



Original

Hidroxicobalamina, tiamina y piridoxina como complemento al tratamiento estándar en lumbalgia crónica: ensayo clínico aleatorizado

Hydroxocobalamin, thiamine, and pyridoxine as an adjunct to standard treatment in chronic low back pain: a randomized clinical trial

Maria Teresa Reyes-Alvarez^{a,*}, Victoria Chávez Miñano^b, Boris Garro-Barrera^c y Neri Alvarez-Villalobos^d

^a Clínica SANNA/Sánchez Ferrer, Trujillo, Perú

^b Hospital Militar Central. Centro de Investigación del Hospital Militar Central, Jesús María, Perú

^c Centro de Excelencia en Reumatología, Centro de Investigación en Salud, Lima, Perú

^d Médico e investigador independiente, Monterrey, Nuevo León, México



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Dolor lumbar
Complejo vitamínico B
Ensayo clínico controlado aleatorizado
Evaluación de eficacia-efectividad de intervenciones
Biomarcadores de seguridad de fármacos

RESUMEN

Antecedentes y objetivo: El dolor lumbar crónico es una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial. Las terapias actuales presentan eficacia limitada y efectos adversos. Las vitaminas B1, B6 y B12 han mostrado potencial como coadyuvantes en el manejo del dolor musculoesquelético. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de una formulación inyectable combinada de hidroxocobalamina (B12), clorhidrato de tiamina (B1) y clorhidrato de piridoxina (B6) (TPH) como tratamiento adyuvante para el dolor lumbar crónico. **Métodos:** Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de fase 3, realizado en 6 centros de Perú. Se incluyeron 163 pacientes con lumbalgia mecánica crónica, asignados a tratamiento con TPH más AINE (n = 81) o placebo más AINE (n = 82). El desenlace primario fue la proporción de pacientes con $\geq 30\%$ de reducción en la escala NRS-11 al día 35. Se aplicó análisis por intención de tratar y modelos ajustados por covariables. **Resultados:** El 84% del grupo tratamiento alcanzó una reducción $\geq 30\%$ en la escala NRS-11, comparado con el 64% en el grupo control (RR = 1,31; IC 95%: 1,08-1,59; p = 0,007). El efecto se mantuvo tras ajustar por IMC y albúmina. También se observaron mejoras en la evaluación global del paciente (PGA) y una tendencia favorable en el índice de discapacidad de Oswestry. La incidencia de eventos adversos fue mayor en el grupo tratamiento, pero sin diferencias significativas en eventos graves. **Conclusión:** TPH como adyuvante al tratamiento estándar fue eficaz para reducir el dolor lumbar crónico, con un perfil de seguridad esperado.

ABSTRACT

Background and Objective: Chronic low back pain is one of the leading causes of disability. Current therapies offer limited efficacy and carry potential adverse risks. Vitamins B1, B6, and B12 have shown promise in the amelioration of musculoskeletal pain. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of a combined injectable formulation of hydroxocobalamin (B12), thiamine hydrochloride (B1), and pyridoxine hydrochloride (B6) (TPH) as an adjunct treatment for chronic low back pain. **Methods:** a randomized, double-blind, phase 3 clinical trial was conducted across six centers in Peru. A total of 163 patients with chronic mechanical lower back pain were included and assigned to receive TPH plus NSAIDs (n = 81) or placebo plus NSAIDs (n = 82). The primary outcome was the proportion of patients achieving $\geq 30\%$ reduction in the NRS-11 score by day 28. Analyses were performed using an intention-to-treat approach and models adjusted for covariates.

Keywords:

Recurrent low back pain
Vitamin B complex
Randomized clinical trial
Treatment efficacy
Drug evaluation

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mtserviciosdesalud@gmail.com (M.T. Reyes-Alvarez).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2025.107307>

Recibido el 18 de agosto de 2025; Aceptado el 23 de octubre de 2025

Disponibile en Internet el 27 de enero de 2026

0025-7753/© 2026 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Results: In the treatment group, 84% of participants achieved $\geq 30\%$ reduction in the NRS-11 score compared to 64% in the control group (RR = 1,31; 95% CI: 1,08–1,59; $p = 0,007$). This effect remained significant after adjusting for BMI and albumin. Improvements were also observed in the Patient Global Assessment (PGA) and a favorable trend in the Oswestry Disability Index. The incidence of adverse events was higher in the treatment group, but no significant differences in serious events were found.

Conclusion: TPH as an adjunct to standard treatment was effective in reducing chronic low back pain and demonstrated an acceptable safety profile.

Introducción

El dolor lumbar continúa siendo una de las principales causas de años vividos con discapacidad (AVD) a nivel mundial. En 2020 se estimaron más de 500 millones de casos prevalentes de lumbalgia, y se sugiere que esta cifra aumentará hacia el 2050^{1,2}. Esta condición se relaciona con el envejecimiento poblacional, obesidad y estilos de vida sedentarios. La lumbalgia puede clasificarse en específica, cuando existe una causa estructural identificable e inespecífica, en la cual no se encuentra una causa clara y representa aproximadamente el 90% de los casos³.

Las opciones terapéuticas para el manejo del dolor lumbar incluyen intervenciones no farmacológicas como la rehabilitación física, ejercicio, acupuntura y psicoterapia, aunque la evidencia que respalda su efectividad es aún limitada y heterogénea^{4,5}. Por otro lado, el tratamiento farmacológico convencional emplea analgésicos de primera línea como el paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), cuyo uso se restringe por sus potenciales efectos adversos⁶, al igual que otros medicamentos, como los relajantes musculares, benzodiacepinas y opioides, que son utilizados con precaución por su asociación con sedación, dependencia, toxicidad y riesgo de abuso.

En este contexto, las vitaminas del complejo B han sido investigadas como una opción terapéutica adyuvante para el tratamiento del dolor neuropático y musculoesquelético. Las vitaminas tiamina, piridoxina e hidroxocobalamina (B1, B6 y B12) han demostrado efectos antioxidantes, antiinflamatorios y neuroprotectores^{7,8}. Se ha observado que el complejo B puede modular la respuesta inflamatoria y puede tener propiedades antioxidantes^{9,10}. Diversos estudios clínicos han reportado resultados positivos con el uso de estas vitaminas^{11,12}, aunque la evidencia sobre su aplicación conjunta en una formulación específica que combina hidroxocobalamina, clorhidrato de tiamina y clorhidrato de piridoxina aún es escasa.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de una combinación de vitaminas B1, B6 y B12 (TPH) como coadyuvante en el tratamiento del dolor lumbar crónico.

Material y métodos

Diseño del ensayo

Ensayo clínico, fase 3, doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, de dos brazos de tratamiento, de superioridad, comparado con placebo, junto al tratamiento estándar de atención, para evaluar la eficacia y seguridad de hidroxocobalamina (vitamina B12) 10.000 μg + clorhidrato de tiamina (vitamina B1) 100 mg + clorhidrato de piridoxina (vitamina B6) 50 mg (Bedoyecta® Tri) en pacientes con lumbalgia crónica. Todos los procedimientos realizados se ajustaron a las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1964 y fueron planeados *a priori*. El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Bioética de Vía Libre para cada uno de los centros o sedes de investigación con el número de protocolo GRP-001-2020. El Ministerio de Salud del Perú (MINSA) a través del Instituto Nacional de Salud (INS) aprobó 6 centros de investigación para este estudio.

Participantes

Este estudio estuvo conformado por pacientes > 18 años que acudieron a consulta médica general en los centros participantes. Se incluyeron

participantes con diagnóstico de lumbalgia mecánica de 3-6 meses de evolución, documentado mediante tomografía computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM) realizadas dentro de los 6 meses previos a la visita de selección. Los pacientes debían presentar dolor lumbar crónico moderado-severo (4-8) en la escala numérica de valoración del dolor (NRS-11)¹³⁻¹⁵, tener entre 18 y 60 años, índice de masa corporal (IMC) $< 30 \text{ kg/m}^2$ y haber utilizado AINE para el control del dolor durante el mes previo al enrolamiento. La evaluación de la lumbalgia incluyó anamnesis de los síntomas, relación con esfuerzo físico o postura fija prolongada, así como exploración física incluyendo: presencia o ausencia de signo de Lasegue, Wasserman, Dandy, puntos dolorosos de Valleix, reflejos osteotendinosos, y arcos de movilidad lumbar. Se exigió la capacidad de leer y comprender el idioma y el contenido del estudio, así como la disposición para asistir a las visitas de seguimiento, completar un diario de seguimiento y cumplir con los procedimientos establecidos. Solo se incluyeron pacientes que no hubieran utilizado previamente Bedoyecta® Tri, y sin consumo de antidepresivos o benzodiacepinas en los últimos 60 días previos al inicio del estudio. Las mujeres en edad fértil debían contar con una prueba de embarazo negativa, usar métodos anticonceptivos un mes antes de la selección y durante el estudio o ser estériles quirúrgicamente o posmenopáusicas.

Se excluyeron pacientes con dolor lumbar crónico inespecífico, radicular o secundario a causas espinales, así como aquellos con dolor lumbar de origen no espinal (por ejemplo, patología renal como litiasis). En la TAC o RM se verificó la ausencia de hallazgos que explicaran otra etiología, tales como hernia discal, mal de Pott o fracturas. Se excluyeron mujeres embarazadas o en lactancia, personas incapaces de proporcionar consentimiento informado, así como quienes presentarían cambios recientes en la severidad del dolor o manejo terapéutico. No fueron elegibles aquellos con enfermedades óseas primarias, cáncer, infecciones activas, enfermedades inflamatorias o vasculares que pudieran interferir con la interpretación de los resultados, epilepsia, coagulopatías, condiciones psiquiátricas inestables o abuso de sustancias. Se excluyeron pacientes en tratamiento fisioterapéutico, quiropráctico o que estuvieran participando en otro ensayo clínico. Los pacientes incluidos fueron informados que serían asignados al azar, realizándose a razón 1:1 mediante el sistema interactivo de respuesta por web (IWRS (<https://sistemaweb.pcr.pe>)) a nivel central. El encargado de cada centro estuvo en comunicación con el IWRS a través de su usuario y contraseña para obtener el número de tratamiento de cada paciente y así entregar el medicamento correspondiente. Solamente el estadístico no ciego a nivel central y la persona encargada de administrar el medicamento conocían qué brazo de tratamiento le correspondía a cada participante (participante e investigador ciegos).

Intervenciones

Ambos grupos recibieron la aplicación de su respectivo compuesto (A: TPH IM, B: placebo IM) $c/72 \text{ h}$ durante no menos de 2 semanas a 4 semanas + tratamiento estándar de atención (AINE, p.o, $\geq 4/\text{semana}$) durante el tiempo de estudio, proporcionado por el patrocinador del estudio. Ambos compuestos fueron manipulados por la persona designada no ciega en cada centro de investigación, quien se encargó de administrarlos sin romper el ciego.

Desenlaces

Los desenlaces primarios de eficacia incluyeron la reducción del dolor lumbar crónico, evaluado mediante la escala NRS-11¹³⁻¹⁵. Una reducción de $\geq 30\%$ en el NRS-11¹³⁻¹⁵ respecto al valor basal se consideró exitosa en concordancia con las recomendaciones metodológicas, donde dicho umbral se considera clínicamente relevante¹⁶. Se analizó el cambio del NRS-11¹³⁻¹⁵ del día 0 de tratamiento vs. 15 y 35 del seguimiento. Como segundo desenlace, se midió la discapacidad funcional utilizando el índice de discapacidad de Oswestry (ODI)¹⁷, en los días 0, 7, 14, 21 y 28. Se incluyó la evaluación global del paciente (PGA), valorando el cambio percibido por el participante en su estado general de salud a lo largo del estudio, en las mismas fechas que el ODI¹⁷. Otro desenlace exploratorio fue el cambio en la sintomatología depresiva, determinado por la escala de depresión de Beck-II (BDI-II)¹⁸, evaluada en los días 0, 14 y 28.

La evaluación de la eficacia se realizó en los días 7, 14, 21, 28 y 35 con un periodo de ventana de ± 1 día, se administró el producto dentro de las 24 h antes de la evaluación de la eficacia y nunca se evaluó antes de las 6 h de la administración del producto de investigación. Para la evaluación de los criterios de valoración de eficacia no debería haberse utilizado ningún tratamiento estándar de atención 24 h antes.

En cuanto a los desenlaces de seguridad, se evaluó la incidencia y frecuencia de eventos adversos (EA) ocurridos durante el periodo de observación, definido desde la administración de la primera dosis hasta 7 días después de la última dosis.

Tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño muestral se realizó utilizando el programa Power and Sample Size versión 3.2.1 para Windows 10. El análisis primario fue la comparación entre grupos de la proporción de participantes que respondieron exitosamente al tratamiento el día 28¹⁶. Con base en la literatura, se estimó que el 63,2% de los participantes del grupo B alcanzarían una reducción exitosa en el NRS-11^{13-15,19}. Se asumió una diferencia mínima clínicamente relevante del 20% entre grupos, esperando que el 83,2% de los participantes en el grupo A logaran una respuesta exitosa, de acuerdo con los principios de diseño para ensayos de superioridad²⁰. Utilizando la fórmula para la comparación de dos proporciones independientes, con un nivel de significación del 5% y un poder del 80%, se calculó un tamaño muestral de 76 participantes por grupo. Estimando una tasa de pérdida del 10% durante el seguimiento, se ajustó a 84 pacientes por grupo.

Métodos estadísticos

Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el software R (R Core Team, 2024). Y el programa SPSS v.29 para Windows. Los resultados se presentaron con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) bilaterales. Se consideró superioridad estadística cuando el valor de p fue $\leq 0,05$ y el estimador del efecto favoreció a la combinación TPH.

El análisis de eficacia se realizó sobre el conjunto completo de datos, siguiendo el principio de intención de tratar. Para el análisis de seguridad se utilizó el conjunto de datos de seguridad, que incluyó a los sujetos que recibieron al menos una dosis de los productos en estudio, con enfoque de «como tratado».

Las características basales fueron resumidas y comparadas entre grupos de forma descriptiva. Las variables numéricas se reportaron como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico, dependiendo de su distribución y del coeficiente de variación (CV). Se consideró distribución simétrica si el CV fue menor del 10%. Las variables categóricas se describen como frecuencias absolutas y porcentajes. El balance entre grupos fue evaluado al inicio del estudio calculándose las diferencias estandarizadas de medias para variables continuas y diferencias absolutas de proporciones para variables categóricas. Si estas

diferencias superaron el 10%, se contempló la posibilidad de realizar análisis de sensibilidad ajustados.

La proporción de pacientes con respuesta exitosa dentro del desenlace primario fue comparada entre grupos mediante la prueba de chi-cuadrado. Se manejaron los datos perdidos utilizando un enfoque de imputación múltiple, generando 100 conjuntos de datos imputados a partir de parámetros estimados en el grupo B. Se asumió que los sujetos que abandonaron el estudio sin evaluaciones de seguimiento se comportaban de forma similar a los participantes del grupo placebo. Esta estrategia asumió un patrón de pérdida no aleatorio, aplicando un modelo de mezcla de patrones con supuestos conservadores.

Se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de los resultados del desenlace primario. Estos incluyeron: a) análisis no ajustado que excluyó covariables preespecificadas, y b) un análisis «como tratado» que incluyó únicamente a los participantes que recibieron al menos una dosis del producto asignado. En caso de que las frecuencias esperadas para la prueba de chi-cuadrado fueran menores de 5, se aplicó la prueba exacta de Fisher.

Los desenlaces secundarios continuos (cambios en las puntuaciones del NRS-11¹³⁻¹⁵, ODI¹⁷, PGA y BDI-II¹⁸) se modelaron mediante ANCOVA o regresión cuantil, ajustando por centro, edad, puntuación basal, y otros factores de estratificación. En los casos apropiados, se empleó regresión logística ordinal para analizar ODI¹⁷ y PGA. No se aplicó ajuste por multiplicidad de comparaciones, por lo que los resultados secundarios deben interpretarse como exploratorios.

Los desenlaces de seguridad fueron analizados sobre el conjunto «como tratado». Se calcularon odds ratios (OR) mediante regresión logística exacta simple sin ajuste, además de diferencias de proporciones entre grupos. Se estimaron las tasas de eventos adversos por 1.000 personas-día. Para eventos adversos, se utilizó regresión de Poisson cuando no se observó sobre dispersión, en su defecto, una regresión binomial negativa NB2, en caso de infradispersión, una regresión de Poisson con varianza robusta. Todos los análisis de seguridad fueron crudos, sin ajustes por covariables.

Este ensayo clínico no sufrió cambios metodológicos tras su inicio. No hubo participación de pacientes en el diseño, realización, análisis o reporte de este estudio.

Resultados

Flujo de participantes

De los 181 individuos invitados, 13 fueron excluidos por incumplimiento de los criterios de selección. Los 168 restantes aceptaron voluntariamente participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado. De estos, 5 no completaron las evaluaciones, por lo que 163 participantes fueron incluidos en el análisis inicial. Posteriormente, 81 fueron asignados aleatoriamente al grupo A y 82 al grupo B. Durante el seguimiento, un participante del grupo A y 2 del grupo B se perdieron (fig. 1).

Características de los participantes

La tabla 1 presenta las características basales de los participantes. La mediana de edad fue de 35 años en ambos grupos. El nivel educativo superior fue el más frecuente (77,8% en el grupo A y 78% en el B). La mayoría eran solteros (58% en el grupo A vs. 53,7% B). La proporción de mujeres fue mayor en el grupo B (49,4% vs. 61%), sin diferencia estadística.

El IMC mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (mediana de 24,9 en grupo A vs. 26,2 en B, $p = 0,031$). De los parámetros de laboratorio, solamente la albúmina mostró diferencias significativas (mediana de 4,7 g/dL en grupo A vs. 4,6 g/dL en B, $p = 0,024$). El resto de las variables pueden verse en el [material adicional 1](#).

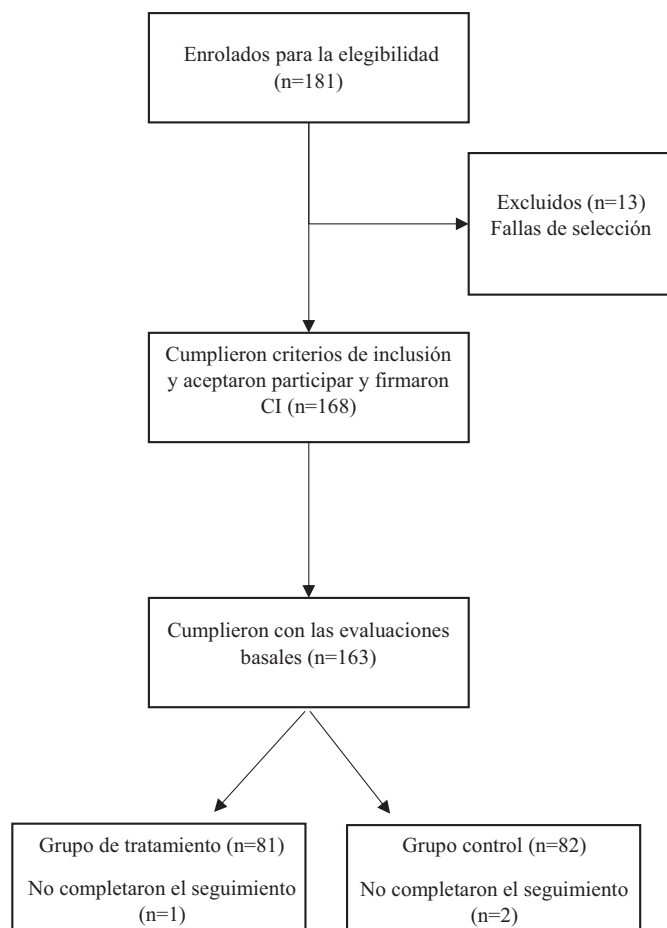


Figura 1. Diagrama de flujo

Tabla 1
Características sociodemográficas y clínicas basales de los participantes según el grupo de tratamiento

Características	Total n = 163	Grupos	
		Tratamiento n = 81	Control n = 82
Edad, mediana (IQR)	35,0 (29,0-44,0)	35,0 (29,0-43,0)	35,0 (29,0-47,0)
Nivel educativo, n (%)			
Primaria	4 (2,5)	2 (2,5)	2 (2,4)
Secundaria	32 (19,6)	16 (19,8)	16 (19,5)
Superior	127 (77,9)	63 (77,8)	64 (78,0)
Estado civil, n (%)			
Soltero	91 (55,8)	47 (58,02)	44 (53,7)
Casado	55 (33,7)	27 (33,33)	28 (34,1)
Otro	17 (10,4)	7 (8,64)	10 (12,2)
Género, n (%)			
Hombre	73 (44,8)	41 (50,6)	32 (39,0)
Mujer	90 (55,2)	40 (49,4)	50 (61,0)
Lugar de nacimiento, n (%)			
Perú	120 (73,6)	60 (74,1)	60 (73,2)
Extranjero	43 (26,4)	21 (25,9)	22 (26,8)
Índice de masa corporal, mediana (IQR)	25 (23,9-27,5)	24,9 (23,7-27,0)	26,2 (24,5-27,6)
Dosis AINE, mediana (IQR)	1.600,0 (800,0-6.400,0)	2.000,0 (1.600,0-6.400,0)	1.600,0 (800,0-6.400,0)
Antecedentes médicos o enfermedades concurrentes de relevancia, n (%)			
Sí	79 (48,5)	39 (48,1)	40 (48,8)
Medicamento de uso crónico, concurrente o de larga data, n (%)			

IQR: rango intercuartílico.

Tabla 2
Evaluación basal del dolor

	Total n = 163	Grupos		p ^a
		Tratamiento n = 81	Control n = 82	
Escala de calificación numérica (NRS), mediana (IQR)	6,0 (5,0-6,0)	6,0 (5,0-6,0)	6,0 (5,0-6,0)	0,98
Escala de dolor para dolor lumbosacro Oswestry (valor %), mediana (IQR)	18,0 (10,0-26,0)	18,0 (10,0-26,0)	18,0 (10,0-26,0)	0,66
Evaluación global del paciente (PGA) ¿Cómo está tu dolor lumbar?, n (%)				0,96
2. Mucho mejor	8 (4,9)	4 (4,9)	4 (4,9)	
3. Un poco mejor	34 (20,9)	18 (22,2)	16 (19,5)	
4. Sin cambios	116 (71,2)	57 (70,4)	59 (72,0)	
5. Peor	5 (3)	2 (2,5)	3 (3,6)	
Evaluación de la funcionalidad emocional de depresión de Beck II, mediana (IQR)	6,0 (2,0-10,0)	6,0 (2,0-9,0)	5,5 (2,0-10,0)	0,61

^a Prueba de la suma de rangos de Wilcoxon; chi cuadrado.
IQR: rango intercuartílico.

Tabla 3
Efectos crudos de los grupos sobre la reducción de la escala NRS-11

Grupos	Reducción 30%		Proporción	Riesgo relativo	IC 95%		p
	Sí	No			Inferior	Superior	
Tratamiento	67	13	0,84	1,31	1,08	1,59	0,007
Control	51	29	0,64	1	-	-	-

En la evaluación inicial, los puntajes en las escalas NRS-11¹³⁻¹⁵ y ODI¹⁷ fueron similares entre grupos. En cuanto a la PGA, la mayoría de los participantes refirieron no haber experimentado cambios en el dolor lumbar (70,4% en el grupo A vs. 72% en B). Respecto al BDI-II¹⁸, se observó un puntaje ligeramente mayor en el grupo A vs. B (mediana de 6 vs. 5,5). Ninguna de las variables relacionadas con la evaluación del dolor mostró diferencias significativas (tabla 2).

Resultados y estimaciones

La proporción de participantes que lograron una reducción $\geq 30\%$ en la escala NRS-11¹³⁻¹⁵ fue mayor en el grupo de A vs. el grupo B (tabla 3).

Al ajustar por el IMC (Modelo 2) y los niveles de albúmina más IMC (Modelo 3), la asociación entre el tratamiento y la respuesta clínica se mantuvo significativa. En el Modelo 2, el grupo de tratamiento presentó un riesgo relativo de 1,31 (IC95%: 1,09-1,59; p = 0,005), lo que indica una mayor probabilidad de alcanzar una reducción significativa en la escala NRS-11¹³⁻¹⁵ en comparación con el grupo B.

Durante el seguimiento, se observó una tendencia descendente en los puntajes de las escalas NRS-11¹³⁻¹⁵ y ODI en ambos grupos, con mayor reducción en el grupo A desde la segunda semana. En la PGA, la proporción de participantes que reportaron «sin cambios» (categoría 4) disminuyó progresivamente, especialmente en el grupo A, donde se registraron con mayor frecuencia las categorías «un poco mejor» (3) y «mucho mejor» (2). Adicionalmente, «peor» es clasificado como 5 (fig. 2).

La tabla 4 muestra en NRS-11¹³⁻¹⁵ y PGA un efecto negativo en el grupo A en los 3 modelos, lo mismo para BDI-II¹⁸ y ODI¹⁷. En todos los modelos y escalas, el número de visitas se asoció con disminución en los puntajes.

Seguridad y eventos adversos

Se reportaron eventos adversos en ambos grupos, la mayoría leves (75,3%). El grupo A presentó mayor proporción de casos de acné (11,3%), cromaturia (14,2%) e hipoestesia (5,7%) vs. el grupo B. Los eventos más frecuentes en el grupo B fueron dolor en la zona de aplicación (34,2%) e inyección (14,5%). No se identificaron diferencias en la

aparición de eventos adversos graves, y ningún participante del grupo A requirió hospitalización ni suspensión definitiva del fármaco. La probabilidad de desarrollar eventos adversos fue mayor en el grupo A vs. B, aunque la evidencia no es concluyente (RR = 1,27, IC 95%: 0,85-1,9).

El 75,3% de los eventos no requirió intervención. La mayoría de los participantes se recuperaron completamente (86,3%), sin diferencias importantes entre grupos. Solo 2 eventos (1,1%), ambos del grupo control, fueron considerados reacciones adversas serias. La relación con la intervención fue calificada como probable o definida en el 47% de los eventos en el grupo A, y en el 39,4% en el grupo B. Los hallazgos respaldan un perfil de seguridad favorable para el uso de TPH como coadyuvante en el tratamiento del dolor lumbar. Ver la tabla S2 en el material adicional.

Discusión

Este estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo demostró que la administración intramuscular de TPH como adyuvante al tratamiento estándar con AINE fue eficaz para lograr una reducción clínicamente significativa del dolor en pacientes con lumbalgia crónica, coincidiendo con estudios previos que han propuesto un posible beneficio analgésico de TPH en condiciones musculoesqueléticas y neuropáticas²¹. La combinación utilizada en este estudio incluye hidroxocobalamina, asociado con una mayor biodisponibilidad y duración del efecto en comparación con cianocobalamina y muestra igualdad en estos aspectos con adenosilcobalamina y metilcobalamina²². Además, se observó una mejora en la PGA, y aunque la disminución del ODI fue más pronunciada en el grupo A, no alcanzó significación estadística. Esta tendencia contrasta con lo observado en otros ensayos clínicos con porcentajes de disminución del 27-87%, respectivamente^{11,12}. La sintomatología depresiva evaluada con el BDI-II¹⁸ también mostró una tendencia descendente en ambos grupos. La relación entre dolor crónico y depresión es ampliamente aceptada y puede ser una avenida de interés para futuros estudios²³. El perfil de seguridad observado fue esperado. La mayoría de los eventos adversos fueron leves, y no se reportaron eventos graves relacionados con el producto en el grupo de intervención. La tasa de reacciones consideradas «probables» o «definidas» fue mayor en el grupo tratado, pero sin requerir hospitalizaciones ni suspen-

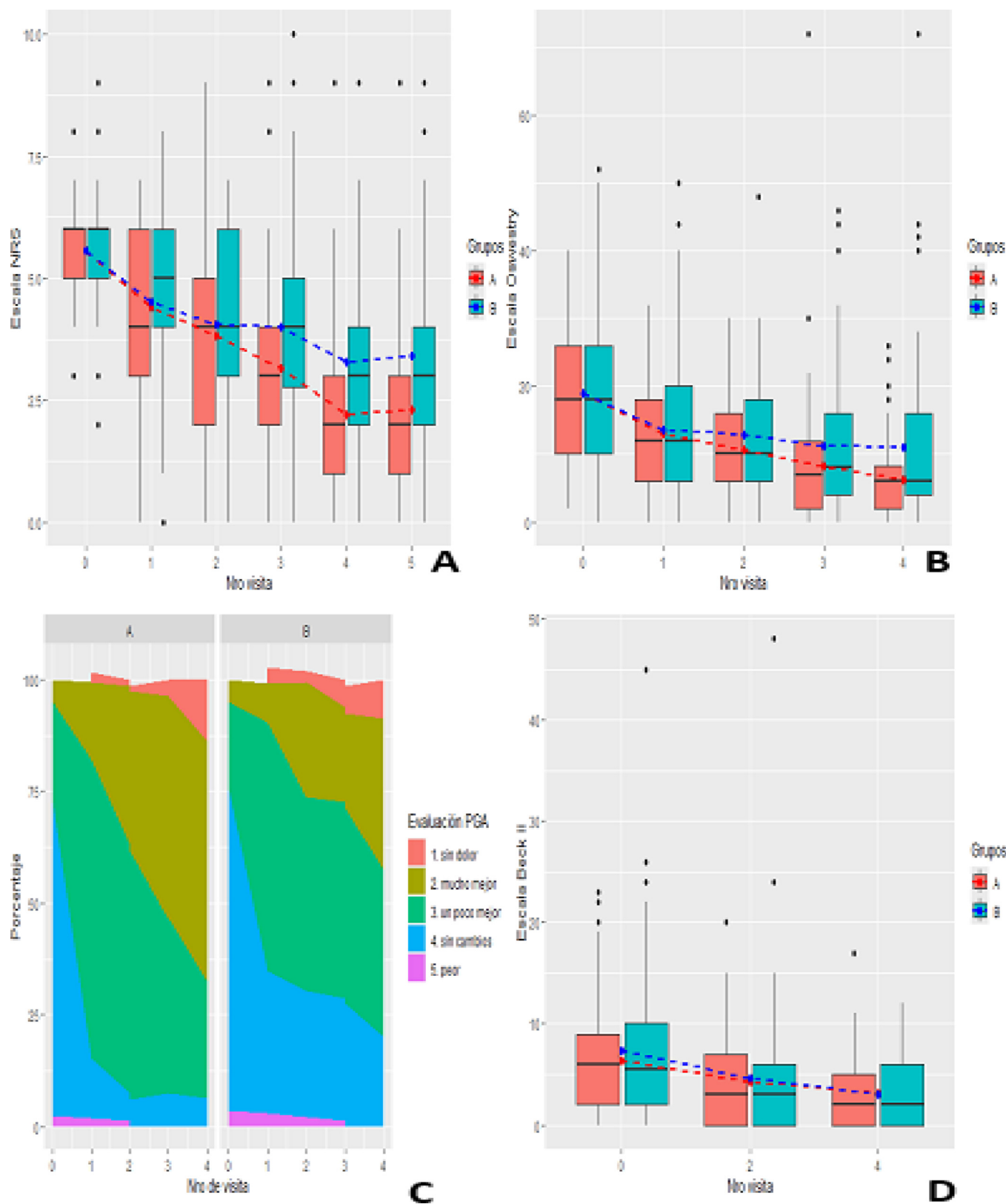


Figura 2. Evolución semanal de las escalas clínicas durante el seguimiento: A) Escala de dolor NRS-11 (*Numerical Rating Scale*), evaluada durante 5 semanas; B) índice de discapacidad de Oswestry, evaluado durante 4 semanas; C) evaluación global del paciente (*Patient Global Assessment [PGA]*), categorizada como 5 = peor, 4 = sin cambios, 3 = un poco mejor, 2 = mucho mejor, y 1 = sin dolor; y D) escala de depresión de Beck-II, también evaluada durante 4 semanas. El grupo A corresponde al grupo de tratamiento y el grupo B al grupo control.

Tabla 4
Modelo de mixtos o jerárquicos

NRS-11	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Intercepto	5,49**** (5,13, 5,86)	6,30**** (4,40, 8,20)	7,65**** (4,78, 10,52)
Grupo A	-0,57** (-1,03, -0,11)	-0,59** (-1,04, -0,13)	-0,56** (-0,98, -0,15)
Nro. visita	-0,58**** (-0,66, -0,51)	-0,56**** (-0,63, -0,49)	-0,56**** (-0,64, -0,49)
IMC		-0,04 (-0,11, 0,04)	-0,03 (-0,11, 0,04)
Albúmina			-0,29 (-0,68, 0,09)
Núm. Obs.	967	967	967
ODI	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Intercepto	17,68**** (15,15,20,20)	9,79* (-0,78, 20,36)	11,78 (-4,19, 27,74)
Grupo A	-2,37* (-4,88, 0,14)	-1,80 (-4,00, 0,40)	-1,73 (-4,25, 0,79)
Nro. visita	-2,16**** (-2,57, -1,76)	-2,11**** (-2,43, -1,78)	-2,08**** (-2,54, -1,62)
IMC		0,26 (-0,13, 0,65)	0,24 (-0,18, 0,66)
Albúmina			-0,38 (-2,96, 2,21)
Núm. Obs.	807	807	807
PGA	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
1/2	-6,91**** (-7,64, -6,19)	-9,69**** (-12,37, -7,02)	-10,83**** (-14,43, -7,23)
2/3	-3,74**** (-4,27, -3,22)	-6,52**** (-9,13, -3,91)	-7,66**** (-11,21, -4,11)
3/4	-0,87**** (-1,30, 0,45)	-3,65*** (-6,22, -1,08)	-4,79*** (-8,30, -1,28)
4/5	4,06**** (3,21, 4,92)	1,29 (-1,34, 3,93)	0,15 (-3,41, 3,71)
Grupo A	-1,00**** (-1,50, -0,49)	-1,09**** (-1,60, -0,59)	-1,07**** (-1,58, -0,56)
Nro. visita	-0,92**** (-1,04, -0,80)	-0,92**** (-1,04, -0,80)	-0,92**** (-1,04, -0,80)
IMC		-0,11** (-0,20, -0,01)	-0,11** (-0,20, -0,01)
Albúmina			-0,25 (-0,77, 0,27)
Intercepto aleatorio por participante	1,34	1,31	1,31
Núm. Obs.	807	807	807
BDI-II	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Intercepto	6,35**** (5,16, 7,53)	6,59* (-0,07, 13,24)	16,75** (3,06, 30,44)
Grupo A	-0,51 (-1,62, 0,59)	-0,25 (-1,58, 1,08)	-0,08 (-1,51, 1,34)
Nro. visita	-0,84**** (-1,12, -0,56)	-0,44** (-0,76, -0,11)	-0,47** (-0,81, -0,12)
IMC		-0,07 (-0,33, 0,19)	-0,08 (-0,34, 0,18)
Albúmina			-2,16* (-4,66, 0,34)
Núm. Obs.	485	485	485

* p < 0,1.

** p < 0,05.

*** p < 0,01.

**** p < 0,001.

siones del tratamiento, lo cual concuerda con distintos ensayos clínicos y metaanálisis^{11,12,24}.

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. En primer lugar, aunque el tamaño de la muestra fue calculado para detectar diferencias en el desenlace primario, el número de participantes puede haber sido insuficiente para identificar efectos estadísticos en algunos desenlaces secundarios, particularmente aquellos relacionados con la funcionalidad y la salud emocional. En segundo lugar, la duración del seguimiento fue limitada a 5 semanas, lo que impide evaluar la sostenibilidad del efecto analgésico, las recaídas y la necesidad de retratamiento a mediano o largo plazo. Asimismo, no se incluyó una evaluación objetiva del cumplimiento del tratamiento estándar ni del uso adicional de analgésicos fuera del protocolo, lo que podría haber introducido sesgos de adherencia. Otra limitación relevante es que los participantes provenían de centros urbanos y fueron seleccionados por conveniencia, lo que podría limitar la generalización de los hallazgos a otras poblaciones. A pesar de ello, la solidez metodológica, el doble enmascaramiento y la multicentricidad del estudio respaldan la validez interna de los resultados.

Estos hallazgos sugieren que TPH puede ser una opción terapéutica segura y efectiva como coadyuvante en el manejo del dolor lumbar crónico, especialmente en pacientes que reciben tratamiento estándar con AINE y presentan limitaciones para el uso prolongado de estos fármacos. Futuras investigaciones deben evaluar la durabilidad del efecto,

así como explorar su utilidad en otros contextos clínicos y subgrupos de pacientes.

Recomendaciones

Se sugiere considerar la combinación de TPH como una alternativa coadyuvante segura y efectiva en el manejo del dolor lumbar crónico, especialmente en pacientes que no presentan contraindicaciones para su uso y que requieren reducir el uso prolongado de AINE. No obstante, se recomienda que su incorporación a la práctica clínica se acompañe de un seguimiento individualizado, particularmente en poblaciones con comorbilidades o en tratamiento con múltiples fármacos. Futuros estudios multicéntricos con mayor tamaño muestral y seguimiento a largo plazo serán necesarios para evaluar la durabilidad del efecto analgésico, el impacto en la calidad de vida y la posible prevención de recurrencias. Asimismo, investigaciones que exploren biomarcadores de respuesta podrían contribuir a identificar subgrupos de pacientes que se beneficien de manera más significativa con esta intervención.

Conclusión

La combinación de hidroxocobalamina, tiamina y piridoxina, administrada como tratamiento adyuvante en pacientes con dolor lumbar crónico, demostró ser eficaz al incrementar significativamente la pro-

porción de pacientes que lograron una reducción clínicamente relevante del dolor, además de mostrar una mejoría sostenida en indicadores funcionales como la discapacidad y la evaluación global del paciente. Este efecto se mantuvo incluso tras ajustar por variables clínicas relevantes. Asimismo, el perfil de seguridad observado fue favorable, predominando eventos adversos de intensidad leve, sin necesidad de suspensiones definitivas ni hospitalizaciones en el grupo de intervención. Estos hallazgos respaldan el uso de Bedoyecta® Tri como una opción terapéutica segura y eficaz en el manejo integral del dolor lumbar crónico.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por Laboratorios Grossman; S.A, quien contrató a la Organización de Investigación por Contrato CRO Peruvian Clinical Research para la gestión y monitorización del estudio clínico. El patrocinador tuvo responsabilidad en el diseño del estudio, pero no en la conducción y desarrollo del protocolo, ni en el análisis de datos y realización del presente manuscrito.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Bioética de Vía Libre (CIB VL) (1) para cada uno de los centros o sedes de investigación con el número de protocolo GRP-001-2020. El Ministerio de Salud del Perú (MINSa) a través del Instituto Nacional de Salud (INS) aprobó seis centros de investigación para este estudio. Se obtuvo un consentimiento informado de todo paciente incluido en el estudio.

Conflicto de intereses

Este estudio fue patrocinado por Laboratorios Grossman. María Teresa Reyes-Alvarez, Victoria Chávez Miñano, Boris Garro-Barrera, recibieron honorarios para el desarrollo del estudio clínico en sus sitios de investigación de Laboratorios Grossman a través de Peruvian Clinical Research. Neri Alvarez-Villalobos recibió honorarios por servicios de escritura, edición y análisis estadístico de Laboratorios Grossman, el patrocinador no intervino en la recolección de datos ni en el informe de resultados de la investigación.

Disponibilidad de datos

El protocolo, las bases de datos, análisis estadísticos junto con el código de este y la desidentificación de los datos de los participantes incluyendo el diccionario de datos pueden ser accedidos tras una requisición razonable por parte de las entidades interesadas en recibir este material por parte de los autores.

Anexo A. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.medcli.2025.107307](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2025.107307).

Bibliografía

- Vía Libre. Comité Institucional de Bioética [Internet]. [consultado 13 May 2025]. Disponible en: <https://vialibre.org.pe/cib/>.
- GBD 2021 Low Back Pain Collaborators. Global, regional, and national burden of low back pain, 1990-2020, its attributable risk factors, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2023;5:e316–e329, [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00098-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00098-X).

- Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J.* 2006;15(Suppl 2):S192–S300, <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-006-1072-1>.
- Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166:514–530, <http://dx.doi.org/10.7326/M16-2367>.
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Dirección de Guías de Práctica Clínica. *Farmacovigilancia y Tecnovigilancia [Internet]*; 2025 [consultado 13 May 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/se/64852-seguro-social-de-salud-direccion-de-guias-de-practica-clinica-farmacovigilancia-y-tecnovigilancia>.
- National Guideline Centre (UK). *Low Back Pain and Sciatica in over 16s: Assessment and Management.* London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016 Nov. PMID: 27929617.
- Buesing S, Costa M, Schilling JM, Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a treatment for pain. *Pain Physician.* 2019;22:E45–E52. PMID: 30700078.
- Suzuki K, Tanaka H, Ebara M, et al. Electrospun nanofiber sheets incorporating methylcobalamin promote nerve regeneration and functional recovery in a rat sciatic nerve crush injury model. *Acta Biomater.* 2017;53:250–259, <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2017.02.004>.
- Hosseinzadeh H, Moallem SA, Moshiri M, Sarnavazi MS, Etemad L. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of cyanocobalamin (vitamin B12) against acute and chronic pain and inflammation in mice. *Arzneimittelforschung.* 2012;62:324–329, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1311635>.
- Zarei SA, Shahriari-Khalaji M, Andolina IM, Behzadi G. Antinociceptive effects of vitamin B-complex: a behavioral and histochemical study in rats. *IBRO Neurosci Rep.* 2023;15:270–280, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ibneur.2023.09.005>.
- Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, Brancato G, Letizia G. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2000;4:53–58. PMID: 11558625.
- Chiu CK, Low TH, Tey YS, Singh VA, Shong HK. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial. *Singapore Med J.* 2011;52:868–873. PMID: 22159928.
- Hartrick CT, Kovan JP, Shapiro S. The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure? *Pain Pract.* 2003;3:310–316, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-7085.2003.03034.x>.
- Vicente Herrero MT, Delgado Bueno S, Bandrés Moyá F, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Capdevila García L. Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Rev Soc Esp Dolor.* 2018, <http://dx.doi.org/10.20986/revsed.2018.3632/2017>.
- Thong ISK, Jensen MP, Miró J, Tan G. The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and PPS-R measure? *Scand J Pain.* 2018;18:99–107, <http://dx.doi.org/10.1515/sjpain-2018-0012>.
- Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain.* 2005;113:9–19, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2004.09.012>.
- Pomares Avalos AJ, López Fernández R, Zaldívar Pérez DF. Validación de la escala de incapacidad por dolor lumbar de Oswestry, en paciente con dolor crónico de la espalda. *Rehabilitacion (Madr).* 2020;54:25–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rh.2019.10.003>.
- Padrós Blázquez F, Montoya Pérez KS, Bravo Calderón MA, Martínez Medina MP. Psychometric properties of the Beck Anxiety Inventory (BAI) in the general population of Mexico. *Ansiedad y Estrés.* 2020;26:181–187.
- O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, Bhadra P, McCabe D, Berger MF. The effectiveness of a weak opioid medication versus a COX-2 selective NSAID in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res.* 2009;37:1789–1802, <http://dx.doi.org/10.1177/147323000903700615>.
- Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* 2nd ed. New York: Routledge; 2013.
- Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:2589–2599, <http://dx.doi.org/10.3111/13696990903246911>.
- Paul C, Brady DM. Comparative bioavailability and utilization of particular forms of B12 supplements with potential to mitigate B12-related genetic polymorphisms. *Integr Med (Encinitas).* 2017;16:42–49. PMID: 28223907.
- De La Rosa JS, Brady BR, Ibrahim MM, et al. Co-occurrence of chronic pain and anxiety/depression symptoms in U.S. adults: prevalence, functional impacts, and opportunities. *Pain.* 2024;165:666–673, <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003056>.
- Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Arbeláez Ariza CE. Effect of combined diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and meta-analysis. *Pain Med.* 2020;21:766–781, <http://dx.doi.org/10.1093/pm/pnz216>.