

Estudio controlado, doble ciego, randomizado, multicéntrico, para evaluar la eficacia de la combinación fija tiocolchicósido más diclofenaco potásico en contracturas

Multicentered, randomized, double-blind and controlled study for the evaluation of efficacy of a set combination of thiocolchicoside plus potassium diclofenac in spasms

Dr. Iván Guayasamín Landázuri,^I Dr. Oswald Pacheco Vargas,^I Dr. Jaime Moreno Obando,^{II} Dr. Carlos Ballesteros Ponce,^{III} Dr. Julián Vacas Salazar,^{IV} Dr Ernesto Mantilla Gonzalez,^V Dra. Gloria García Burgos^{II}

^I Hospital del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social Teodoro Maldonado Carbo. Servicio de Ortopedia y Traumatología, Guayaquil, Ecuador.

^{II} Mamut Andino. Departamento Medicina Laboral, Guayaquil, Ecuador.

^{III} Centro Médico Metropolitano. Consulta de Traumatología, Quito, Ecuador.

^{IV} Hospital Metropolitano. Consulta de Traumatología, Quito, Ecuador.

^V Hospital Metropolitano, Servicio de Ortopedia y Traumatología, Quito, Ecuador.

RESUMEN

Objetivo: determinar la eficacia y la tolerabilidad de la combinación a dosis fija, en una sola tableta, de tiocolchicósido 4 mg más diclofenaco potásico 50 mg en la reducción de la contractura muscular aguda estriada dolorosa comparado contra placebo y el uso de paracetamol tabletas de 500 mg como medicación de rescate.

Métodos: fueron reclutados 97 pacientes de 2 ciudades ecuatorianas, Quito y Guayaquil, en tres centros de investigación, públicos y privados, con cervicalgia, dorsalgia y lumbalgia, principalmente de causa funcional. Los pacientes fueron asignados al azar en dos grupos: 1) grupo medicación activa, tiocolchicósido más diclofenaco potásico, 50 pacientes, 2) grupo placebo 47 pacientes. La eficacia en ambos grupos se evaluó por la reducción de la contractura muscular apreciada por inspección, palpación y reducción del dolor medido por una escala visual análoga, después de 5 días de tratamiento.

Resultados: la evolución del grado de contractura muscular en el grupo medicación activa por evaluación visual pasó de un 100 % con contractura visible

con o sin actividad antiálgica fija a 96 % sin signos visibles de contractura; de un 82 % de contractura moderada a severa con o sin dolor evocado por palpación a un 74 % de contractura leve sin dolor y 26 % de ausencia de contractura. El promedio de dolor según la escala visual análoga disminuyó de 6,66 cm antes del tratamiento a 0,86 cm al finalizar el quinto día de tratamiento. Los efectos adversos fueron leves en el grupo tratado.

Conclusiones: la combinación fija de tiocolchicósido 4 mg más diclofenaco potásico 50 mg en una sola tableta, administrado dos veces al día, es eficaz en el manejo de la contractura muscular aguda dolorosa de diversa etiología de manera estadísticamente significativa, bien tolerada y no altera el rendimiento psicomotor.

Palabras clave: contractura muscular, cervicalgia, dorsalgia, lumbalgia, tiocolchicósido, diclofenaco potásico, *tapping test*, *test de Pauli*.

ABSTRACT

Objective: to determine the efficacy and tolerability of a combination at a set dose in a single tablet of thicolchicoside 4 mg plus potassium diclofenac 50 mg in the reduction of painful acute muscle spasm compared with the placebo and the use of 500 mg paracetamol as rescue medication.

Methods: ninety seven patients from two Ecuador cities, named Quito and Guayaquil, were recruited in three research centers, both public and private. They suffered cervical pain, low back pain and dorsal pain, mainly of functional cause. The patients were randomly assigned in two groups 1) active medication group with 50 patients treated with thicolchicoside plus potassium diclofenac and 2) placebo group with 47 patients. The efficacy of both groups was evaluated by the reduction of muscle spasms observed in checking, palpation and pain reduction measured in an analogue visual scale after 5 days of treatment.

Results: the progress of the muscle spasm degree in the active medication group according to visual evaluation went from 100 % with visible spasm with or without fixed antialgic activity to 96 % with no visible signs of spasm; from 82 % of moderate spasm to severe with or without evoked pain by palpation to 74 % of mild spasm without pain and 26 % of spasm-free muscle. The pain average according to the visual scale decreased from 6.66 cm before treatment to 0,86 cm after the 5th day. The adverse effects were mild in the treated group.

Conclusions: the fixed combination of thicolchicoside 4mg plus potassium diclofenac 50 mg in a single tablet, administered two times a day is efficacious in the painful acute muscle spasm of diverse etiology in a statistically significant way, well-tolerated and with no alteration of the psychomotor performance.

Keywords: muscle spasm, cervical pain, dorsal pain, low back pain, thicolchicoside, potassium diclofenac, *tapping test*, *Pauli's test*.

INTRODUCCIÓN

Patologías con espasmo muscular como las cervicalgias (torticolis), dorsalgias y lumbalgias son dolencias que frecuentemente afectan la calidad de vida personal o

profesional de los individuos. Datos reportados en estudios epidemiológicos indican por ejemplo que entre el 60 y el 80 % de la población en los países industrializados experimenta dolor agudo de espalda baja (LBP) en algún momento de su vida¹⁻⁴ y que este representa el trastorno músculoesquelético dominante como la causa más común de ausencia al trabajo.¹

El espasmo muscular es una contracción involuntaria y persistente de un músculo o grupo de ellos que puede hacer que estos se endurezcan o se abulten y causen dolor. Se pueden presentar en cualquier músculo del cuerpo y suelen mejorar o desaparecer tomando algún tipo de relajante muscular.^{5,6}

El síntoma más frecuente de una contractura muscular estriada es el dolor, usualmente de tipo nociceptivo, de origen periférico, leve o tan severo que el paciente puede quedar casi inmovilizado (contractura de los músculos de la cintura por levantar pesos excesivos). En general se manifiesta en determinadas posiciones y sobre todo cuando se ejerce presión sobre el músculo contraído. Un signo muy característico es el endurecimiento, perceptible a simple vista o que se nota al tocar el área dolorosa.

El tratamiento, considerando la fisiopatología y sintomatología presente, incluye medidas generales como el control de posturas, la fisioterapia, el calor, la inmovilización de los músculos afectados, la ayuda psicológica entre otros y el tratamiento farmacológico, ya sea como monoterapia o terapia múltiple, con relajantes musculares, antiinflamatorios y analgésicos esencialmente.⁵⁻⁸

El médico usualmente recurre al tratamiento combinado de AINEs, con el objetivo de aliviar el dolor y la inflamación y relajantes musculares, para disminuir el espasmo muscular, como base de la terapia en los cuadros de contractura o espasmo muscular estriado, ya que con esta combinación es más fácil y coherente romper el círculo espasmo-dolor-espasmo o dolor-espasmo-dolor, con la mejoría y la aceleración de la recuperación del paciente y su reinserción a las actividades cotidianas.⁹ La base racional de la combinación es la activación simultánea, por mecanismos de acción diferentes, de sistemas que pueden resultar en sinergia miorreajante-analgésica-antiinflamatoria, criterio que se refleja en múltiples estudios clínicos y revisiones de medicina basada en la evidencia.¹⁰⁻²⁰

El tiocolchicósido es un derivado azufrado sintético del colchicósido, un glucósido natural de la colchicina.^{21,22} Actúa como un relajante muscular que suprime considerablemente la contractura muscular de origen central, disminuye la resistencia pasiva del músculo al estiramiento y reduce y suprime la contractura residual, aliviando el dolor.²² El tiocolchicósido actúa a nivel central mostrando una afinidad selectiva por los receptores de glicina y de ácido gamma aminobutírico (GABA), posee acciones GABA miméticas y glicinérgicas o glicinomiméticas, es decir, potencia el efecto inhibidor del sistema GABA y de Glicina.^{23,24} La acción del tiocolchicósido podría darse en diversos niveles del sistema nervioso, lo que explicaría su eficacia en contracturas reflejas, reumáticas o traumáticas y en contracturas de origen central como la hipertonia espástica, pero al parecer actúa esencialmente por activación directa de los receptores GABA y Glicina a nivel espinal^{25,26} consecuentemente la incidencia de efectos secundarios sedantes objetivos o subjetivos es mínima, constituyéndose en el primer medicamento clínicamente útil que actúa casi exclusivamente a este nivel.²⁷ El tiocolchicósido no tiene efecto curarizante ya que no actúa a nivel de la placa motora y posee actividad analgésica y antiinflamatoria.^{25,28,29} La dosis recomendada vía oral de tiocolchicósido es de 4 a 8 mg cada 12 h, con una dosis máxima de 16 mg/día.

El diclofenaco es un derivado del ácido fenilacético. Pertenece a la familia de los AINEs y como tal, al ser inhibidor de la COX, tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Es en la actualidad uno de los AINEs más prescritos o recomendados en el mundo, lo que avala en forma práctica y establece una positiva experiencia respecto a su eficacia y seguridad. El diclofenaco potásico es más soluble que la sal sódica, lo que le permite un inicio de acción más rápido, logrando un efecto terapéutico muy temprano que lo hace particularmente adecuada para el tratamiento del dolor e inflamación agudos, constituyéndose en prácticamente el AINE por vía oral de más rápido inicio de acción en el mercado. La dosis recomendada vía oral de diclofenaco potásico es de 50 mg cada 8 a 12 horas, con una dosis máxima recomendada en casos como dismenorrea primaria o migraña de 200 mg/día.³⁰⁻³²

Ambos productos, el tiocolchicósido y el diclofenaco potásico, tienen una farmacocinética parecida o complementaria que permite sean administrados en conjunto, se destaca en particular que la ligadura proteica de un producto es baja mientras que la del otro es alta, lo que no causa problemas de interferencia por ligarse a las proteínas, el inicio de acción, sus T_{max} son similares y la dosis puede ser cada 12 h en ambos productos. Esto hace que en la práctica médica, se considere su farmacocinética parecida o complementaria, de forma empírica y como una combinación racional, se emplee frecuentemente la asociación de los dos productos en el tratamiento de patologías que cursen con cuadros de contractura muscular estriada como cervicalgia, dorsalgias, lumbalgia sin ciatalgia entre otros.

La justificación del uso de combinaciones a dosis fijas de dos o más medicamentos es la mejora del cociente riesgo/beneficio mediante la potenciación de la eficacia o la reducción de los efectos secundarios. La combinación de tiocolchicósido más diclofenaco potásico a dosis fijas es de esperar posea un efecto aditivo/sinérgico como resultado de la combinación de dos distintos mecanismos de acción diferentes: a) potencializar el efecto inhibidor del sistema GABA y de Glicina^{23,24} y b) inhibir la formación de prostaglandinas proinflamatorias,³⁰⁻³² es decir, un aumento de la eficacia miorrelajante-analgésica-antiinflamatoria, con las dosis más bajas de cada producto por separado (4 mg de tiocolchicósido y 50 mg de diclofenaco potásico), lo cual permite inferir además, la disminución de las reacciones adversas.

La seguridad y efectividad de la combinación a dosis fija en una sola forma farmacéutica miorrelajante-analgésica-antiinflamatoria, no se ha investigado o no existen publicaciones de ellas, a pesar del uso clínico empírico frecuente en pacientes con contractura muscular aguda dolorosa, por lo que resulta útil demostrar su eficacia.

MÉTODOS

Es un estudio clínico, fase III, controlado, doble ciego, randomizado, multicéntrico, en grupos paralelos, diseñado para evaluar la eficacia y la tolerabilidad de la combinación a dosis fija, en una sola tableta, que contiene tiocolchicósido 4 mg más diclofenaco potásico 50 mg, en la reducción de la contractura muscular estriada aguda dolorosa, (cervicalgia, dorsalgia, lumbalgia sin ciatalgia, entre otros), que interfiere con la función osteomuscular y compararla a la del placebo, al finalizar el quinto día de tratamiento continuo. Los pacientes, por cuestiones éticas (*clinical equipoise*), pudieron decidir el uso de paracetamol como medicación de rescate.

El cálculo estadístico de la muestra estableció 90 pacientes, se asume como probabilidad de cometer un Error de Tipo I $\alpha = 0,05$ y como probabilidad de cometer un Error de Tipo II $\beta = 0,05$. La muestra así considerada tiene un nivel de confianza del 95 % y una potencia del contraste del 95 %, en prueba de una cola.

A fin de incluir en la investigación diversas opiniones resultado de criterios culturales y formativos distintos, se reclutaron pacientes de dos ciudades ecuatorianas, Quito y Guayaquil, en tres centros de investigación, un hospital de la seguridad social, un hospital privado y un dispensario médico privado, por seis médicos o grupos de médicos de las siguientes especialidades: traumatólogos, internistas y médicos ocupacionales. La población de pacientes elegibles fue la de aquellos que acudieron a consulta con cuadros de contractura muscular aguda estriada en los que se justificó un tratamiento miorrelajante/analgésico y que además cumplieron con todos los criterios de inclusión y exclusión.

Criterio diagnóstico de la enfermedad

Sujetos ambulatorios, hombres o mujeres que padecían contractura muscular aguda reciente (≤ 72 h), con espasmo muscular estriado visible, con o sin actividad antiálgica fija (valoración en la escala de evaluación visual de la contractura muscular de 2 o 3) secundaria a patologías como cervicalgia, dorsalgia, lumbalgia sin ciatalgia, etc., que mostraron una intensidad de dolor al menos moderado, mostrando una distancia mínima en la escala visual analógica (EVA) de ≥ 4 cm.

Criterios de inclusión

- a) Sujetos mayores de 18 y menores de 60 años.
- b) Sujetos que después de una explicación completa del estudio, comprendieron la naturaleza del mismo y accedieron a firmar el consentimiento informado para participar en el mismo

Criterios de exclusión

- 1) Sujetos en los que el tratamiento con tiocolchicósido o diclofenaco potásico fracasó anteriormente por motivos de eficacia o reacciones adversas.
- 2) Sujetos que tomaron tiocolchicósido o diclofenaco potásico así como cualquier otro medicamento por una condición médica específica o enfermedad en los siete días anteriores a la inclusión en el estudio
- 3) Sujetos que sufrían de alguna enfermedad sistémica como HTA, diabetes, epilepsia u otras además del cuadro de contractura muscular.
- 4) Sujetos en los que está contraindicado el uso de tiocolchicósido o diclofenaco potásico.
- 5) Sujetos con antecedentes de abuso de drogas o abuso crónico de alcohol.
- 6) Mujeres embarazadas o en período de lactancia o en las que se podía sospechar la posibilidad de embarazo.

ALEATORIZACIÓN

Cada médico investigador recibió un número de tratamientos similares físicamente y preparados al azar siguiendo la distribución 1:1 (tiocolchicósido + diclofenaco potásico o placebo). Los bloques de tratamiento fueron de seis, de los cuales tres correspondían a la combinación tiocolchicósido + diclofenaco potásico y tres correspondían a placebo y fueron entregados a los pacientes indistintamente. Cada bloque contenía además la medicación de rescate.

Medicación y posología

Grupo medicación activa (TIO/DICLOK): 1 tableta que contiene en combinación tiocolchicósido 4 mg más diclofenaco potásico 50 mg, cada 12 h por vía oral hasta completar 10 dosis, es decir, 5 días de tratamiento. La combinación no contiene lactosa como excipiente.

Grupo placebo (PLACEBO): 1 tableta sin principio activo, cada 12 h por vía oral hasta completar 10 dosis, es decir, 5 días de tratamiento.

D₀ es el día antes del inicio del tratamiento y D₅ es el día de fin del estudio. Si a pesar de un correcto cumplimiento del tratamiento, la contractura o el dolor persistieran, el paciente pudo decidir administrarse o no paracetamol 500 mg, por vía oral, hasta un máximo de seis tabletas diarias, como medicación de rescate.

A partir del comienzo del estudio quedó proscrito el uso de cualquier otro medicamento durante la fase de estudio y no se prescribieron medidas no farmacológicas como complemento al tratamiento indicado.

La medicación activa y el placebo fueron suministrados por *Gutis Ltda.* de Costa Rica.

VARIABLES DE EFICACIA

Grado de contractura muscular: evaluado por el investigador en el D₀ y el D₅ a través de dos escalas semicuantitativas:

1. Evaluación visual (inspección) con el siguiente criterio en orden creciente de intensidad: 1= No signos visuales de contractura muscular; 2= Contractura visible de la masa muscular sin actividad antiálgica fija; 3= Contractura visible de la masa muscular con actividad antiálgica fija.
2. Palpación en el siguiente orden creciente de intensidad: 0= Ausencia de contractura; 1= Contractura leve sin dolor evocado durante la palpación; 2= Contractura moderada con dolor evocado durante la palpación y 3= Contractura severa con dolor evocado durante la palpación.

Intensidad del dolor: evaluado por el investigador en el D₀ y el D₅ por medio de una escala visual análoga (EVA) de 10 cm que va desde la ausencia de dolor hasta el máximo dolor imaginable (muy severo). El paciente refirió en la visita la intensidad de dolor que sintió en las últimas 24 h.

Consumo de medicación de rescate: evaluado en términos del número de pacientes y número de dosis de paracetamol que consumieron los sujetos por automedicación durante el período de tratamiento.

Variables de seguridad

Variable primaria de seguridad: evaluada mediante el registro y valoración de la incidencia de reacciones adversas. Para la definición de la relación con el producto en investigación se consideraron las categorías de causalidad descritas por el *Uppsala Monitoring Centre* (OMS). La intensidad clínica de una reacción adversa se clasificó como:

- Leve: los signos y síntomas pueden tolerarse fácilmente cuando el paciente está distraído, puede pasar por alto los síntomas y éstos desaparecer.
- Moderada: los síntomas causan malestar pero son tolerables; no pueden pasarse por alto y alteran la concentración del sujeto.
- Severa: los síntomas condicionan las actividades diarias.

Variables secundarias de seguridad: en consideración a que el tiocolchicósido es un medicamento que actúa a nivel del SNC se evaluó el estado de alerta por medio de una escala visual analógica (EVA) de 10 cm que va desde despierto (espabilado) hasta severa somnolencia (dormido) y dos pruebas psicométricas de corta duración a fin de no inducir efecto de fatiga: *Tapping test* (golpear el teclado de un ordenador personal tan pronto como sea posible) por 30 segundos y *Test de Pauli* (Prueba de Cálculo Aritmético) por 3 minutos.

Evaluación del tratamiento y grado de satisfacción

Evaluación global del tratamiento (eficacia/tolerabilidad) por el investigador al finalizar el quinto día de tratamiento continuo mediante la escala de impresión clínica global que combina en un cuadro de doble entrada el efecto terapéutico y los acontecimientos adversos.

Evaluación de la eficacia del tratamiento por el paciente al finalizar el quinto día de tratamiento continuo a través de una escala de impresión cualitativa que contempló las alternativas:

- Muy eficaz= mejoría importante, remisión completa o casi completa de los síntomas.
- Eficaz= mejoría marcada, remisión parcial de los síntomas.
- Medianamente eficaz= débil mejoría que no altera el estado del paciente.
- Ineficaz= sin cambios o empeoramiento.

Evaluación de la tolerabilidad del tratamiento por el paciente al finalizar el quinto día de tratamiento continuo mediante una escala de impresión cualitativa que contempló las siguientes alternativas:

- Muy buena= ninguna reacción adversa medicamentosa (RAM).

- Buena= la RAM no interfiere de forma significativa con la actividad del paciente.
- Regular= la RAM interfiere de forma significativa con la actividad normal del paciente.
- Mala= la RAM sobrepasa el efecto terapéutico.

Evaluación de la satisfacción global del tratamiento por el investigador y el paciente al finalizar el quinto día de tratamiento continuó a través de una escala de Impresión Cualitativa que contempló las alternativas Muy satisfecho, Satisfecho, Medianamente satisfecho, No satisfecho (Insatisfecho).

El procesamiento de datos y análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico informático *SPSS* versión 18.0

Aspectos éticos

El protocolo completo fue presentado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Central del Ecuador, Centro de Biomedicina, con fecha de aprobación 29 de marzo de 2012 y número de referencia MK0869-208. Este se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones de la Declaración de *Helsinki* y el documento Buenas Prácticas Clínicas, Documento de las Américas/OPS.

RESULTADOS

CARACTERIZACIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

Fueron reclutados 97 pacientes de los cuales 50 recibieron medicación activa y 47 recibieron placebo, un solo paciente asignado al grupo placebo se retiró del estudio sin aviso previo y no regresó para la evaluación final; los 96 pacientes restantes terminaron la investigación y cumplieron con los requisitos para entrar en el análisis estadístico.

La observación simple de los datos y las pruebas realizadas en las variables demográficas básicas (Prueba *t* para la igualdad de las medias) señalan que al inicio del estudio la muestra de pacientes del grupo medicamento activo es similar estadísticamente a la muestra de pacientes del grupo placebo placebo (tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos

Variable	Tio / Diclok	Placebo
Número	50	46
Sexo Femenino/Masculino	21/29	16/30
Edad promedio (años)	36,06	34,91
Peso promedio (Kg)	72,86	75,54
Altura promedio (cm)	175,54	165,65
Temperatura promedio (°C)	36,87	36,91
Frecuencia cardíaca promedio	82,46	82,15
Presión arterial sistólica promedio	113,50	117,02
Presión arterial diastólica promedio	72,00	74,35

El principal diagnóstico, tanto en la muestra total como en los subgrupos por centro de investigación o tipo de medicación, fue lumbalgia, seguido por dorsalgias o cervicalgias. La causa primaria de las patologías fue de tipo funcional en un alto porcentaje: 84 % del total, situación que se refleja en los subgrupos de análisis (tabla 2).

Tabla 2. Número y porcentaje de pacientes por diagnóstico, según tipo de medicación

Diagnóstico	Tio/Diclok		Placebo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Cervicalgia	6	12,0	8	17,4	14	14,6
Dorsalgia	7	14,0	6	13,0	13	13,5
Lumbalgia	26	52,0	25	54,3	51	53,1
Otras	11	22,0	7	15,2	18	18,8
Total	50	100,0	46	100,0	96	100,0

Otros TIO/DICLOK (11): cervicolumbalgia (3), cervicodorsalgia (2), dorsolumbalgia (2), contractura cuádriceps (1), contractura gemelos (1), contractura paravertebral (1), contractura tríceps (1).

Otros PLACEBO (7): cervicodorsalgia (2), contractura aductores (2), cervicolumbalgia (1), contractura cuádriceps (1), tendinitis hombro (1).

Eficacia

Las pruebas para establecer si los grupos difieren estadísticamente entre sí, fueron realizadas con un nivel de confianza del 95 %, nivel de significación $\alpha = 0,05$. La evolución del grado de contractura muscular por evaluación visual (inspección) indica que al inicio el 100 % de los pacientes presentó un grado de contractura visible tanto en el grupo medicación activa como en el grupo placebo, en la evaluación final el 96 % del grupo medicación activa no presentaba signos visibles de contractura muscular a diferencia del grupo placebo en el que solamente el 2,2 % no lo presentaba (tabla 3).

La evaluación del grado de contractura muscular por palpación indica que al inicio al 82 % de los pacientes asignados al grupo medicación activa presentó un grado de contractura moderada a severa, porcentaje que disminuyó a 0 al quinto día de

tratamiento. En el grupo placebo al inicio el 89,1 % de los pacientes presentó un grado de contractura moderada a severa, porcentaje que disminuyó a 26 % al quinto día de tratamiento (v. tabla 3).

Tabla 3. Evaluación de la contractura muscular por Evaluación visual (inspección) y palpación

Evaluación visual (inspección)								
Grado	Tio/DicloK				Placebo			
	Inicial		Final		Inicial		Final	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Contractura visible con actividad antiálgica fija (3)	23	46,0	0	0	14	30,4	25	54,3
Contractura visible sin actividad antiálgica fija (2)	27	54,0	2	4,0	32	69,6	20	43,5
No signos visibles (1)	0	0	48	96,0	0	0	1	2,2
Total	50	100,0	50	100,0	46	100,0	46	100,0
Por palpación								
Grado	Tio/DicloK				Placebo			
	Inicial		Final		Inicial		Final	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Contractura severa con dolor evocado (4)	10	20,0	0	0	10	21,7	2	4,3
Contractura moderada con dolor evocado (3)	31	62,0	0	0	31	67,4	10	21,7
Contractura leve con dolor evocado (2)	9	18,0	37	74,0	4	8,7	25	54,3
Ausencia de contractura (1)	0	0	13	26,0	1	2,2	9	19,6
Total	50	100,0	50	100,0	46	100,0	46	100,0

El análisis de la evolución del grado de dolor medido por la EVA ubica a los dos grupos de tratamiento al inicio en un valor superior a 4, valor que disminuye para ubicarse entre 0 y 2 en el 90 % de los pacientes del grupo medicación activa a diferencia del 45,75 % del grupo placebo en el mismo rango. La figura 1 de la evolución del dolor de los pacientes del grupo medicación activa demuestra cómo la población se mueve de un promedio alto de dolor (EVA= 6,66) hasta un promedio de prácticamente ausencia de dolor (EVA= 0,86).

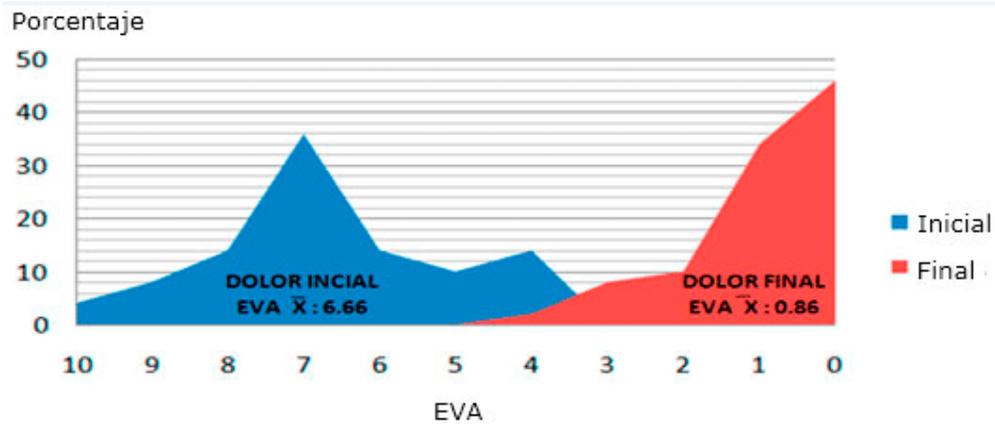


Fig. 1. Evolución del dolor tiocolchicósido + diclofenaco potásico.

Al comparar estadísticamente las evaluaciones iniciales de la contractura muscular (visual y palpación) y dolor entre los grupos medicación activa y placebo se nota no existe una diferencia estadísticamente significativa (tabla 4a, grupo total de pacientes, *Inicial*). Al confrontar las mismas variables al final del estudio es evidente una diferencia estadísticamente significativa (tabla 4a, grupo total de pacientes, *Final*) entre el grupo que tomó medicación activa en relación al grupo que tomó placebo.

Tabla 4a. Pruebas de significación para el grado de contractura (evaluación visual-palpación) y dolor en el total de pacientes sin medicación de rescate

Grupo total de pacientes		
	Inicial	Final
	Medicación activa vs. placebo	Medicación activa vs. placebo
Evaluación visual	p= 0,019	p= 0,000002
Palpación	p= 0,503	p= 0,00000001
Dolor	p= 0,583	p= 0,00000001
Pacientes sin medicación de rescate		
	Inicial	Final
	Medicación activa vs. placebo	Medicación activa vs. placebo
Evaluación visual	p= 0,296	p= 0,000015
Palpación	p= 0,778	p= 0,000000001
Dolor	p= 0,601	p= 0,00000003

El 75 % (n= 72) del total de pacientes no utilizó medicación de rescate (78 % del grupo medicación activa n= 39, y 72 % del grupo placebo, n= 33). Para excluir la posible influencia del placebo en el análisis, se realizaron pruebas estadísticas comparando solamente los pacientes que no tomaron medicación de rescate en ambos grupos; los resultados prácticamente no varían en relación al grupo total (tabla 4a, pacientes sin medicación de rescate).

De otro lado se comparó en el grupo medicación activa las variables al inicio y al final del tratamiento y los resultados también evidencian una diferencia estadísticamente significativa tanto en el grupo total medicación activa como en el grupo medicación activa sin medicación de rescate (tabla 4b, grupo total de pacientes y pacientes sin medicación de rescate).

Tabla 4b. Pruebas de significación para pacientes el grado de contractura (evaluación visual-palpación) y dolor en el total de pacientes con medicación activa

Grupo total de pacientes			
	Inspección final- -Inspección inicial	Palpación final- -Palpación inicial	Dolor final- -Dolor inicial
Z	- 6,857	- 6,71	-6,93
Significación asintótica (bilateral)	0,0	0,0	0,0
Pacientes sin medicación de rescate			
	Inspección final- -Inspección inicial	Palpación final- -palpación inicial	Dolor final- -dolor inicial
Z	- 6,002	- 6,002	- 6,085
Significación asintótica (bilateral)	0,0	0,0	0,0

SEGURIDAD

Del total de pacientes que ingresaron a la investigación 12 (12,5 %) presentaron alguna reacción adversa, correspondiendo 4 (8,0 %) al grupo medicación activa y 8 (17,4 %) al grupo placebo. Epigastralgia, gastritis y mareo reportaron los pacientes del grupo medicación activa. Cefalea, epigastralgia, gastritis, mareo, somnolencia y temblor de brazos presentaron los pacientes del grupo placebo. Un solo paciente del grupo placebo presentó hipotensión unido a mareo como una segunda reacción adversa. La intensidad de las reacciones adversas se ubica en leve en los pacientes del grupo medicación activa y no se requirió tratamiento o suspensión de la medicación en estudio.

El 88 % (n= 40) de los pacientes del grupo medicación activa evaluaron al inicio del tratamiento con cero (0) su grado de somnolencia en la Escala Visual Análoga utilizada para la evaluación. El grupo tuvo un valor promedio registrado de 0,16, valor que no es significativamente diferente del promedio de la evaluación final, 0,26, en la que el 92 % (n= 46) de pacientes evaluaron con cero su grado de somnolencia. Si se compara estadísticamente la evaluación inicial y final del grupo medicación activa con el grupo placebo no existe una diferencia entre los grupos (tabla 5).

Tabla 5. Pruebas de significación de la evaluación de la somnolencia durante el estudio

	Tio/DicloK	Placebo	Tio/DicloK vs Placebo
Inicial	0,160 ± 0,133	0,283 ± 0,240	p= 0,360
Final	0,260 ± 0,280	0,239 ± 0,190	p= 0,903

Dada la situación cultural de la población en estudio y las condiciones físicas y de tiempo de los centros de investigación se realizó el *Tapping Test* y el *Test de Pauli* en los pacientes en los que fue factible dicha aplicación. El número de pacientes que lo realizaron coincidentemente son similares (*Tapping test*: 25 pacientes de medicación activa y 25 pacientes con placebo; *Test de Pauli*: 19 pacientes de medicación activa y 19 pacientes con placebo) por lo que estadísticamente son comparables. La evaluación contrastando los datos obtenidos al inicio del estudio con los obtenidos al final del estudio en lo que respecta al *Tapping Test* y al *Test de Pauli* no evidencian una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico (tabla 6).

Tabla 6. Pruebas de significación de *Test* psicométricos

	Prueba <i>Tapping Test</i>		Prueba <i>Test de Pauli</i>	
	Inicial	Final	Inicial	Final
U de <i>Mann-Whitney</i>	258,000	243,500	151,500	147,500
p= (bilateral)	0,290	0,180	0,397	0,335

Evaluación del tratamiento y satisfacción

La impresión clínica global del tratamiento por parte del médico investigador en la tabla 7 de doble entrada (efecto terapéutico y acontecimientos adversos) nos indica que 34 médicos (68 %) del grupo medicación activa tienen la impresión de que la medicación proporciona un marcado efecto terapéutico sin ningún evento adverso, 10 médicos (20 %) ubican al tratamiento con un efecto moderado y ningún efecto secundario y 6 investigadores (12 %) reportan un efecto terapéutico marcado y leves acontecimientos adversos, esto significa que el 80 % de los pacientes con medicación activa tuvieron una mejoría marcada según impresión de los médicos. Si el mismo análisis se realiza para los pacientes que recibieron placebo encontramos que la impresión global del médico al tratamiento se halla dispersa en casi todos los cuadros, excepto en los que los acontecimientos adversos sobrepasan el efecto terapéutico. El 69,6 % de los pacientes de este grupo presentaron un efecto terapéutico moderado, mínimo o sin cambios.

Tabla 7. Impresión clínica global investigador ante el placebo y la medicación activa

Acontecimientos adversos				
Efecto Terapéutico	Ninguno	No interfieren de forma significativa con la actividad del paciente	Interfieren de forma significativa con la actividad normal del paciente	Sobrepasan el efecto terapéutico
Marcado	01 34	02 6	03	04
Moderado	05 10	07	08	09
Mínimo	10	11	12	13
Sin cambios o peor	14	15	16	17
Acontecimientos adversos				
Efecto Terapéutico	Ninguno	No interfieren de forma significativa con la actividad del paciente	Interfieren de forma significativa con la actividad normal del paciente	Sobrepasan el efecto terapéutico
Marcado	7 01	6 02	1 03	04
Moderado	9 05	5 06	2 07	08
Mínimo	9 09	1 10	1 11	12
Sin cambios o peor	1 13	1 14	1 15	16

○ Medicación activa □ Placebo

Marcado: mejoría importante, remisión completa o casi completa de los síntomas.
 Moderado: mejoría marcada, remisión parcial de los síntomas.
 Mínimo: débil mejoría que no altera el estado del paciente.

El grado de satisfacción del tratamiento por parte del investigador (Fig. 2) en el caso de los pacientes que recibieron medicación activa se ubica entre satisfecho y muy satisfecho en el 92 %, a diferencia de los pacientes que recibieron placebo que lo están en el 41,3 %, el resto se ubica en y por debajo de medianamente satisfecho.

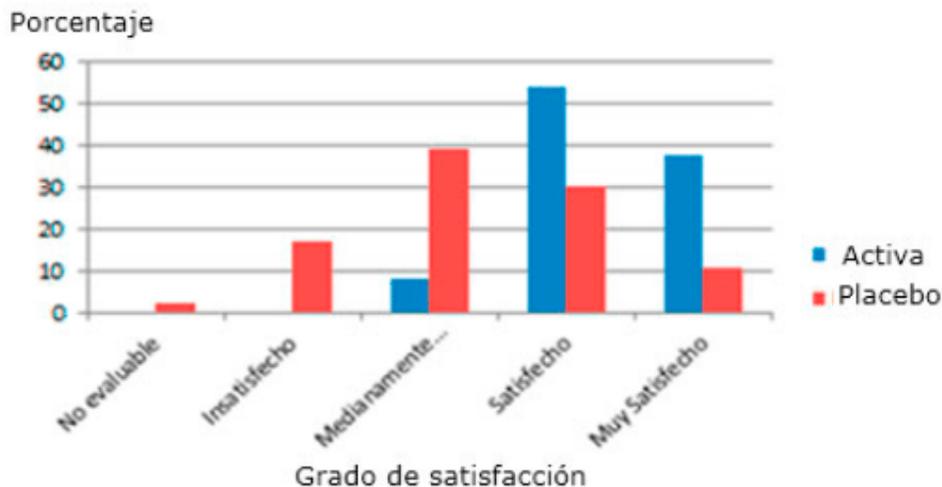


Fig. 2. Grado de satisfacción de los investigadores.

La evaluación de la eficacia por parte de los pacientes que recibieron medicación activa está entre eficaz y muy eficaz en el 88 %, diferente a los pacientes que

recibieron placebo que evaluaron como Eficaz o Muy eficaz al tratamiento en un 50 %, la diferencia se ubica en y por debajo de Medianamente eficaz.

La percepción de tolerabilidad del tratamiento por parte de los pacientes que recibieron medicación activa se sitúa entre buena y muy buena en el 98 %, los pacientes que recibieron placebo califican la tolerabilidad del tratamiento como buena y muy buena en el 82,6 %, la diferencia se dispone entre regular y mala.

El grado de satisfacción global del tratamiento por parte del paciente en el caso de quienes recibieron medicación activa se ubica entre satisfecho y muy satisfecho en el 92 %, en contraste con los pacientes que recibieron placebo que lo admiten en el 43,5 %, el resto se ubica en y por debajo de medianamente satisfecho (Fig. 3).

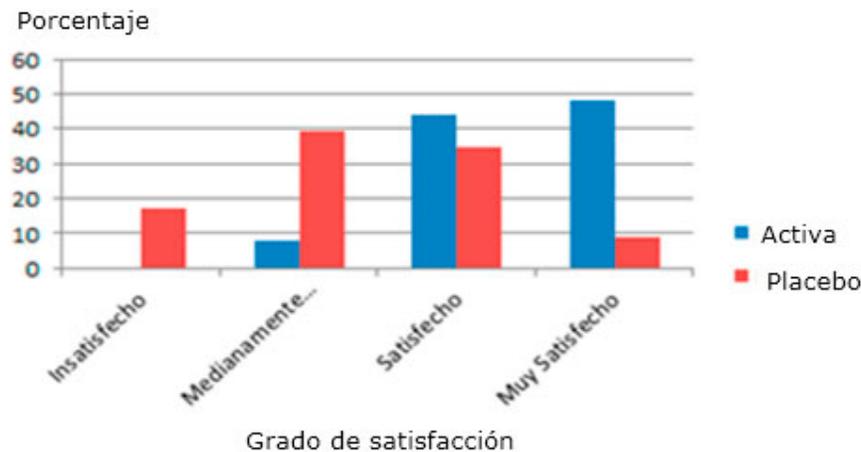


Fig. 3 Grado de satisfacción de los pacientes

Abandonos

Cinco pacientes que recibieron placebo (10,9 %) abandonaron el estudio a diferencia de los pacientes que recibieron medicación activa, de los cuales todos terminaron la investigación. No fue necesario romper el cegamiento durante el estudio.

DISCUSIÓN

La contractura muscular es una patología cada día más común en la consulta médica que amerita tratamientos no farmacológicos y farmacológicos cada vez más complejos debidos particularmente a la intensidad del cuadro. Los relajantes musculares son con frecuencia el fármaco de elección y dentro de ellos los miorrelajantes que actúan a nivel del sistema nervioso central, fármacos que son usados por corto tiempo porque usualmente son asociados con efectos sedativos que pueden condicionar las tareas cotidianas. Cuando la intensidad o la causa así lo requieren, este tipo de medicamentos son asociados a otros fármacos como antiinflamatorios, analgésicos o vitaminas neurotropas en el sentido de potencializar el efecto terapéutico y garantizar un pronto y eficaz alivio de la sintomatología.

Tiocolchicósido es un miorrelajante de acción central que actúa, al parecer, especialmente a nivel de medula espinal sobre los receptores de GABA y Glicina por lo que presenta bajos niveles de sedación y somnolencia, su eficacia y seguridad se han demostrado en varios estudios clínicos. El diclofenaco potásico es uno de los AINEs más usados a nivel mundial, su eficacia, seguridad y rapidez de acción también ha sido demostrada en múltiples estudios clínicos. La asociación de un miorrelajante y un AINE es una práctica terapéutica usual y existen fármacos que comercialmente la contienen, sin embargo la combinación de tiocolchicósido más diclofenaco potásico es más bien empírica y su validez no se ha demostrado a través de estudios clínicos de adecuado diseño. Es importante considerar que para que una asociación funcione de manera coherente, en términos generales deberían tener los fármacos implicados un mecanismo de acción diferente y de ser posible una farmacocinética parecida a fin de que la sinergia sea permanente. Tiocolchicósido y diclofenaco tienen un mecanismo de acción diferente y una farmacocinética relativamente similar y no contraria.

El primer requisito que avala el análisis estadístico y las diferencias entre los resultados obtenidos con los pacientes que recibieron medicación activa y placebo es que se demuestre que todos provienen de la misma población, es decir que tienen características similares y son iguales estadísticamente. Las pruebas realizadas así lo ratifican garantizando que los resultados obtenidos tienen validez. Los grupos de investigación tanto por centro de estudio como por tipo de medicación son similares desde el punto de vista estadístico.

El análisis de los resultados de eficacia considerando un nivel de confianza del 95 %, nivel de significación $\alpha = 0,05$, demuestra que la combinación fija de tiocolchicósido 4 mg más diclofenaco potásico 50 mg administrado dos veces al día es eficaz, de una manera estadísticamente significativa, en el manejo de la contractura muscular aguda dolorosa, de diversa etiología, en pacientes de sexo masculino o femenino, adultos, sin alteraciones de los parámetros clínicos básicos, tanto desde el punto de vista de la inspección y palpación clínica como de la evolución del dolor medido por una EVA.

Para avalar una condición de *clinical—equipoise* se consideró el uso de paracetamol como "medicación de rescate". Tanto el grupo de medicación activa como el de placebo utilizaron paracetamol. A fin de ratificar las diferencias entre los dos grupos, en un análisis estadístico especial se evaluó las diferencias entre ambos grupos con la retirada de los pacientes que se administraron el paracetamol y se ratificó las diferencias en los parámetros de eficacia.

Respecto a la tolerabilidad de la medicación, el 8 % de los pacientes que recibieron medicación activa presentó alguna reacción adversa lo que ratifica la tolerabilidad de los fármacos investigados y referida en otros estudios. Llama la atención que el placebo reporte una mayor incidencia de eventos adversos, pero ello se puede explicar por la falta de control del dolor, que se refleja en una mayor aparición de síntomas relacionado que pueden confundirse con eventos adversos, lo cual debería ratificarse en estudios más específicos.

La ausencia de reacciones adversas gastrointestinales como diarrea, atribuibles a la intolerancia a la lactosa no se evidenció en ningún paciente que recibió medicación activa, lo que incide en la buena tolerabilidad del fármaco.

Solo abandonaron el estudio el 10,9 % de los pacientes asignados al placebo ya sea por falta de eficacia o por ocurrencia de eventos adversos, ninguno de los pacientes asignados al grupo medicación activa lo abandonó, lo que indirectamente ratifica la eficacia y seguridad de la medicación en estudio.

Era objetivo adicional del estudio evaluar la somnolencia y el rendimiento psicomotor de los pacientes a fin de establecer la influencia de la medicación, especialmente del tiocolchicósido, en el sistema nervioso central. El análisis de los resultados de las pruebas, si bien no se realizaron en todos los pacientes, nos permiten inferir que no existe una diferencia significativa entre la medicación activa y el placebo en el nivel de somnolencia medido por una EVA ni en el rendimiento psicomotor medido por el *tapping test* y el *test de Pauli*.

La impresión clínica global que correlaciona la percepción sobre la eficacia del tratamiento con la tolerabilidad por parte del investigador ubica a todos los médicos en los campos 01, 02 y 05 que son los óptimos al evaluar un fármaco en el sentido de un adecuado equilibrio entre eficacia y seguridad. Esto tiene relación con la impresión que tiene el paciente respecto a la eficacia y tolerabilidad del tratamiento recibido, califican al fármaco como muy eficaz y eficaz en un 88 % y la tolerabilidad buena y muy buena en el 98 %. Los resultados concuerdan con el grado de satisfacción reportado por el investigador y el paciente que en ambos casos alcanza el 92 % entre satisfecho y muy satisfecho. Los puntos de apreciación del grupo placebo en los parámetros mencionados son inferiores.

USO CLINICO EN LA PRÁCTICA

La realización de este estudio considerando varios centros de investigación con poblaciones diferentes de Consulta privada, Consulta de la Seguridad Social y Consulta en Unidad de Medicina Ocupacional, junto a un alto porcentaje de pacientes con lumbalgia aguda sin cialgia (53,1 %), de predominancia funcional, patología usualmente compleja, permite en principio recomendar en forma practica el uso clínico de la combinación fija de tiocolchicósido 4 mg más diclofenaco potásico 50 mg para el control de la contractura muscular de diversa etiología por la adecuada eficacia y el buen perfil de seguridad de la combinación.

La combinación fija de tiocolchicósido 4 mg más diclofenaco potásico 50 mg en una sola tableta, administrado dos veces al día, es eficaz en el manejo de la contractura muscular aguda dolorosa de diversa etiología de manera estadísticamente significativa, bien tolerada y no altera el rendimiento psicomotor

AGRADECIMIENTOS

Expresamos nuestra gratitud al Ingeniero Estadístico Oscar Cisneros Guzmán, Vicedecano de la Facultad de Ciencias Económicas de la Universidad Central del Ecuador, Exdirector de la Escuela de Estadística de la Universidad Central del Ecuador, por su apoyo con el análisis estadístico.

Grupos de investigación

Dr. Oswaldo Pacheco / IESS. Guayaquil, Ecuador.

Dra. Angélica Romero

Dr. César Vargas

Dr. Paul Freire

Dr. Ernesto Mantilla / Hospital Metropolitano. Quito, Ecuador.

Dr. Medardo Vargas

Dr. Cristian Matute

Dr. Gabriel Alegría

Dr. Carlos Almeida

Dr. Sebastián de la Torre

Dr. Julián Vacas / Hospital Metropolitano. Quito, Ecuador.

Dr. Aníbal Molano

Promotor

GUTIS LTDA; Zona Industrial de Pavas; San José; Costa Rica; Apdo. 5391-1000;
Teléfono: 506 2549 8300 Código: RPCEC00000162

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torstensen TA, Ljunggren AE, Meen HD, Odland E, Mowinckel P, Geijerstam S. Efficiency and costs of medical exercise therapy, conventional physiotherapy and self exercise in patients with chronic low back pain: a pragmatic, randomized, single-blinded, controlled trial with 1 year follow-up. *Spine*. 1998;23:2616-24.
2. Borenstein DG. Epidemiology, etiology, diagnostic evaluation and treatment of low back pain. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13:128-34.
3. Frank JW, Brooker AS, De Maio SE. Disability resulting from occupational low back pain: part II. What do we know about secondary prevention? A review of the scientific evidence on prevention after disability begins. *Spine*. 1996 Dec 15;21(24):2918-29.
4. Frank JW, Kerr MS, Brooker AS. Disability resulting from occupational low back pain: part I. What do we really know about primary prevention? A review of the scientific evidence on prevention before disability begins. *Spine*. 1996 Dec 15;21(24):2908-17.
5. Instituto Ferran de Reumatología. [citado 26 Feb 2012]. Disponible en: <http://www.institutferran.org/contracturas.htm>
6. Cirugia Articular. [citado 26 Feb 2012]. Disponible en: <http://www.cirurgiaarticular.com/contracturaMuscular/>
7. Kvien TK, Viktil K. Pharmacotherapy for regional musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17:137-50.

8. Cohen SP, Mullings R, Abdi S. The pharmacologic treatment of muscle pain. *Anesthesiology*. 2004 Aug;101(2):495-526.
9. Cisneros G, Friere E, Vega B. Eficacia comparada del tiocolchicósido en el manejo del dolor agudo secundario a espasmo muscular. Servicio de Emergencia, Hospital Enrique Garcés, Quito, Ecuador. [citado 26 Feb 2012]. Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/3506/1/Eficacia-comparada-del-tiocolchicosido-en-el-manejo-del-dolor-agudo-secundario-a-espasmo-muscular.html>
10. Celik B, Er U, Simsek S, Altug T, Bavbek M. Effectiveness of lumbar zygapophysial joint blockage for low back pain. *Turk Neurosurg*. 2011;21(4):467-70.
11. Beebe FA, Barkin RL, Barkin S. A clinical and pharmacologic review of skeletal muscle relaxants for musculoskeletal conditions. *Am J Ther*. 2005 Mar-Apr;12(2):151-71.
12. Morlion B. Pharmacotherapy of low back pain: targeting nociceptive and neuropathic pain components. *Curr Med Res Opin*. 2011 Jan;27(1):11-33.
13. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM. Cochrane Back Review Group. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration. *Spine*. 2003 Sep 1;28(17):1978-92.
14. Anacardio R, Perilli O, Pagnanelli F, Bartolini S, Gentile MM, Mazzeo P, Carlucci G. Physicochemical compatibility between thiocolchicoside injections (miotens) and pharmaceutical products frequently used for combined therapy. *Farmaco*. 2002 Nov;57(11):925-30.
15. Pifferi G. Chemical-physical compatibility of thiocolchicoside and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Boll Chim Farm*. 1993 Jun;132(6):203-9.
16. Deyo RA. Drug therapy for back pain. which drugs help which patients? *Spine* 1996 Dec 15;21(24):2840-9; discussion 2849-50.
17. Balano KB. Anti-inflammatory drugs and myorelaxants. Pharmacology and clinical use in musculoskeletal disease. *Prim Care*. 1996 Jun;23(2):329-34.
18. Borenstein DG, Lacks S, Wiesel SW. Cyclobenzaprine and naproxen versus naproxen alone in the treatment of acute low—back pain and muscle spasm. *ClinTher*. 1990 Mar-Apr;12(2):125-31.
19. Berry H, Hutchinson DR. Tizanidine and ibuprofen in acutelow-back pain: results of a double-blindmulticentre study in general practice. *J Int Med Res*. 1988 Mar-Apr;16(2):83-91.
20. Aglas F, Fruhwald FM, Chlud K. Results of efficacy study with diclofenac/orphenadrine infusions in patients with musculoskeletal diseases and functional disorders. *Acta Med Austriaca*. 1998;25(3):86-90.
21. Sandouk P, Chappay O, Bouvierd'Yvoire M: Pharmacokinetics of thiocolchicoside in humans using a specific radioimmunoassay. *Ther Drug Monit*. 1995; 17:544-8.

22. Tüzün F. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of thicolchicoside in acute low back pain. *Joint Bone Spine*. 2003;70(5):356-61.
23. Biziere K, Huguet F, Narcisse G. Affinity of thicolchicoside and thicolchicoside analogues for the postsynaptic GABA receptor site. *Eur J Pharmacol*. 1981;75:167-8.
24. Weinling E, Sandouk P, Debray M. Single- and repeated- dose pharmacokinetics of intramuscular thicolchicoside in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999;37:503-9.
25. Jambroers JM. Review of the toxicology, pharmacodynamics and pharmacokinetics of thicolchicoside, a GABA-agonist muscle relaxant with antiinflammatory and analgesic actions. *Acta Therapeutica*. 1987;13:221-50.
26. Balduini W, Cimino M, Depoortere H. Characterization of (3H) thicolchicoside binding sites in rat spinal cord and cerebral cortex. *Eur J Pharmacol*. 1999;376:149-57.
27. Cimino M, Marini P, Cattabeni F. Interacción de tiocolchicosido con el receptor de glicina en la médula espinal y el tronco cerebra. *Eur J Pharmacol*. 1996 Dec 27;318(1):201-4.
28. Capra C. Attività analgesica del tiocolchicoside. *Fitoterapia*. 1967a;38:66-70.
29. _____. Attività antiinfiammatoria del tiocolchicoside. *Fitoterapia*. 1967;38:16-21.
30. Lacy C, Annstrong L, Goldman M, Lance L. *Drug Information Handbook International*. 2007-2008. 15a ed. Toronto: Lexi-Comp; 2007:525-7.
31. McEvoy, GK. *American Hospital Formulary Service. Drug Information*. Wisconsin: American Society of Health System Pharmacists; 2007. p. 2042-9.
32. Sweetman S. *Martindale. The complete drug reference*. 34 ed. London: Pharmaceutical Press; 2005. p. 32-33.

Recibido: 22 de abril de 2014.

Aprobado: 1ro de septiembre de 2014.

Iván Guayasamín Landázuri. Hospital del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) Teodoro Maldonado Carbo. Servicio de Ortopedia y Traumatología, Guayaquil, Ecuador.
Correo electrónico: iguayasamin@yahoo.com