Asthenic conditions

Término preferido (PT) Malaise

Termino de nivel más bajo (LLT) Sickness

CÓDIGO DE SUJETO	01TRAMATEST15
GRUPO DE TRATAMIENTO	Tramadol
FECHA DE INICIO / FECHA DE FIN	06-10-16 / 06-10-16
DESCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR	Mareo
CLASIFICACIÓN MedDRA	100000011562
Sistema clasificación órganos y sistemas (SOC)	Nervous system disorders
Termino de grupo de alto nivel (HGLT)	Neurological disorders NEC
Termino de alto nivel (HLT)	Neurological signs and symptoms NEC
Término preferido (PT)	Dizziness
Termino de nivel más bajo (LLT)	No aplica

CÓDIGO DE SUJETO	01TRAMATEST15
GRUPO DE TRATAMIENTO	Tramadol
FECHA DE INICIO / FECHA DE FIN	06-10-16 / 07-10-16
DESCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR	Somnolencia
CLASIFICACIÓN MedDRA	100000014207
Sistema clasificación órganos y sistemas (SOC)	Nervous system disorders
Termino de grupo de alto nivel (HGLT)	Neurological disorders NEC
Termino de alto nivel (HLT)	Disturbances in consciousness NEC
Término preferido (PT)	Somnolence
Termino de nivel más bajo (LLT)	No aplica

CÓDIGO DE SUJETO	01TRAMATEST15
GRUPO DE TRATAMIENTO	Tramadol
FECHA DE INICIO / FECHA DE FIN	06-10-16 / 07-10-16
DESCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR	Boca seca
CLASIFICACIÓN MedDRA	100000017275
Sistema clasificación órganos y sistemas (SOC)	Gastrointestinal disorders
Termino de grupo de alto nivel (HGLT)	Salivary gland conditions
Termino de alto nivel (HLT)	Oral dryness and saliva altered
Término preferido (PT)	Dry mounth
Termino de nivel más bajo (LLT)	No aplica

CÓDIGO DE SUJETO	01TRAMATEST15
GRUPO DE TRATAMIENTO	Tramadol
FECHA DE INICIO / FECHA DE FIN	06-10-16 / 07-10-16
DESCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR	Dolor intestinal
CLASIFICACIÓN MedDRA	100000061646
Sistema clasificación órganos y sistemas (SOC)	Gastrointestinal disorders
Termino de grupo de alto nivel (HGLT)	Gastrointestinal signs and symptoms
Termino de alto nivel (HLT)	Gastrointestinal and abdominal pains (excl. oral and throat)
Término preferido (PT)	Gastrointestinal pain
Termino de nivel más bajo (LLT)	Gut pain
CÓDIGO DE SUJETO	01TRAMATEST15
GRUPO DE TRATAMIENTO	Tramadol
FECHA DE INICIO / FECHA DE FIN	06-10-16 / 07-10-16
DESCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR	Dolor de cabeza
CLASIFICACIÓN MedDRA	100000014207
Sistema clasificación órganos y sistemas (SOC)	Nervous system disorders
Termino de grupo de alto nivel (HGLT)	Headaches
Termino de alto nivel (HLT)	Headaches NEC
Término preferido (PT)	Headache
Termino de nivel más bajo (LLT)	No aplica
CÓDIGO DE SUJETO	01TRAMATEST29
GRUPO DE TRATAMIENTO	Placebo
FECHA DE INICIO / FECHA DE FIN	27-10-16 / 04-11-16
DESCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR	Esguince de tobillo
CLASIFICACIÓN MedDRA	100000030220
Sistema clasificación órganos y sistemas (SOC)	Injury, poisoning and procedural complications
Termino de grupo de alto nivel (HGLT)	Injuries NEC
Termino de alto nivel (HLT)	Muscle, tendon and ligament injuries
Término preferido (PT)	Ligament sprain
Termino de nivel más bajo (LLT)	Ankle sprain

4.6. FALLECIMIENTOS

Tabla de fallecimientos

Número	Código sujeto	Fecha fallecimiento	Descripción	Criterio de gravedad	Grupo tratamiento
Ninguno					

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Este informe recoge el análisis de los datos registrados de los sujetos participantes en el estudio de indicado para alcanzar los objetivos establecidos en el protocolo vigente.

El análisis estadístico evaluará en la poblaciones por protocolo:

- Descripción de las características basales
- Comprobar el efecto de una dosis aguda de tramadol, en comparación con placebo, en el rendimiento físico y cognitivo en ciclistas.
- Evaluar el efecto del tramadol frente a placebo en índices fisiológicos y subjetivos relacionados con el rendimiento en ciclismo.
- Evaluar los efectos del tramadol frente a placebo en atención sostenida en reposo.
- Evaluar los efectos del tramadol frente a placebo en atención sostenida durante un esfuerzo al umbral de potencia funcional en ciclismo.

Finalmente se evaluará la seguridad midiendo:

- Incidencia de acontecimientos adversos (AA)
- Retiradas por seguridad
- Fallecimientos

5.1. CONSIDERACIONES GENERALES DEL ANÁLISIS

Se recogen a continuación las consideraciones generales que se han tenido en el análisis estadístico.

5.1.1.Descripción de datos

Las variables cualitativas se han descrito mediante frecuencia y porcentajes basados en el tamaño de la muestra de no perdidos. Las variables cuantitativas mediante el tamaño de la muestra de no perdidos (n), media, desviación estándar (DE), mediana, percentil 25 (p25), percentil p75 (p75), máximo y mínimo.

5.1.2.Tratamiento de datos perdidos

Se han realizado análisis de casos completos de forma que los datos perdidos no han sido sometidos a ningún tipo de imputación. En cada descripción de resultados se cuantificará el número de valores perdidos.

5.1.3.Informe de consensos

Todos los resultados se expresarán según las siguientes directrices:

- La media, desviación estándar (DE) y otros parámetros estadísticos que no sean cuantiles se informarán con el primer decimal superior a los datos originales. Los cuantiles como mediana, mínimo y máximo usan el mismo número de cifras decimales que los datos originales.
- Aquellos parámetros estimados que no estén en la misma escala que las observaciones brutas (por ejemplo, los coeficientes de regresión) serán mostrados con 3 cifras significativas.

- Los valores de $p \geq 0,001$ se muestran con 3 decimales. Los valores de $p < 0,001$ se muestran como " $< 0,001$ ".

5.1.4. Datos técnicos

En ambos cohortes, los efectos principales del potencia espectral de la condición (tramadol, placebo) fueron examinados por separado para la significación en cada período (línea de base, calentamiento, UPF, recuperación). En ausencia de hipótesis fuertes a priori, se utilizó una prueba de permutación no paramétrica escalonada, basada en agrupaciones (Maris & Oostenveld, 2007) sin suposiciones previas sobre cualquier rango de frecuencia o área de interés. El algoritmo realizó una prueba t para muestras dependientes en todos los electrodos individuales x pares de frecuencias y muestras agrupadas con valores t positivos y negativos que excedieron un umbral ($p < 0,05$, de dos colas) basado en la adyacencia espacial y espectral. Estas comparaciones se realizaron para cada intervalo de frecuencia de 1 Hz y para cada electrodo sin suposiciones a priori en el rango de frecuencia o región de interés.

A continuación, las estadísticas a nivel de agrupaciones se calcularon tomando la suma de los valores t dentro de cada grupo. Los ensayos de los dos conjuntos de datos (tramadol, placebo) fueron mezclados aleatoriamente y se calculó la estadística máxima de nivel de grupo para estos nuevos conjuntos de datos mezclados. El procedimiento anterior se repitió 5000 veces para estimar la distribución de las estadísticas máximas a nivel de grupo obtenidas por azar. La proporción de particiones aleatorias que resultaron en una estadística de prueba más grande que la original determinó el valor p de Monte Carlo de dos colas. Un p-valor de la agrupación original estadística más pequeña que la crítica de Monte-Carlo p-valor indicó diferencias significativas entre los dos conjuntos de datos.

Además, el período de ejercicio de 20 minutos se dividió en dos bloques temporales de 10 minutos para investigar el efecto de la duración de la tarea en la potencia espectral del EEG. Para cada cohorte probamos por separado la interacción entre condición (tramadol, placebo) y tiempo sobre tarea (bloque 1, bloque 2) aplicando la prueba de permutación al bloque de diferencias 2 - bloque 1. En el cohorte 2, los efectos principales de la condición (tramadol, placebo) relacionados con la desviación espectral relacionada con el evento para cada estímulo (objetivo 1, objetivo 2 y estándar) también se analizaron aplicando la prueba de permutación basada en grupos. Con el fin de reducir la posibilidad de que la tasa de error de tipo I, establecemos un criterio a priori de colapso de datos en cuatro bandas de frecuencia: theta (4-8 Hz), alpha (8-14 Hz), inferior beta (14-20 Hz) y beta superior (20-40 Hz). Para evitar una superposición con las respuestas de comportamiento, también se limitaron las ventanas de tiempo de interés a los primeros 300 ms y 500 ms después del inicio de estímulos (basado en el comportamiento promedio de los tiempos de respuesta) para los ensayos objetivo y estándar, respectivamente.

Finalmente, se realizó un análisis agrupado con datos EEG de ambos cohortes. Se combinaron las bases de datos de potencia espectral basal de ambos cohortes para analizar el efecto principal de potencia espectral de sesión (tramadol, placebo) utilizando una prueba de permutación no paramétrica basada en agrupaciones, sin suposiciones previas sobre el área o rango de frecuencia de interés. Los datos de la línea base se agruparon ya que esta fase era idéntica en los dos experimentos, lo que nos permitió aumentar la potencia estadística al contar en el análisis estadístico con 56 participantes.

Los datos de comportamiento del segundo experimento se analizaron utilizando un diseño intra-sujeto con los factores de sesión (tramadol, placebo) y tiempo en la tarea (bloque 1, bloque 2). Obsérvese que los 20 minutos se dividieron en bloques de 10 minutos para investigar el curso del tiempo de la potencia, el tiempo de reacción y la precisión durante las sesiones. Todos los análisis

se realizaron mediante pruebas estadísticas no paramétricas de permutación basado en Monte Carlo (Ernst, 2004; Pesarin & Salmao, 2010).

5.2. POBLACIONES DE ANÁLISIS

Para este estudio se definen un total de 2 poblaciones de análisis:

- Población por protocolo: todos los sujetos incluidos en el estudio que completen correctamente todos los procedimientos recogidos en el protocolo.
- Población de seguridad: todos los sujetos incluidos en el estudio que hayan recibido al menos una vez una de las intervenciones a estudio.

No se ha realizado ningún análisis de subpoblaciones.

5.3. CRITERIOS DE VALORACIÓN

Se definen en los siguientes puntos los diferentes criterios que se utilizarán para la valoración de los objetivos del estudio.

5.3.1. Rendimiento físico

La evaluación de rendimiento físico, se realizará mediante la diferencia de medias del umbral de potencia funcional (UPF). Se ha definido como la potencia media más alta que puede mantener durante 1 hora aproximadamente (Allen & Coggan, 2010). Cuando se mide correctamente, UPF es una intensidad que es similar al umbral de lactato en sangre, que a su vez se ha encontrado que es altamente predictivo del rendimiento en eventos y distancias de resistencia (Faude et al., 2009). Se evaluará la diferencia de la potencia media entre las dos condiciones que presentará el paciente, con tratamiento de tramadol y de placebo.

5.3.2. Atención sostenida

Se evaluará la atención sostenida mediante la diferencia de medias de tiempo de reacción y precisión en la respuesta en las condiciones de tratamiento con tramadol y placebo.

5.3.3. Rendimiento subjetivo

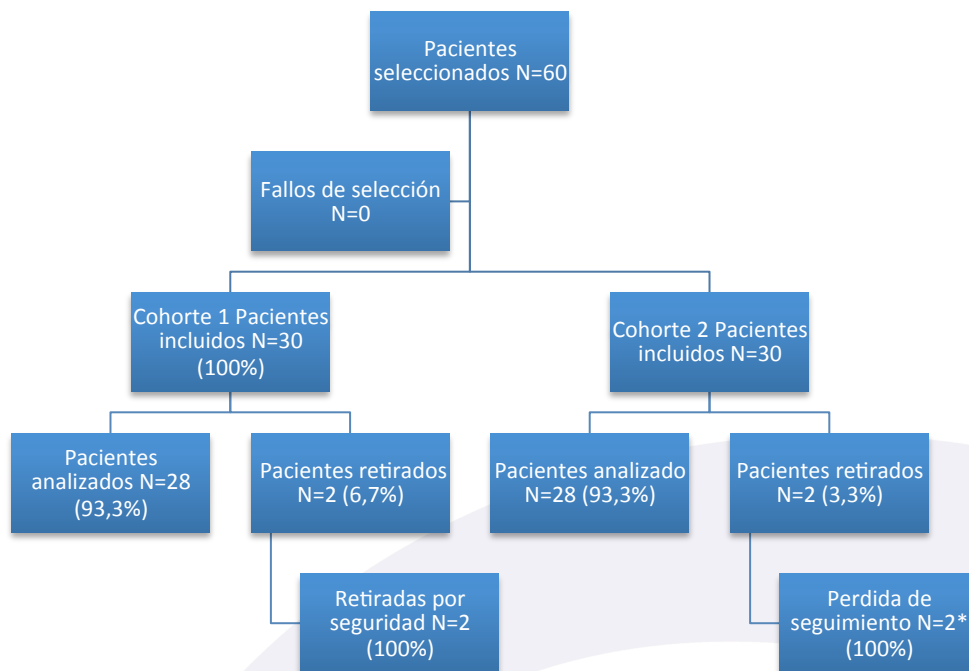
Evaluación del rendimiento subjetivo, se realizará mediante la escala de Borg (RPE 6-20), la escala visual analógica (EVA) y el cuestionario del perfil de estados de ánimo (POMS, por sus siglas en inglés).

5.3.4. Criterios de valoración de seguridad

Se valorará la aparición en frecuencias según los acontecimientos adversos aparecidos durante el ensayo, siguiendo las definiciones de la conferencia internacional de armonización (ICH).

5.4. ANÁLISIS DE POBLACIÓN POR PROTOCOLO

En el gráfico a continuación se indica la población incluida en el análisis



* Hubo un paciente que no acudió a las visitas, paciente 30 y otro paciente que a pesar de acudir a la visita, por un error en el cicloergómetro, no se pudieron grabar los datos por lo que se decide eliminar el paciente completo.

5.4.1. Descripción de las características basales

Cohorte 1.

La muestra de los incluidos era de 30 ciclistas, 20 hombres y 10 mujeres (edad media (DE) 25,6 (7,48) años, peso 69,07 (31,04) Kg; VO2máx: 49,17 (7,29) ml/min/ kg).

Cohorte 2.

En el cohorte 2 se han incluidos 30 ciclistas (edad media (DE) 25,24 (5,44) años, peso 73,2 (39,55) Kg; VO2máx: 54,14 (5,74) ml /min/ kg).

5.4.2. Evaluación del rendimiento físico

Cohorte 1.

Los datos se refieren a 28 sujetos (ver arriba los excluidos y los retirados; total de 2 sujetos). La potencia media (vatios) durante el ensayo del UPF de 20 minutos fue significativamente ($p < 0,01$) más alta en la condición de tramadol [221,93 IC del 95% (209,86 - 234)] que en la condición de placebo [210,64 IC del 95% (198,7 - 222,72)]. Si consideramos la prueba como dos bloques de diez minutos cada uno, no hubo un efecto principal de tiempo (primero vs segundo) ni una interacción entre la condición y el tiempo ($p > 0,05$).

Hubo una diferencia significativa ($p < 0,01$) entre condiciones en los valores de frecuencia cardíaca: 165,63 IC 95% (161,85-169,19) para tramadol, frente a 162,07 IC 95% (152,49-165,63) ppm⁻¹, para placebo.

Cohorte 2.

Los datos se refieren a 28 sujetos (2 sujetos perdidos, un sujeto por pérdida de seguimiento y otro sujeto por pérdida de datos). En este caso, hubo una interacción entre condición (tramadol, placebo) y el tiempo (segunda parte vs primera). La potencia durante la segunda mitad de la prueba fue mayor en la condición de tramadol: 238.95 95% IC (223,97 - 253.92) vatios que para placebo: 231.08 95% IC (215.58 - 246.58) vatios; $p = 0,03$. En la primera parte, no hubo diferencias significativas [para tramadol: 234.15 95%IC (223,99 - 244,47); para placebo: 230,77 95%IC (220,82 - 240,82) vatios; $p > 0.05$].

Del mismo modo a la potencia, la frecuencia cardíaca mostró una interacción entre la condición y el tiempo. La frecuencia cardíaca alcanzó diferencias estadísticamente significativas durante la segunda mitad de la prueba bajo condiciones de tramadol ($p = 0,01$), pero cuando se corrigió para la comparación post hoc el efecto no fue significativo ($p_{adj} > 0,05$).

5.4.3. Evaluación de la atención sostenida

5.4.3.1. Evaluación de la atención sostenida en reposo

El tiempo de reacción fue medido con una tarea de vigilancia modificada (PVT) (milisegundos (ms)). Esta tarea se desarrolló para medir la atención sostenida (vigilancia) registrando el tiempo de reacción de los participantes a estímulos visuales que se producen a intervalos entre estímulos aleatorios. Cada ensayo comenzó con la presentación de una pantalla en blanco en un fondo negro durante 2000 ms y posteriormente, una circunferencia roja vacía (es decir, estímulo, 6,68 ° Å ~ 7,82 Å de ángulo visual a una distancia de visualización de 60 cm) fondo negro. A continuación, en un intervalo de tiempo aleatorio (entre 2000 y 10000 ms), la circunferencia se llenó repentinamente de color rojo (es decir, el estímulo objetivo). Las instrucciones para los participantes fueron de responder lo más rápido posible una vez que habían detectado la presentación del círculo relleno, que se presentó durante 500 ms con un máximo de 1500 ms de tiempo para responder. No tenían que anticipar la respuesta (tiempo de reacción <100 ms se consideró un error). Los participantes tuvieron que presionar la barra de espacio en el teclado con la mano dominante. La tarea involucró un solo bloque de 5 minutos de duración total.

Cohorte 1.

No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) en el tiempo de reacción entre las condiciones: tramadol: 269,79 95% IC (264,87 - 276,93) vs placebo: 264,86 95% IC (257,08 - 272,93) ms. No hubo efecto principal ni en la medición pre-post (ejercicio) ni interacción entre factores (ambas $p > 0.05$).

Cohorte 2.

El mismo resultado lo hemos encontrado en el Cohorte 2. El tiempo de reacción la PVT no fue diferente entre la condición de tramadol: 269,79 IC del 95% (262,79 - 276,86) y placebo 264,87 (257,19 - 272,71) ms. No hubo efecto principal para la medida pre-post ni interacción entre factores (ambas $p > 0.05$).

5.4.3.2. Evaluación de la atención sostenida durante el ejercicio

Cohorte 2.

La evaluación de la atención sostenida durante el ejercicio se ha registrado exclusivamente en el Cohorte 2. Se ha utilizado una tarea de tres estímulos denominada *Oddball*. Esta tarea fue diseñada para medir la atención sostenida mediante la presentación aleatoria de una secuencia de estímulos visuales. Se presentaron un total de 600 estímulos, consistentes en un círculo azul frecuente, un círculo azul poco común y un cuadrado rojo poco común con probabilidades de 0,80, 0,10 y 0,10, respectivamente. Los círculos azules pequeños ($1.15^\circ \times 1.15^\circ$) fueron considerados estímulos estándar. Los círculos azules grandes que eran ligeramente más grandes que el círculo estándar ($2.30^\circ \times 2.30^\circ$) se definieron como objetivo 1. Finalmente, los cuadrados rojos poco frecuentes ($2.00^\circ \times 2.00^\circ$) fueron definidos como objetivo 2. El estímulo se presentó en el centro de la pantalla en un intervalo de tiempo aleatorio (entre 0 y 800 ms) durante 150 ms. Los participantes debían responder tanto al objetivo 1 como al objetivo 2 con el dedo pulgar de su mano dominante presionando un botón conectado al manillar de la bicicleta y no responder a los estímulos estándar. No hubo diferencias significativas entre condiciones para el Objetivo 1 (círculo azul grande) y el Objetivo 2 (cuadrado rojo) para la precisión y para el tiempo de reacción (ambas $p > 0,05$). Tampoco se encontraron diferencias significativas entre condiciones para la precisión al estímulo estándar ($p > 0,05$).

5.4.4. Rendimiento subjetivo.

Cohorte 1.

La escala de percepción del esfuerzo RPE6-20 no mostró ninguna diferencia significativa entre la condición después del ejercicio ($p > 0,05$).

En la pregunta de la carga mental en la escala visual analógica hubo un efecto principal de medida (pre-post) ($p < 0,01$). El efecto principal se explica mejor por la interacción entre la condición y la medida. Después del ejercicio de UPF, los participantes mostraron una mayor fatiga mental en la condición de tramadol que en la condición de placebo (34 vs 22; $p = 0,046$). Sin embargo, cuando corregimos por comparaciones múltiples, el efecto de la interacción no fue significativo ($p = 0,056$).

Activación e índice de fatiga mostraron un efecto principal de medida (ambos $p < 0,01$), pero no mostraron un efecto principal para la condición ni una interacción ($p > 0,05$). Finalmente, la carga cognitiva de la sesión no alcanzó una diferencia significativa ($p > 0,05$).

En el cuestionario POMS se encontró una interacción entre condición y medida (pre vs post) para la fatiga ($p = 0,03$), confusión ($p < 0,01$) y tensión ($p < 0,01$). En la condición de tramadol, los participantes mostraron una mayor fatiga (52 vs 47, $p_{\text{adj}} < 0,01$), confusión (41 vs 38, $p_{\text{adj}} < 0,01$) después de la prueba de UPF. El puntaje de tensión fue menor antes del ensayo con tramadol que con el placebo (35 vs 38; $p_{\text{adj}} = 0,06$). El índice de enfado mostró un efecto principal para la medida ($p < 0,01$) con valores más altos después de la prueba, pero no mostró ningún efecto de condición ni interacción. Ninguno de los otros factores (depresión y vigor) mostraron diferencias significativas (ambas $p > 0,05$).

Cohorte 2.

La escala RPE6-20 no mostró ninguna diferencia significativa entre la condición después de la UPF de 20 minutos ($p > 0,05$).

Se encontró un efecto principal de la medida para la fatiga y la carga mental ($p < 0,01$) en ambas condiciones en la EVA (mayor fatiga mental: 31 vs 54 y carga mental: 25 vs 44, después de la

prueba). Ninguno de las otras preguntas alcanzó diferencias significativas ($p < 0,05$).

En el cuestionario POMS encontramos un efecto principal de medida para el factor enfado y fatiga ($p < 0,05$). Los participantes mostraron menor enfado: 42 vs 40; y una mayor fatiga: 44 vs 51, después de la prueba de UPF. Ninguno de los otros factores mostraron diferencias significativas (todas las $p > 0,05$).

Datos EEG.

En ambos cohortes hemos recogido los datos EEG a partir de 105' después de la administración del fármaco o placebo, en reposo y durante el ejercicio.

Los datos de EEG se registraron a 1000 Hz usando un sistema de actiCHamp de 64 canales (Brain Products GmbH, Munich, Alemania) con electrodos activos posicionados de acuerdo con el sistema internacional 10-20 EEG y referenciados al electrodo Cz. El gorro se adaptó al tamaño de cabeza individual y cada electrodo se llenó con gel Signa Electro (Parker Laboratories, Fairfield, NJ) para optimizar la transducción de la señal. Los participantes fueron instruidos para evitar los movimientos del cuerpo tanto como fuese posible, y para mantener su mirada en el centro de la pantalla durante la tarea. Las impedancias de los electrodos se mantuvieron por debajo de 10 k Ω . El pre-procesamiento de EEG se llevó a cabo utilizando scripts personalizados de Matlab y de las herramientas de Matlab de EEGLAB (Delorme & Makeig, 2004) y Fieldtrip (Oostenveld et al., 2011). Los datos de EEG fueron re-muestreados a 500 Hz, filtrando a 1 y 40 Hz para eliminar la señal derivada del ruido, y volver a referenciarse a una referencia media común. Los electrooculogramas horizontales (EOG) fueron registrados por electrodos externos bipolares para la detección offline de artefactos oculares. Se utilizó un análisis de componente independiente para confirmar y eliminar los componentes del EEG que reflejan los parpadeos oculares (Hoffmann & Falkenstein, 2008).

Análisis de potencia espectral. Los electrodos que presentaban un espectro anormal de potencia se identificaron mediante inspección visual y se sustituyeron por interpolación esférica. Los datos de EEG procesados de cada periodo experimental (Línea de base, calentamiento, UPF, recuperación) se segmentaron posteriormente en épocas de 1-s. La descomposición espectral de cada época se calculó mediante la Transformación Rápida de Fourier (FFT) aplicando una ventana de Hamming simétrica y los valores de potencia obtenidos se promediaron a través de periodos experimentales.

Análisis tiempo-frecuencia. La actividad EEG espectral de la tarea se evaluó mediante el cálculo de perturbaciones espectrales relacionadas con eventos en épocas que se extienden de -500 ms a 500 ms tiempo- anclado al inicio de cada estímulo para frecuencias entre 4 y 40 Hz. La descomposición espectral se realizó usando wavelets sinusoidales con 3 ciclos a la frecuencia más baja y aumentando en un factor de 0,8 con frecuencia creciente. Los valores de potencia se normalizaron con respecto a una línea de base de pre-estímulo de -50 ms a 0 ms y se transformaron en la escala de decibelios ($10 * \log_{10}$ de la señal).

Resultados EEG

Cohorte 1.

Se encontraron diferencias significativas en la condición de línea base inicial para el rango de frecuencia de 14-20 y 20-40 Hz. En el rango 14-20 se encontró una agrupación de electrodos de 24 canales significativa ($p < 0.01$), resultado en más potencia para la condición de tramadol. En el rango de 20-40 Hz hubo una agrupación de 47 electrodos ($p < 0.01$) igualmente con mas potencia para la condición de tramadol.

Para la condición de calentamiento, encontramos agrupaciones de electros significativas (todas $ps = 0.01$) para los rangos de frecuencia 4-8 Hz (3 canales), 8-14 Hz (3 canales) y 14-20 Hz (3 canales). En todos los rangos de frecuencia se encontró una mayor potencia en la condición de tramadol comparado con la condición de placebo.

En la condición de ejercicio (UPF) encontramos diferencias significativas ($p < 0.01$) con una potencia mayor en una agrupación de 4 electrodos en el rango de frecuencias de 8-14 Hz. No se encontraron diferencias significativas para la interacción de condición (tramadol, placebo) y periodo de tiempo (bloque 1, bloque 2) en ningún rango de frecuencia ni agrupación de electrodos. No se encontraron diferencias significativas en ningún rango de frecuencias para la condición de recuperación.

Con respecto a la línea base post, encontramos diferencias significativas para una agrupación de 4 electrodos ($p = 0.02$) habiendo menos potencia en el rango de frecuencia de 20-40 Hz en la condición de tramadol.

Cohorte 2.

Con respecto al análisis tónico de la cohorte 2 (28 participantes) se encontraron diferencias significativas ($p = 0.01$) para la interacción de condición (tramadol, placebo) y periodo de tiempo (bloque1, bloque 2) en el rango de frecuencia de 4-8Hz (6 electrodos). En la condición de tramadol hubo menos potencia en comparación con placebo en el bloque 1, mientras no hubieron diferencias en el bloque 2. Para el resto de rangos de frecuencias no se hallaron diferencias significativas. Se encontraron diferencias significativas en la condición de línea base inicial para el rango de frecuencia de 4-8 Hz (15 canales) y 14-20 Hz (3 canales), ambas $p < 0.01$. En ambos casos se detectó una mayor potencia para la condición de placebo comparado con tramadol.

Para la condición de calentamiento, encontramos agrupaciones de electros significativas para los rangos de frecuencia 1-4 Hz (3 canales, $p < 0.01$) 4-8 Hz (3 canales $p < 0.01$), 8-14 Hz (3 canales $p < 0.01$) y 20-40 Hz (3 canales $p = 0.01$). En todos los rangos de frecuencia se encontró una mayor potencia en la condición de placebo comparado con la condición de tramadol.

Se encontraron diferencias significativas en la condición de recuperación para todos los rangos de frecuencia: 1-4 Hz (21 canales, $p < 0.01$), de 4-8 Hz (12 canales, $p < 0.01$), 14-20 Hz (11 canales, $p < 0.01$) y 20-40 Hz (21 canales, $p < 0.01$). En todos los casos se detectó una mayor potencia para la condición de placebo comparado con tramadol.

Con respecto a la línea base post, solo encontramos diferencias significativas para una agrupación de 24 electrodos ($p < 0.001$) en el rango de frecuencia de 4-8 Hz habiendo más potencia en la condición de placebo.

Con respecto al análisis fásico (estímulos de la tarea oddball) encontramos diferencias en los rangos de frecuencia 8-14 Hz (15 canales, $p < 0.01$) y 14-20 Hz (24 canales, $p < 0.01$) para el Objetivo 1. En ambos casos, hubo una mayor potencia en la condición de placebo respecto a tramadol. No hubo diferencias en el resto de rango de frecuencias. Además se encontró una interacción de condición (tramadol, placebo) y periodo de tiempo (bloque1, bloque 2) para el Objetivo 1. Hubo una agrupación de 10 electrodos ($p < 0.01$) en el rango de frecuencia de 8-14 Hz. Los resultados indican que hubo una mayor potencia en el bloque 1 para la condición de placebo, mientras no hubo diferencias en el bloque 2.

No se encontraron diferencias significativas en el resto de análisis, estímulo estándar y Objetivo 2.

RESULTADOS GENERALES

Como análisis complementario, decidimos hacer un análisis teniendo en cuenta los 56 participantes en su conjunto, para incrementar la potencia estadística. Realizamos el análisis para los datos de EEG de línea base (antes del test físico), ya que era la fase del experimento que era idéntica en para las dos cohortes. Las demás fases no podían agruparse debido a que los participantes de la cohorte 2, realizaban una tarea cognitiva durante el esfuerzo físico.

Los datos EEG agrupados (Cohorte 1 y 2) mostraron una potencia significativamente mayor en la banda de frecuencia beta (14-40 Hz) en la condición basal en el tramadol que en la condición placebo (105 minutos después del consumo de la sustancia).

5.5. ANÁLISIS DE LA SEGURIDAD

5.5.1. Incidencias de acontecimientos adversos (AA)

Se han registrado un total de 27 acontecimientos adversos en 13 pacientes (21,6%). De los cuales 9 pacientes fueron de la cohorte 1 (30%), y 4 (13,3%) fueron de la cohorte 2.

Del total de 27 acontecimientos adversos, todos (100%) fueron acontecimientos adversos no graves. El 96,3% (26/27) se produjeron en los pacientes cuando tomaron tramadol y fueron relacionados con la medicación a estudio. Los acontecimientos adversos de sistema nervioso central fueron los más frecuentes (59,2%) 16/27, seguido del malestar general 6/27 (22,2%), los síntomas gastrointestinales 4/27 (14,8%), todos estos síntomas estuvieron relacionado con tramadol. El acontecimiento adverso no relacionado con tramadol, fue un paciente que tuvo un esquinque de tobillo dos días después de la prueba con placebo.

Acontecimientos adversos ocurridos durante el ensayo clínico

	Acontecimiento adverso	Frecuencia
Sistema nervioso central 16 (59,2%)	Mareos	10 (37%)
	Somnolencia	4 (14,8)
	Dolor de cabeza	2 (7,4%)
Generales 6 (22,2%)	Malestar general	6 (22,2%)
	Vómitos	2 (7,4%)
Gastrointestinal 4 (14,8%)	Boca seca	1 (3,7%)
	Dolor abdominal	1 (3,7%)
	Rotura de ligamento	1 (3,7%)
Lesiones 1 (3,7)		

5.5.2. Retiradas por seguridad

Hubo dos retiradas de seguridad en la cohorte 1. Una estuvo relacionada con el tramadol y la otra no estuvo relacionado.

La retirada por seguridad relacionada con tramadol, sucedió que el voluntario tras la toma de tramadol tuvo un cuadro confusional con dolor de cabeza, mareos, nauseas y vómitos que le impedía realizar el test físico. Tras una hora en observación por los investigadores, el cuadro remitió sin secuelas.

La retirada de seguridad no relacionada con tramadol, fue un paciente que tuvo un esquinque de tobillo dos días después de la prueba con placebo, lo que le impidió realizar la prueba a los 7 días después como estaba programado por lo que fue retirado.

5.5.3. Fallecimientos

No hubo ningún fallecimiento durante este ensayo

6. VALORACIÓN CLÍNICA

Rendimiento físico

- Se ha objetivado un aumento en el rendimiento físico (potencia) en los pacientes cuando están en tratamiento con tramadol frente a placebo, aunque en la Cohorte 2 ese efecto dependía del tiempo durante el cuál realizaban el esfuerzo.
- Se ha objetivado un aumento de la frecuencia cardíaca en pacientes en tratamiento con tramadol frente a placebo, que igualmente dependía del tiempo durante el cuál realizaban el esfuerzo en la Cohorte 2.

Atención sostenida (medidas de comportamiento)

En reposo

- No se ha objetivado una diferencia en el tiempo de respuesta en pacientes en tratamiento con tramadol frente a placebo.

Durante el ejercicio

- No se ha objetivado una diferencia en el tiempo ni la exactitud de respuesta en pacientes en tratamiento con tramadol frente a placebo.

Rendimiento subjetivo

- No se ha objetivado una diferencia en la percepción del esfuerzo medido por la escala RPE6-20 en pacientes tratamiento con tramadol frente a placebo.
- Se ha objetivado una diferencia en la fatiga mental percibida en pacientes tratamiento con tramadol frente a placebo.
- Se ha objetivado una mayor fatiga, y confusión y menor enfado en los pacientes tratados con tramadol frente a placebo medido por el cuestionario POMS.

Datos de Electroencefalograma

Los datos EEG mostraron una potencia significativamente mayor en la banda de frecuencia beta (14-40 Hz) en la condición basal en el tramadol que en la condición placebo (105 minutos después del consumo de la sustancia). Durante el ejercicio (en la Cohorte 2), se ha mostrado un efecto del tratamiento con tramadol (vs. Placebo) en el análisis del EEG anclado a los estímulos a los que los pacientes debían prestar atención. En la primera parte del esfuerzo físico (primeros 10'), la potencia EEG en el rango alpha (8-14 HZ) fue mayor en la condición placebo que en la condición de tramadol. En la segunda parte no hubo diferencias.

Acontecimientos adversos

El 21,6% de los pacientes del ensayo presentó algún acontecimiento adverso, ninguno de los cuales fueron graves. El acontecimiento adverso más frecuente fue mareos que representa el 37% de todos los acontecimientos adversos registrados. Hubo dos retiradas por seguridad, uno relacionado con la medicación a ensayo y otra no relacionada. No hubo fallecimientos

7. ÍNDICE DE ANEXOS

1. No aplica

8. ABREVIATURAS

- AA. Acontecimiento adverso
- AEMPS. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
- CEICR. Comité ético de investigación clínica de referencia
- CI. Consentimiento informado
- CRD. Cuaderno de recogida de datos
- CRO. Organización de investigación por contrato
- EEG. Electroencefalograma
- EMA. *European Medicines Agency*
- FC. Frecuencia cardiaca
- IMC. Índice de masa corporal
- Inf. Inferior
- Lím. Límite
- RAG. Reacción adversa grave
- RAGI. Reacción adversa grave e inesperada
- SAE. Reacción adversa grave.
- Sup. Superior
- TA. Tensión arterial

9. BIBLIOGRAFÍA

1. No aplica.

10. CONTROL DE CAMBIOS

Nº VERSIÓN	CAMBIOS REALIZADOS	FECHA
1	Redacción del documento	21-03-2017

11. HOJA DE FIRMAS

Redactado por: Emilio García Cabrera Jefe de proyecto Delos Clinical	Revisado por: Thomas Zdonai Investigador colaborador CimcyC	Aprobado por: Daniel Sanabria Lucena Promotor del estudio CimcyC
Fecha: 21 de marzo de 2017 Firma: 	Fecha: 29 de mayo de 2017 Firma: 	Fecha: 2 de junio de 2017 Firma: 