

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

ESCUELA DE CIENCIAS QUÍMICAS

**Comparación farmacocinética y determinación analítica de relajantes
musculares utilizados como tratamiento en dolores crónicos de espalda
lumbar**

**Monografía previa a la obtención del título de Licenciado
en Ciencias Químicas con mención en Química Analítica**

CARLOS HUMBERTO BAUTISTA MOYA

Quito, 2017

CERTIFICACIÓN

Certifico que la monografía de Licenciatura en Ciencias Químicas con mención en Química Analítica, del Sr. Carlos Humberto Bautista Moya ha sido concluida de conformidad con las normas establecidas; por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente

Dra. Lorena Meneses O. PhD

Directora de la Monografía

Quito, 30 de marzo de 2017

DEDICATORIA

Dani Guerra,
Gracias por ser mi apoyo incondicional,
te amo infinitamente.

*“Estar contigo o no estar contigo
es la medida de mi tiempo”*

J. L. Borges

TABLA DE CONTENIDOS

Contenido

1. RESUMEN.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
3.1. Objetivos	8
Objetivo general.....	8
Objetivos específicos.....	8
4. DESARROLLO TEÓRICO	9
4.1. El Músculo esquelético.....	9
4.2. Contracción del músculo esquelético.....	13
4.3. Relajantes musculares.....	15
4.3.1. Ciclobenzaprina	20
Interacciones	21
Contraindicaciones	23
Farmacocinética	26
Determinación química	27
4.3.2. Ticolchicósido.....	30
Interacciones	31
Contraindicaciones	32
Farmacocinética	33
Determinación química.....	35
5. CONCLUSIONES.....	38
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
7. FIGURAS.....	49

1. RESUMEN

La presente investigación tiene como objetivo principal la comparación farmacocinética y determinación analítica de los relajantes musculares utilizados como tratamiento en el dolor crónico de espalda lumbar. En primer lugar, se ha determinado que los fármacos más aptos y comunes para el tratamiento de dolor de espalda lumbar por contractura muscular son los relajantes musculares, específicamente la ciclobenzaprina y el tiocolchicósido. Los relajantes son moléculas químicas que actúan sobre el músculo esquelético. Su principal propósito es disminuir el tono muscular del músculo estriado y de esta manera aliviar el dolor asociado a espasmos musculares. A continuación, se ha analizado la farmacocinética de cada medicamento para establecer cuál de los dos relajantes musculares es más efectivo para aliviar el dolor y más inocuo para los pacientes. Asimismo, se han examinado los métodos químicos de determinación de ambos fármacos, para establecer cuál es el método de análisis óptimo para la cuantificación de los principios activos. Finalmente, se ha propuesto las ventajas y desventajas de la administración de cada fármaco. En conclusión, se ha logrado establecer que el tiocolchicósido gracias a su farmacocinética y mínimos efectos secundarios, es el relajante muscular más recomendable para el tratamiento de dolor crónico de espalda lumbar por espasmo muscular.

Palabras clave: ciclobenzaprina, farmacocinética, determinación química, relajante muscular, tiocolchicósido.

2. ABSTRACT

The main objective of this research was to compare the pharmacokinetics and the analytical determination of the muscle relaxants used for treating chronic lower back pain. First of all, this research has determined that the most common treatment for chronic lower back pain associated with muscle spasm are muscle relaxants, specifically cyclobenzaprine and thiocolchicoside. Muscles relaxants are chemical molecules that act on skeletal muscle. Their main purpose is to diminish muscle tone of striated muscle and therefore relieve pain due to muscle spasms. Consequently, the pharmacokinetics of each medication has been analyzed in order to establish which muscle relaxant is more effective to relieve pain and less harmful to patients. Moreover, the chemical determination methods of each pharmaceutical drug has been examined to establish which analytical method is more appropriate in the quantification of the active components. Lastly, both advantages and disadvantages of treatment with each muscle relaxant have been proposed. In conclusion, this research has been able to establish that thiocolchicoside, due to its pharmacokinetics and less aggressive side effects, is the most suitable muscle relaxant for treating chronic lower back pain associated with muscle spasm.

Key words: analytical determination, cyclobenzaprine, muscle relaxant, pharmacokinetics, thiocolchicoside.

3. INTRODUCCIÓN

A mediados del siglo XIX, en el Reino Unido, se empezaron a realizar las primeras intervenciones quirúrgicas complejas. Este tipo de procedimientos siempre fueron un gran reto para los médicos de la época, ya que durante decenas de años se trató de evitar cualquier tipo de cirugía debido al riesgo que éstas presentaban. Además, es importante mencionar que durante esa época, las únicas cirugías que estaban autorizadas para ser realizadas eran aquellas en las que no se comprometía la integridad del interior del abdomen, pecho y cráneo (Wilkinson, 2014).

Conjuntamente, durante las intervenciones que sí eran permitidas, no existía ningún tipo de anestesia o sedante; es decir, que el paciente estaba completamente consciente durante el procedimiento. Comúnmente, antes de iniciar la operación, los ayudantes del médico debían sostener y amarrar al paciente con mucha fuerza a la mesa de operaciones para asegurarse que éste no pudiera moverse ni escapar (Wilkinson, 2014).

Sin duda alguna, cuando la cirugía empezaba, el sufrimiento de los pacientes era tal, que era muy común que ellos se desmayaran del dolor; no obstante, en otros casos, el dolor y agonía de la operación era demasiado para la persona y ésta trataba de escapar de la mesa para poner un fin a su desesperación, consecuentemente, el médico y sus ayudantes debían ir tras la persona y volverla a amarrar para proseguir con la intervención (Keys, 1996).

Sin embargo, con mucha frecuencia, los pacientes no soportaban el dolor y morían en la mesa de operaciones. Años más tarde, gracias a los avances de la ciencia, en 1846, se describieron los dos primeros procedimientos quirúrgicos que involucraban la sedación del paciente por medio de algún tipo de anestesia. La primera cirugía que se llevó a cabo fue en la ciudad escocesa de Dumfries, donde los registros muestran que el procedimiento realizado fue la amputación de la pierna de un paciente (Keys, 1996).

Simultáneamente, en Londres, el dentista James Robinson decide remover el diente de una paciente por medio del uso de un nuevo método para evitar el dolor. Lo más relevante de ambas intervenciones es el uso de éter etílico como agente de sedación. Los médicos, antes de empezar la operación, hacían oler paños empapados con éter a sus pacientes. El éter producía un efecto relajante, anestésico y de sedación en las personas (Atkinson, 1989).

Como consecuencia de la efectividad y velocidad de acción de la inhalación de éter etílico, los médicos empezaron a probar nuevos agentes sedantes (por medio de la inhalación de los vapores de varios compuestos volátiles). Por ejemplo, en 1847, un obstetra británico propone el uso de cloroformo como nuevo agente de sedación. A pesar de los terribles efectos secundarios asociados a la inhalación de vapores de cloroformo, su uso se popularizó entre cientos de especialistas y a través varios años se consagró como el sedante predilecto (Freye, 1987).

El auge del cloroformo se pudo mantener gracias a su fácil administración y efectividad durante los procedimientos. Por otra parte, a medida que la ciencia avanzaba, aquellos fármacos fueron reemplazados con nuevos compuestos químicos que fueron probados para lograr una sedación más profunda, más rápida y con efectos secundarios más inocuos para la salud de los pacientes y de los tratantes (Barash, 2013).

A inicios del siglo XX, se introduce la anestesia local; esto fue un gran avance para los médicos ya que este tipo de compuestos permitían realizar intervenciones quirúrgicas aún más complejas. Más adelante, cuando ya se perfeccionaron aún más las técnicas de cirugía y los agentes anestésicos, se empezó a desarrollar fármacos intravenosos (Barash, 2013).

Gracias a la aparición de este tipo de compuestos, el paciente podía relajarse y dormirse de una manera rápida, cómoda, más segura y sin la necesidad de inhalar agentes potencialmente tóxicos. Más tarde, durante la década de 1940 y principios de 1950, fueron introducidos los primeros relajantes musculares y éstos fueron usados por primera vez durante un procedimiento quirúrgico (Wilkinson, 2014).

El primer relajante muscular que fue utilizado para estos propósitos vino de América del Sur y se lo conocía como *curare*. Las tribus indígenas de Sudamérica usaban este compuesto durante las confrontaciones bélicas (Barash, Cullen, Stoelting, Cahalan, & Stock, 2009).

El *curare* es un alcaloide que se extraía de la savia de varios árboles nativos de los bosques húmedos ecuatoriales. Los indígenas empapaban la punta de sus flechas en esta preparación, haciéndolas venenosas para sus enemigos. El alcaloide se encargaba de debilitar el músculo esquelético de las personas, además, en dosis muy altas, podría inducir la parálisis del diafragma y causar muerte por asfixia. Debido al potente efecto de la d-tubocurarina, los médicos empezaron a realizar pruebas en conejos para probar la efectividad de diferentes concentraciones del alcaloide. A partir de esto, se empezó a producir a gran escala. (Barash et al., 2013; Katzung, Masters, & Trevor, 2012).

La d-tubocurarina es el alcaloide que se extrae de la planta *Chondodendron tomentosum*. Gracias a este descubrimiento, se pudieron desarrollar análogos sintéticos del compuesto natural. Además, esto también impulsó la creación de relajantes musculares más específicos y con diferentes mecanismos de acción sobre el músculo esquelético (Barash et al., 2013).

Es decir, los relajantes musculares son una agrupación de fármacos que actúan y afectan el funcionamiento del músculo esquelético. Ellos se dividen en dos grupos: bloqueantes neuromusculares y antiespasmódicos. Los medicamentos que actúan como bloqueantes neuromusculares inducen la parálisis muscular y se utilizan, habitualmente, durante procedimientos quirúrgicos (Katzung et al., 2012).

En otras palabras, este sub-grupo de medicamentos permite la relajación completa del músculo esquelético y habilita la intubación del paciente; además, este tipo de relajantes musculares van acompañados siempre con un fármaco anestésico (Satoskar, Rege, & Bhandarkar, 2015).

Por otra parte, se recurre a los relajantes musculares antiespasmódicos para disminuir la espasticidad producida por afecciones que causan dolor sobre el músculo esquelético. Los relajantes musculares antiespasmódicos son compuestos químicos heterogéneos, pero se encuentran agrupados dentro de la misma familia de fármacos debido al efecto que producen. Es decir, son fármacos que buscan disminuir el tono muscular e incrementar la potencia muscular hasta regresar al estado muscular normal (Katzung et al., 2012).

Cabe mencionar que los relajantes musculares antiespasmódicos, se dividen en dos categorías: antiespásticos y antiespasmódicos. Los antiespásticos se recetan para enfermedades como la esclerosis múltiple; por ejemplo, baclofeno y dantroleno. Los antiespasmódicos se usan para tratar afecciones del músculo esquelético; por ejemplo, orfenadrina y tizanidina (Satoskar et al., 2015).

Generalmente, los relajantes musculares antiespasmódicos se utilizan cuando existen síndromes de espasticidad de neuronas motoras o espasmos en el músculo esquelético periférico (Chou & Petersen, 2005). Usualmente, las afecciones que aquejan al músculo esquelético y producen dolor y espasmos

son: fibromialgia, síndrome miofascial, dolor lumbar y dolor cervical (Chou & Petersen, 2005).

3.1. Objetivos

- **Objetivo general**

Comparar la farmacocinética y determinación química de los relajantes musculares utilizados para el tratamiento de dolores crónicos de espalda lumbar por medio de revisión bibliográfica para sugerir el farmaco más apropiado con menores efectos secundarios para un mejor tratamiento.

- **Objetivos específicos**

- Determinar los relajantes musculares más comunes que se utilizan como tratamiento para el dolor crónico de espalda lumbar
- Analizar la farmacocinética de cada relajante muscular utilizado como tratamiento para el dolor crónico de espalda lumbar.
- Considerar el método analítico más óptimo para la determinación química de los relajantes musculares utilizados en el tratamiento para el dolor crónico de espalda lumbar.
- Establecer ventajas y desventajas del uso de cada relajante muscular analizado en esta investigación.

4. DESARROLLO TEÓRICO

El sistema muscular se encarga de llevar a cabo varias funciones de suma importancia para la supervivencia. La locomoción y movimiento del cuerpo es una de las principales funciones de este sistema. También, brinda estabilidad, forma y postura a los humanos. Finalmente, el sistema muscular se ocupa de la actividad motora de los órganos internos (Muscolino, 2017; Van De Graaff, 2002).

El sistema muscular se compone de diferentes tipos de tejido, cada uno se encuentra en distintos lugares del cuerpo (Figura 1). Su localización depende de la función que el tejido muscular debe cumplir. La contracción de los tejidos musculares puede ser voluntaria o involuntaria, esto depende de si el músculo es autónomo o no. Los tres tipos de tejido que componen al sistema muscular son: el músculo liso, el músculo cardíaco y el músculo esquelético (Korthius, 2011; Van De Graaff, 2002).

4.1. El Músculo esquelético

El músculo esquelético es un tejido muscular de suma importancia ya que el cuerpo humano se compone de 40% de éste, mientras que el músculo liso y cardíaco solamente componen el 10% (Van De Graaff, 2002). Este tipo de tejido se forma a través de numerosas fibras musculares (8 -10 μm de diámetro

cada una). A su vez, las fibras musculares se componen por células musculares estriadas conocidas como sarcómeros (Guyton & Hall, 2016).

Ya que este tejido muscular es el encargado de la locomoción, se debe anclar a los huesos por medio de los tendones (Figura 2). El anclaje se da a través del sarcolema. El sarcolema es la membrana celular de la fibra muscular. Esta membrana está formada por una membrana plasmática y una delgada capa exterior compuesta de fibrillas de colágeno (Guyton & Hall, 2016).

La unión del músculo al hueso se da al final de cada fibra muscular; el sarcolema se fusiona con la fibra del tendón, y éstas se unen en haces que forman los tendones musculares y permiten la inserción en los huesos. Por otra parte, cada fibra muscular está conformada por múltiples miofibrillas. Cada miofibrilla se compone de 1500 filamentos de miosina y 3000 filamentos de actina, éstas grandes moléculas proteicas están a cargo de la contracción muscular (Guyton & Hall, 2016).

En adición, es importante recalcar que las fibras de músculo esquelético se encuentran divididas en dos sub-categorías; ellas se categorizan de acuerdo a su capacidad bioquímica. Los dos grupos de fibras musculares son: fibras tipo I y tipo II. Las fibras se dividen por la actividad de la miosina ATPasa (Sherwood, 2012).

Es decir, las fibras tipo I, también conocidas como fibras oxidativas lentas, tienen una menor actividad de la enzima miosina, mientras que, las fibras tipo II tienen una actividad mucho mayor de la enzima. Además, cabe mencionar que las fibras tipo II se sub-dividen en dos categorías más: fibras oxidativas rápidas y fibras glucolíticas rápidas (Sherwood, 2012).

Estos dos tipos de fibras tienen una alta actividad de la miosina ATPasa y una velocidad de contracción mucho más veloz que la de las fibras tipo I. Sin embargo, las fibras glucolíticas rápidas tienen una menor resistencia a la fatiga, a su vez las fibras oxidativas rápidas presentan una resistencia intermedia a la fatiga. También, es importante recalcar que las dos fibras oxidativas (rápidas y lentas) son capaces de llevar a cabo la fosforilación oxidativa (Sherwood, 2012).

La actividad de la enzima miosina ATPasa, es la que dicta la velocidad de contracción del músculo. Esto quiere decir que, cuando la actividad de la enzima es mayor, más rápidamente se puede romper la molécula de ATP y la tasa a la cual la energía se vuelve disponible es más alta. La velocidad de contracción para las fibras lentas es de 50 a 100 ms mientras que para las fibras rápidas es de 15 a 40 ms (Sherwood, 2012).

Dentro de las fibras tipo II, también existe una distinción entre las fibras oxidativas y las fibras glucolíticas. Estas fibras musculares varían debido a su capacidad de sintetizar ATP. Esto quiere decir que las fibras que tienen una

mayor habilidad de formar ATP, son más resistentes a la fatiga muscular. Esto se debe a que este tipo de fibras musculares obtienen ATP a través de la fosforilación oxidativa (no dependen de la glucólisis anaeróbica para sintetizar ATP) (Sherwood, 2012).

Ya que esta vía metabólica produce mucho más ATP por cada molécula de nutrientes procesada, las reservas de energía no se agotan con facilidad. Asimismo, no se acumula lactato, por ende, este tipo de fibras son mucho más resistentes a la fatiga en comparación a las glucolíticas. Por otra parte, ambas fibras musculares oxidativas tienen una cantidad significativa de mitocondrias, ya que este orgánulo se encarga de realizar la fosforilación oxidativa (Guyton & Hall, 2016; Sherwood, 2012).

Además, ya que la oxigenación de las fibras es sumamente importante para poder mantener esta vía metabólica, las fibras musculares oxidativas se encuentran irrigadas por un sinnúmero de capilares. También, estas fibras tienen un alto contenido de mioglobina para poder proveer el oxígeno necesario, además la mioglobina da una coloración roja a las fibras (Guyton & Hall, 2016).

Por el contrario, las fibras glucolíticas, tienen menor cantidad de mitocondrias y no poseen mioglobina en cantidad significativa. Como consecuencia del menor número de mioglobina, las fibras glucolíticas son de

coloración más pálida, y también son conocidas como fibras musculares blancas (Guyton & Hall, 2016).

En el cuerpo humano, existen todas estas fibras musculares, pero en diferentes proporciones y partes. Usualmente, los músculos que deben llevar a cabo movimientos rápidos y fuertes se encuentran en los brazos (fibras glucolíticas rápidas) (Sherwood, 2012).

Por otra parte, músculos que deben sostener al cuerpo, como los músculos de la espalda, están compuestos principalmente por fibras oxidativas lentas. La disposición muscular varía mucho de persona a persona, existen personas que están dotadas con una gran cantidad de fibras glucolíticas rápidas, lo que los hace más aptos para realizar actividades que necesiten de mucha fuerza y menos resistencia, como los corredores velocistas (Sherwood, 2012).

4.2. Contracción del músculo esquelético

La contracción del músculo esquelético se da porque el potencial de acción, que es una onda de descarga eléctrica, viaja a través de la membrana celular del nervio motor hasta llegar a sus terminaciones que se encuentran en las fibras musculares. En cada terminación, el nervio secreta acetilcolina; este neurotransmisor abre los canales de acetilcolina por medio de moléculas proteicas que se encuentran en la membrana (Guyton & Hall, 2016).

Cuando se abren los canales de acetilcolina, una gran cantidad de iones de sodio circulan al interior de la membrana de las fibras musculares. De esta manera, inicia el potencial de acción en la membrana. Después, el potencial de acción viaja a través de la membrana de la fibra muscular (Figura 3). El potencial de acción despolariza la membrana muscular y fluye hacia el centro de la fibra muscular; consecuentemente, el retículo sarcoplasmático libera grandes cantidades de iones de calcio (Guyton & Hall, 2016; Korthius, 2011).

Como consecuencia, los iones de calcio generan fuerzas de atracción entre los filamentos de actina y miosina; y éstos comienzan a deslizarse una al lado de la otra, esto es el proceso de contracción. Después de una fracción de segundo, los iones de calcio regresan al retículo sarcoplasmático por medio de una bomba de calcio hasta que un nuevo potencial de acción se genere (Figura 4). La remoción de estos iones de las miofibrillas produce que la contracción muscular se detenga (Guyton & Hall, 2016).

La espasticidad y los espasmos musculares son condiciones frecuentes que afectan tanto la capacidad funcional como la calidad de vida de los pacientes que las presentan. Las opciones farmacológicas de tratamiento de estas alteraciones: bloqueadores neuromusculares y espasmolíticos han sido revisadas por Barash et al., (2009).

4.3. Relajantes musculares

Los relajantes musculares son un grupo de fármacos cuya administración provoca la relajación del músculo. Se utilizan cuando los músculos están demasiado contraídos, duros y provocan dolor. También se les llama miorelajantes; un miorelajante es un medicamento que actúa sobre los músculos para reducir su tonicidad.

Se utiliza como tratamiento de la contractura muscular, para aliviar los dolores inducidos por la tortícolis, así como los dolores lumbares o dorsales. En una intervención quirúrgica un miorelajante permite conseguir una relajación muscular permitiendo una intubación más fácil (Beebe, Barkin, & Barkin, 2005; Ciccone, 2002).

Pueden ser utilizados para tratar los calambres y los dolores de espalda. Se pueden administrar por vía oral en forma de comprimidos o a veces en forma de inyecciones. Los relajantes musculares pueden tener efectos secundarios menores: el más frecuente es la somnolencia, de ahí la necesidad de no conducir vehículos después de tomarlos y de recomendar su uso por la noche (Ciccone, 2002; Korthius, 2011).

Los relajantes musculares esqueléticos son fármacos que actúan sobre los centros nerviosos y deprimen la actividad del músculo esquelético, disminuyendo el tono y los movimientos involuntarios. A diferencia de otros fármacos, los relajantes del músculo esquelético son un grupo heterogéneo y no están químicamente relacionados (García, 2009).

Debido a esto, existen diferencias importantes en cuanto a eficiencia o seguridad que necesitan ser consideradas a la hora de elegir una medicación para tratar a pacientes con espasticidad o con problemas osteomusculares (García, 2009).

La mayoría de los medicamentos tienen en común su capacidad para mejorar la función del músculo esquelético principalmente mediante sus acciones sobre el Sistema Nervioso Central. La mayoría de estos medicamente (los utilizados para el tratamiento de la espasticidad y de los espasmos musculares agudos) deprimen con grado variable de selectividad ciertos sistemas neuronales que controlan el tono muscular (Zarranz, 2013).

Los relajantes musculares empleados en el tratamiento de la espasticidad permiten obtener un incremento en la calidad de vida de los pacientes tratados. La utilización de estos fármacos debe realizarse de forma muy precisa a fin de optimizar al máximo los resultados y evitar reacciones adversas. El tratamiento de fisioterapia tiene una importancia capital en estas patologías y debe estar

perfectamente coordinado con el tratamiento farmacológico (Betés de Toro, 2008).

Los relajantes musculares están indicados para tratar procesos asociados a hipertonía muscular, específicamente la espasticidad y los espasmos musculares. Los fármacos tienen como objetivo disminuir la excitabilidad y la contracción a nivel de médula espinal, en la placa motora o incluso a nivel del mismo músculo (Betés de Toro, 2008).

Para curar y mejorar los síntomas de pacientes que sufren de dolor de espalda lumbar asociado a espasmos musculares, se utilizan como tratamiento relajantes musculares; de preferencia se usan: ciclobenzaprina y tiocolchicósido, ya que éstos dos fármacos han sido identificados como los más efectivos y seguros.

La ciclobenzaprina es un relajante muscular que se utiliza comúnmente como tratamiento en personas con dolor lumbar debido a contracturas musculares. El uso de este medicamento es sumamente generalizado debido a su eficacia y seguridad.

En las investigaciones que han sido realizadas, los pacientes sienten un gran alivio al usar la ciclobenzaprina como tratamiento y tampoco sufren de efectos secundarios extremadamente fuertes. Por ejemplo, en un estudio de

más de mil personas que sufrían de dolor de espalda lumbar causado por espasmos musculares, en un periodo de diez días los pacientes que fueron administrados ciclobenzaprina, mostraron signos de mejoría y alivio dentro de los cinco primeros días del tratamiento (Toth & Urtis, 2004).

Por otra parte, otros estudios demuestran que la máxima efectividad de la ciclobenzaprina se da durante los primeros días de tratamiento y no es necesario prolongarlo por más de diez días. Además, las personas que participaron en el estudio, solo reportaron que el único efecto secundario considerable es el mareo, por esta razón se sugiere que la ciclobenzaprina sea administrada por las noches antes de ir a dormir (Wenhong et. al., 2014).

De la misma manera, una gran ventaja que presenta este medicamento es que éste es considerado como uno de los relajantes musculares más seguros para usar durante el embarazo. Ya que las mujeres que están embarazadas pueden presentar dolores lumbares por contracturas musculares con mucha frecuencia debido al peso del feto, es importante tener a disposición un fármaco que les permita aliviarse (Darwish, Hellriegel, & Xie, 2008; Toth & Urtis, 2004).

La ciclobenzaprina se considera segura durante el periodo de gestación porque no presenta una amenaza ni para el embarazo ni para el feto. Sin embargo, se debe manejar con discreción durante la lactancia materna ya que

podría actuar como sedante para el bebé (Winchell, King, Chavez-Eng, Constanzer, & Korn, 2002; Xiang et al., 2011).

De acuerdo a estudios realizados en adultos con dolor lumbar crónico debido a espasmos musculares, el tiocolchicósido es uno de los medicamentos más apropiados para ser usado como tratamiento para este tipo de dolor. Las investigaciones demuestran que el tiocolchicósido actúa de manera más rápida y que los efectos secundarios asociados no son muy fuertes ni agresivos (Rubin, 1995; Xiang et al., 2011).

Por ejemplo, dentro de un periodo de una semana, las personas con dolor lumbar crónico fueron tratadas con tiocolchicósido y otro relajante muscular para comprobar su efectividad. Los pacientes que fueron administrados tiocolchicósido sintieron una gran mejoría dentro de los tres primeros días y, además, no sufrieron estragos como mareo, náusea, cansancio y somnolencia (Barash et al., 2009).

Asimismo, al final del tratamiento, los sujetos de estudio fueron sometidos a pruebas psicomotrices para asegurar la efectividad del tratamiento. Los resultados demostraron que los pacientes tratados con tiocolchicósido tuvieron una mejor tasa de recuperación y su capacidad psicomotora no fue tan afectada como con otros relajantes musculares; esto se debe a que este fármaco no actúa como sedante mientras que otros sí (Beebe et al., 2005).

4.3.1. Ciclobenzaprina

El clorhidrato de ciclobenzaprina fue desarrollado por Merck-Sharp & Dohme. Como un relajante muscular de acción central, reduce eficazmente la actividad eferente de las neuronas motoras α y γ . Su peso molecular es de 311.85 gramos y el contenido de cloro es del 11.37% p/p (Figura 5).

La ciclobenzaprina es un sólido blanco, cristalino, inodoro, con un punto de fusión entre 216°C – 218°C (Maryadele, Heckelman, Koch, & Roman, 2006). El clorhidrato de ciclobenzaprina sólido almacenado a condiciones ambientales es estable por varios años, no hay evidencia de la degradación del producto (Baselt, 2011; Beers & Flether, 2003).

La ciclobenzaprina alivia los espasmos musculares a través de un efecto central, probablemente en el tronco encefálico, mientras que no tiene ningún efecto sobre la unión neuromuscular o sobre el músculo. Tampoco es un bloqueante neuromuscular periférico. La ciclobenzaprina reduce el dolor asociado a las contracturas, espasmos musculares y mejora la movilidad. La ciclobenzaprina es ineficaz en los espasmos musculares debidos a lesiones cerebrales o espinales (ALZA, 2001; Betés de Toro, 2008).

En adultos y adolescentes mayores a los 15 años de edad, la dosis recomendada es de 20 a 40 mg al día, divididos en 3 o 4 administraciones. La dosis máxima es de 60 mg al día. También, se aconseja que el tratamiento no sea prolongado más allá de 2 o 3 semanas. En adolescentes menores de 15 años y niños, no se ha establecido la seguridad y eficacia de la ciclobenzaprina y es preferible abstenerse (Beers & Flether, 2003).

- **Interacciones**

La ciclobenzaprina posee propiedades antimuscarínicas que pueden ser aditivas con los de otros fármacos anticolinérgicos. La ciclobenzaprina puede mostrar efectos aditivos con otros fármacos que deprimen el sistema nervioso central como los ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, benzodiazepinas, barbitúricos, opiáceos, alcohol, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, antihistamínicos de primera generación (antagonistas de los receptores H1) (Borenstein & Korn, 2003).

Debe prestarse especial atención al sistema digestivo ya que la administración conjunta de alguno de estos fármacos con la ciclobenzaprina puede provocar un íleo paralítico (parálisis de la musculatura lisa intestinal) (Chou, Peterson, & Helfand, 2004).

Como regla general, la ciclobenzaprina no se debe utilizar concomitantemente con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs),

debido a la posible aparición de reacciones adversas que pueden llegar a ser fatales. Se debe dejar transcurrir un período de reposo farmacológico de 14 días entre la retirada de un tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa y la instauración de un tratamiento con ciclobenzaprina (Winchell et al., 2002). De igual forma, son necesarios entre 5 y 7 días de reposo farmacológico después de un tratamiento con ciclobenzaprina antes de comenzar un tratamiento con IMAOs (Carette et al., 1994; Winchell et al., 2002).

La ciclobenzaprina se debe administrar con precaución con tramadol. Debido a que los compuestos tricíclicos que rebajan el umbral convulsivo aumentan el riesgo de las convulsiones inducidas por tramadol (Parker & Parker, 2003; Reuß, Fischer, Oschmann, & Stolz, 2006).

La hierba medicinal valeriana (*Valeriana officinalis*) puede causar efectos aditivos de somnolencia y sedación, afectando la capacidad del paciente para conducir o realizar tareas que requieren un estado de alerta. Posiblemente, sería necesario rebajar las dosis de la medicación o suspender el uso de esta planta (Borenstein & Korn, 2003)

- **Contraindicaciones**

Debido a los posibles riesgos de efectos cardiacos, la ciclobenzaprina está contraindicada en pacientes con hipotiroidismo. La ciclobenzaprina no se debe administrar a pacientes que tengan defectos cardiacos, como arritmias y fallo cardíaco congestivo. También, en los pacientes que hayan tenido otros problemas de corazón, este fármaco se debe utilizar con precaución ya que puede producirse alteraciones del ritmo cardíaco (ALZA, 2001; Reuß et al., 2006).

La ciclobenzaprina no debe ser administrada a pacientes en fase de recuperación después de un infarto de miocardio agudo: podría causar un nuevo infarto o incluso la muerte. Se recomienda de vigilancia constante para todos las personas con enfermedades cardiacas que sean tratadas con ciclobenzaprina (Winchell et al., 2002).

Por otra parte, si un paciente se encuentra utilizando o ha utilizado recientemente antidepresivos tricíclicos, se debe administrar la ciclobenzaprina con mucha cautela y bajo supervisión médica. Esto se debe a que los antidepresivos tricíclicos pueden producir efectos en algunas personas (Reuß et al., 2006; Winchell et al., 2002).

Se ha comprobado que existe una sensibilidad cruzada entre este tipo de fármacos por lo que se debe tomar precauciones si se prescribe ciclobenzaprina a algún paciente previamente tratado con un antidepresivo tricíclico (Parker & Parker, 2003).

Asimismo, en pacientes que hayan mostrado alergia o hipersensibilidad a los antidepresivos tricíclicos por precaución se aconseja considerar una alternativa a la ciclobenzaprina. (Winchell et al., 2002).

Conjuntamente, debido a la semejanza estructural entre la ciclobenzaprina y los antidepresivos tricíclicos, este relajante muscular debe ser utilizado con precaución en pacientes que estén en tratamiento por enfermedades psicológicas. A causa de la estructura química muy similar que estos fármacos comparten, el uso simultáneo de los mismos puede afectar el tratamiento psicológico y volverlo completamente inefectivo (Wenhong et al., 2014; Winchell et al., 2002).

Por otro lado, estudios han demostrado que el uso de ciclobenzaprina reduce el umbral convulsivo y por esta razón debe ser utilizada con precaución en pacientes epilépticos. Si, durante el tratamiento, se llegaran a producir convulsiones, la administración de ciclobenzaprina debe ser suspendida inmediatamente (Carette et al., 1994; Wang, Tang, Yang, & Gao, 2008).

Cuando existe un historial de dependencia a otras sustancias, se recomienda que la ciclobenzaprina sea utilizada con precaución, especialmente en pacientes con una historia previa de alcoholismo, ya que se conoce que este medicamento potencia los efectos del alcohol y puede hacer que las capacidades físicas y mentales de los pacientes se vean completamente reducidas.

También se recomienda administrar este fármaco con precaución cuando un paciente se encuentre bajo cualquier tipo de tratamiento en el que se utilice medicamentos depresores del sistema nervioso central; porque la ciclobenzaprina intensifica los efectos, por ende, se reduce de forma significativa el estado de alerta mental. Además, se recomienda que los pacientes que estén bajo tratamiento con ciclobenzaprina, se abstengan de operar maquinaria pesada (ALZA, 2001; Borenstein & Korn, 2008).

Deben tomarse precauciones en los pacientes tratados con ciclobenzaprina que vayan a ser sometidos a una radiografía que utilice metrizamida como medio de contraste, porque puede inducir la aparición de convulsiones. La ciclobenzaprina debe ser discontinuada al menos 48 horas antes del procedimiento radiográfico con metrizamida y su administración posterior debe reanudarse al menos 24 horas después de la mielografía. Durante el tratamiento con ciclobenzaprina, los pacientes son más sensibles a la radiación UV por lo que evitarán la exposición al sol, utilizando protectores solares o prendas adecuadas (Beebe et al., 2005).

- **Farmacocinética**

Después de la administración oral, la ciclobenzaprina se absorbe de manera eficiente a través del tracto digestivo. Este compuesto se une a las proteínas del plasma y la tasa de absorción es dependiente de la dosis administrada. La excreción es principalmente urinaria, es metabolizada extensivamente con un porcentaje menor al 1% de excreción intacta en la orina (Florey, 1988).

Los primeros efectos relajantes musculares se empiezan a presentar al cabo de una hora y se mantienen entre 12 y 24 horas. Sin embargo, para que los efectos puedan manifestarse en su totalidad son necesarios, al menos, dos días de tratamiento. Asimismo, la biodisponibilidad media de la ciclobenzaprina administrada por vía oral varía entre el 33 y 55% (Harden & Argoff, 2000).

Por otra parte, la ciclobenzaprina muestra una farmacocinética lineal, al menos dentro del rango de dosis de 2.5 a 10 mg. En estudios realizados en voluntarios sanos que han sido tratados con 10 mg dos veces al día, se pudo apreciar que las concentraciones de equilibrio fueron alcanzadas a los 3 o 4 días desde la primera dosis (Figura 6). Es decir, que se llega al equilibrio cuando la ciclobenzaprina se une en un 98% a las proteínas del plasma (ALZA, 2001).

La ciclobenzaprina es antagonista de los receptores 5-hidroxitriptamina (5-HT₂). Disminuye la actividad de neuronas serotoninérgicas descendentes. En cuanto al metabolismo y eliminación de la ciclobenzaprina, se conoce que este fármaco es extensivamente metabolizado por los riñones. La ciclobenzaprina se excreta, a través del riñón, como glucurónidos. Los glucurónidos son compuestos en los cuales la ciclobenzaprina, por medio de un enlace glucosídico se une con el ácido glucurónico.

Además, los sistemas enzimáticos del citocromo se encargan de la desmetilación, una de las vías oxidativas de la ciclobenzaprina. El medicamento se elimina lentamente en un promedio de 1 a 3 días y su vida media es de 18 horas con una depuración plasmática de 0.7 L/min. Sin embargo, existe un pequeño porcentaje de ciclobenzaprina que no es metabolizada y se excreta con las heces (ALZA, 2001).

- **Determinación química**

Existen numerosos métodos para la determinación y cuantificación de ciclobenzaprina en muestras de plasma humano como: cromatografía de capa fina, cromatografía de gases con detector de nitrógeno, detector de flama ionizante o detector selectivo de nitrógeno, cromatografía líquida con detección UV, cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (Borenstein & Korn, 2003; Carette et al., 1994).

Todos estos métodos presentan desventajas que dificultan su aplicación en estudios farmacocinéticos y de bio-equivalencia relacionados con el uso de patrones internos no disponibles en el mercado como Amitriplina (Figura 7).

Existen un sinnúmero de métodos de análisis, determinación y cuantificación de la ciclobenzaprina y la mayoría de estos métodos instrumentales están basados en la cromatografía. Es decir, la cromatografía líquida es la más usada ya que representa un monitoreo continuo a las fracciones eluidas de la columna, variando únicamente la fase móvil y la extracción de acuerdo a la matriz en la que se encuentra (Belvedere, Rovei, Pantarotto, & Friegerio, 1975; Constanzer, Vincek, & Bayne, 1985).

El método puede variar dependiendo de lo que se va a determinar, por ejemplo: degradación, análisis de metabolitos, o control de calidad en medicamentos. Cada método establece su especificidad de acuerdo a la clase de matriz en la cual son válidos, pero ninguno de ellos establece una robustez suficiente para poder asegurar el análisis de ciclobenzaprina (Wong, Koenig, & Turk, 1995).

Bajo estas especificaciones, la cromatografía líquida acoplada a espectroscopia de masas en tándem es una técnica en extremo sensible que permite cuantificar: principio activo, metabolitos y productos de degradación (Figura 7). Es incluso tan sensible que es usada para determinar la pureza de tabletas de ciclobenzaprina y para determinar trazas de posibles contaminantes

en función de la estabilidad molecular (Figura 8) (Belvedere et al., 1975; Wenhong et al., 2014).

En cuanto a análisis de control de calidad la técnica más utilizada, por su facilidad, es la cromatografía líquida acoplada a un detector de ultravioleta. Este es un método analítico muy sensible para esta tarea ya que permite realizar mediciones mediante el monitoreo de una longitud de onda óptima de absorción del principio activo (Xiang et al., 2011).

La técnica tiene un limitante al hacer determinaciones de medicamentos que tienen una mezcla de moléculas (Figura 9), ya que éstas pueden absorber en la región ultravioleta y como consecuencia el cromatograma se podría solapar sin proveer una identificación clara (Constanzer, Chavez, & Matuszewski, 2017).

La cromatografía de gases también es una técnica usada para la determinación de ciclobenzaprina y sus derivados. Sin embargo, su uso ha sido muy limitado debido a su proceso de extracción (es demoroso porque se deben realizar extracciones sucesivas) y tratamiento de la muestra (las muestras pueden ser termolábiles, lo que exige un manejo térmico apropiado), ya que es necesario usar un detector selectivo de nitrógeno (puede ser costoso, el detector es sensible, propenso a sobre-saturación y a daños) (Borenstein & Korn, 2003).

A pesar de que la cromatografía de gases es un método eficaz ya que puede determinar valores de nanogramos de ciclobenzaprina en un mililitro de plasma sanguíneo, no obstante, no es suficientemente eficiente en el proceso de aislamiento del analito, esto ha hecho que esta técnica sea completamente reemplazada por la cromatografía líquida (Wong et al., 1995; Xiang et al., 2011).

4.3.2. Tiocolchicósido

El tiocolchicósido es conocido químicamente como 2-dimetoxi-2-glucosioxitiocolchicina, su estructura molecular se muestra en la Figura 10. El tiocolchicósido es un derivado semi-sintético del colchicósido, un glucósido natural de la planta *Superba gloriosa* (Figura 11). Su perfil molecular muestra afinidad por los receptores inhibidores de glicina y GABA (ácido gama aminobutírico). Se ha demostrado que el tiocolchicósido induce la relajación muscular sin ningún efecto secundario sedante (Biziere, Huguet, Narcisse, & Breteau, 1981). En modelos experimentales y estudios con animales, también se ha descubierto que el tiocolchicósido posee actividad analgésica y anti-inflamatoria, lo que ha llevado a que los estudios sobre el fármaco se hayan incrementado ((M. Carta et al., 2006; Trelu et al., 2004).

Además, los ensayos clínicos han demostrado la eficacia terapéutica del tiocolchicósido y cabe recalcar que también se lo asocia con un alto nivel de seguridad. Es decir, con respecto a efectos colaterales sedantes que han sido observados con otros relajantes musculares, el tiocolchicósido no produce sedación (Chaudhari & Trivedi, 2012; El-Ragehy, Ellaithy, & El-Ghobashy, 2003).

El tiocolchicósido es un relajante muscular no benzodiazepínico de acción central. Actúa como un antagonista potente y competitivo post-sináptico de ácido gama aminobutírico (Mario Carta et al., 2006). Gracias a esta acción, el fármaco puede exhibir propiedades tanto analgésicas como antiinflamatorias.

Asimismo, el tiocolchicósido ha sido utilizado clínicamente durante más de 35 años como relajante muscular, antiinflamatorio y analgésico, pero su mecanismo de acción molecular sigue siendo objeto de investigación.

- **Interacciones**

El tiocolchicósido administrado en dosis de 6-12 mg/kg no es capaz de inducir, en ratas sanas, cualquier actividad paroxística eléctrica o de comportamiento. Sin embargo, cuando se aplica este compuesto por micro inyección a la corteza cerebral o parenteral en dosis de 6 mg/kg a ratas con

lesiones mínimas en la aracnoides, dentro de unos pocos minutos se muestra una poderosa actividad convulsiva (Chaudhari & Trivedi, 2012).

También se ha informado de que el tiocolchicósido ha producido convulsiones en pacientes cuando se tratan con una dosis mucho más baja (0,25 mg/kg para la dosis acumulativa o 0,05 mg/kg para una sola dosis) (Joshi, Gupta, Jinnawar, & Wadodkar, 2012; Sutherland et al., 2002)

La revisión de tiocolchicósido fue provocada por la agencia reguladora de medicamentos italianos, AIFA. Las nuevas pruebas experimentales sugieren que el tiocolchicósido se descompone en el cuerpo en un metabolito que podrían dañar las células en división, lo que resulta en la aneuploidía (número anormal o la disposición de los cromosomas) (EMA, 2013).

- **Contraindicaciones**

El tiocolchicósido se encuentra contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad al principio activo, durante el periodo de embarazo, la lactancia y mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos. El tiocolchicósido está contraindicando en adolescentes menores a los 16 años de edad (EMA, 2013)

El tiocolchicósido ha demostrado algunos efectos secundarios como prurito, urticaria, y leve somnolencia. Por lo general esto ocurre en cuestión de minutos después de la inyección intramuscular por reacción alérgica en la piel (Biziére et al., 1981; Ayşegül Ketenci, Basat, & Esmailzadeh, 2009).

El 21 de noviembre de 2013, El comité de Medicina Natural de la Agencia Europea de Medicina recomienda que el uso autorizado de tiocolchicósido para uso por vía oral o por inyección deben ser restringidos en toda la Unión Europea a una prescripción médica. (EMA, 2013).

- **Farmacocinética**

El tiocolchicósido se encuentra disponible en forma tanto oral, parenteral (intramuscular) y tópica. La dosis máxima recomendada es: oral no más de 6-8 mg cada 12 horas por no más de 7 días consecutivos. La máxima dosis intramuscular es de 4 mg cada 12 horas por un máximo de 5 días consecutivos (Biziére et al., 1981; A. Ketenci, Ozcan, & Karamursel, 2005)

En administración intramuscular el tiocolchicósido muestra un valor de concentración máxima de 113 ng/mL en una dosis de 4 mg y 175 ng/mL en una dosis de 8 mg luego de 30 minutos de ser administrados. Si es administrado de vía oral, no se registra el tiocolchicósido dentro del plasma sanguíneo.

Únicamente dos metabolitos pudieron ser observados con la máxima concentración de plasma luego de una hora de ser administrado el tiocolchicósido (Biziere et al., 1981).

Este compuesto inhibe la unión de GABA y estriquina en las membranas cerebro-corticales y de la espina dorsal (respectivamente), en estudios *in vivo* y también en estudios *in vitro* de las secciones autoradiográficas correspondientes (Kamath, 2013). Esto sugiere que además de una interacción con los receptores GABA, también podría existir interacción con los receptores de estriquina sensibles a la glicina (Karamursel, Ketenci, & Ozcan, 2005; Ayşegül Ketenci et al., 2009)

De la misma manera, este compuesto ha mostrado interacción preferencial con una subpoblación de GABA-ARs (receptor ionotrópico A) de baja afinidad de sitios de unión GABA. A pesar que su mecanismo de acción exacto aún no se conozca, se piensa que el tiocolchicósido actúa como antagonista de GABA-AR e induce la depresión del sistema nervioso central y de la miorelajación (Kamath, 2013).

- **Determinación química**

El tiocolchicósido está disponible en combinación con muchos otros medicamentos. Por lo tanto, varios métodos como Espectrofotometría UV y Cromatografía hacen referencia a la determinación de tiocolchicósido en dosis combinadas con otros medicamentos (El-Ragehy et al., 2003; Rajput & Al., 2013).

Pocos métodos de Cromatografía Líquida acoplada a Espectroscopia de Masas en tándem (LC-MS/MS) han sido establecidos y probados para la bioequivalencia del tiocolchicósido solo (Sutherland et al., 2002) y en combinación de dosis fijas (Agarwal et al., 2011).

Muchos métodos analíticos han sido establecidos para la determinación de tiocolchicósido solo en formulaciones farmacéuticas como Cromatografía Líquida acoplada a Espectroscopia de Masas con ionización por Electrospray (LC-ESI-MS) (Erika, Silvio, & Giorgio, 2012) Cromatografía Líquida en Fase Reversa (RPHPLC) (Kumar, Joshi, Thakur, Pathak, & Shah, 2011; Umalkar, Rewatkar, Charde, & Kasture, 2011) y Espectrofotometría UV (Acharjya, Rajesh, Panda, Mallick, & Annapurna, 2010; Joshi & Gupta, 2010).

Al ser el tiocolchicósido un derivado semi sintético de la colchicina, es un compuesto termolábil y de alto punto de fusión, por lo que su análisis se ha visto limitado a la cromatografía líquida. Específicamente por su estructura molecular, es muy sencilla la detección de la molécula en un detector ultravioleta (Figura 12).

Para la determinación de metabolitos y productos de degradación, la técnica instrumental más adecuada es la espectroscopia de masas de triple cuadrupolo. El equipo al tener una cámara de ionización y un método de ionización secundario (electro spray), permite el seguimiento de los metabolitos derivados de la metilación y la glicosilación (Erika et al., 2012).

Tanto la espectroscopia de masas como la espectrofotometría ultravioleta son capaces de determinar la molécula de tiocolchicósido. Sin embargo, la espectroscopia de masas es una mejor técnica porque permite monitorear y cuantificar simultáneamente las concentraciones del tiocolchicósido y sus metabolitos (Sutherland et al., 2002).

En la industria farmacéutica se realiza el análisis de control de calidad en los medicamentos y se monitorea la calidad del principio activo, luego de la síntesis; la técnica más usada es la detección ultravioleta y esto se debe a su sencillez y eficiencia (Figura 13). Esta técnica logra cumplir completamente los parámetros de especificidad y concentración para determinaciones continuas de lotes completos (Acharjya, Mallick, Panda, & Annapurna, 2010).

La especificidad del método fue determinada comparando los picos de las soluciones estándar con los picos de las muestras con parámetros como tiempo de retención y resolución, mostraron que no existe picos de interferencias ni diferencias entre el tiempo de retención ni variación en cuanto a la línea base o aparición de ruido significativo todo trabajado a una longitud de onda de 254 nm (Figura 14) (Rachana & Krishna, 2010).

5. CONCLUSIONES

1. De acuerdo a los estudios realizados y la comparación establecida en el presente estudio, el tiocolchicósido es uno de los medicamentos más apropiados para ser usado como tratamiento para este tipo de dolor. Las investigaciones demuestran que el tiocolchicósido actúa de manera más rápida y que los efectos secundarios asociados no son muy fuertes ni agresivos en comparación directa con los efectos adversos y las posibles interacciones que presenta la ciclobenzaprina. Los pacientes que fueron administrados tiocolchicósido sintieron una gran mejoría dentro de los dos primeros días y, además, no sufrieron estragos como mareo, náusea, cansancio y somnolencia
2. El método de análisis más apropiado para la determinación de ambas moléculas es la cromatografía líquida acoplada a la Espectroscopia de Masas en tándem para un análisis molecular completo. Mientras que, para el control de calidad y determinaciones de rutina, la cromatografía líquida acoplada a la detección ultravioleta es indiscutiblemente el método elegido por su versatilidad y sencillez con demostrada eficacia.
3. Es importante destacar que el tiocolchicósido al ser un derivado semi sintético de la colchicina es posible que presente efectos alérgicos en individuos que sean sensibles a la misma. Por lo cual no es recomendable

en un 100% ya que primero debe realizarse una prueba de sensibilidad antes de administrar el fármaco.

4. La ciclobenzaprina por una eficacia comprobada sigue posicionada como el relajante muscular más recetado para casos de dolores en espalda lumbar, pero es necesario contemplar más opciones ya que los efectos colaterales que ocasiona pueden contrarrestar enormemente los beneficios que tiene como relajante muscular.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acharjya, S. . K., Mallick, P., Panda, P., & Annapurna, M. M. (2010). Spectrophotometric methods for the determination of thiocolchicoside in bulk and pharmaceutical dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 1(1), 51–57.
- Acharjya, S. . K., Rajesh, Y., Panda, P., Mallick, P., & Annapurna, M. M. (2010). Spectrophotometric methods for simultaneous estimation of etoricoxib and thiocolchicoside in bulk and combined pharmaceutical dosage form. *Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 1(1), 75–82.
- Agarwal, S., Das, A., Chowhury, A., Sarkar, K., Chattaraj, T. K., & Pal, T. K. (2011). Bioequivalence study of fixed dose combination tablet containing lornoxicam and thiocolchicoside in healthy subjects. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review*, 2(10), 2718–2723.
- Algonquin College of Applied Arts and Technology. (2017). Online and Educational Resources. Retrieved 30 March 2017, from <http://lyceum.algonquincollege.com/lts/onlineCourses/anatomy/content/module6-2.html>
- ALZA. (2001). Flexeril (Cyclobenzaprine HCl) Tablets. Rockville: Food and Drug Administration.
- Barash, P. G., Cullen, B. F., Stoelting, R. K., Cahalan, M. K., & Stock, M. C. (2013). Muscle Relaxants. In *Clinical Anesthesia* (7th ed., pp. 16–18). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Business.

- Baselt, R. (2011). *Disposition of toxic drugs and chemicals in man* (First). Seal Beach California: Biomedical Publications.
- Beebe, F., Barkin, R., & Barkin, S. (2005). A Clinical and Pharmacologic Review of Skeletal Muscle Relaxants for Musculoskeletal Conditions. *American Journal Of Therapeutics*, 12(2), 151–171.
- Beers, M., & Flechter, A. (2003). *The Merck manual of medical information*. (M. R. Laboratories, Ed.). New Jersey: Whitehouse Station.
- Belvedere, G., Rovei, V., Pantarotto, C., & Friegerio, A. (1975). Identification of Cyclobenzaprine-10, 11-Epoxy and other Metabolites after Incubation of Cyclobenzaprine with Rat Liver Microsomes. *Xenobiotica*, 5(12), 765–771.
- Betés de Toro, M. (2008). *Farmacología para fisioterapeutas*. Madrid: Médica Panamericana.
- Biziere, K., Huguet, F., Narcisse, G., & Breteau, M. (1981). Affinity of thiocolchicoside and thiocolchicoside analogues for the postsynaptic GABA receptor site. *European Journal of Pharmacology*, 75(2–3), 167–168. [http://doi.org/10.1016/0014-2999\(81\)90080-7](http://doi.org/10.1016/0014-2999(81)90080-7)
- Borenstein, D. G., & Korn, S. (2003). Efficacy of a low-dose regimen of cyclobenzaprine hydrochloride in acute skeletal muscle spasm: results of two placebo-controlled trials. *Clinical Therapeutics*, 25(4), 1056–1073.
- Carette, S., Bell, M. J., Reynolds, W. J., Haraoui, B., McCain, G. A., Bykerk, V. P., ... Fam, A. G. (1994). Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis & Rheumatology*, 37(1), 32–40.

- Carta, M., Murru, L., Botta, P., Talani, G., Sechi, G., De Riu, P., ... Biggio, G. (2006). The muscle relaxant thiocolchicoside is an antagonist of GABA-A receptor function in the central nervous system. *Neuropharmacology*, 51(4), 805–815.
- Chaudhari, B. G., & Trivedi, J. B. (2012). Simultaneous spectrophotometric estimation of thiocolchicoside and dexketoprofen trometamol in pharmaceutical dosage form. *International Journal of Biomedical and Advance Research*, 3(3), 179–183.
- Chou, R., & Petersen, K. (2005). *Drug Class Review on Skeletal Muscle Relaxants: Final Report I*. Portland: Oregon Health & Science University.
- Chou, R., Peterson, K., & Helfand, M. (2004). Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *Journal Of Pain And Symptom Management*, 28(2), 140–175.
- Ciccone, C. (2002). *Pharmacology in rehabilitation* (3th ejd.). Davis Philadelphia.
- Constanzer, M., Chavez, C., & Matuszewski, B. (2017). Development and comparison of high-performance liquid chromatographic methods with tandem mass spectrometric and ultraviolet absorbance detection for the determination of cyclobenzaprine in human plasma and urine. *Journal of Chromatographic Science*, 56(8), 478–486.
- Constanzer, M., Vincek, W., & Bayne, W. (1985). Determination of cyclobenzaprine in plasma and urine using capillary gas chromatography with nitrogen-selective detection. *Journal of Chromatography B: Biomedical*

Sciences and Applications, 339, 414–418.

Darwish, M., Hellriegel, E., & Xie, F. (2008). Single-Dose Pharmacokinetics of Once-Daily Cyclobenzaprine Extended Release 30 mg versus Cyclobenzaprine Immediate Release 10 mg Three Times Daily in Healthy Young Adults. *Clinical Drug Investigation*, 28(12), 793–801.

El-Ragehy, N. A., Ellaithy, M. M., & El-Ghobashy, M. A. (2003). Determination Of Thiocolchicoside In Its Binary Mixtures (Thiocolchicoside–Glafenine And Thiocolchicoside–Floctafenine) By TLC–Densitometry. *II Farmaco*, 58(6), 463–468.

EMA. (2013). European Medicines Agency recommends restricting use of thiocolchicoside by mouth or injection. London: European Medicines Agency.

Erika, D. G., Silvio, A., & Giorgio, G. (2012). Forced degradation study of thiocolchicoside: characterization of its degradation products. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 61, 215–223.

Florey, K. (1988). *Analytical Profiles of Drug Substances*, 17 (1st ed.). Elsevier.

García, J. F. (2009). *Evaluación clínica y tratamiento de la espasticidad*. Madrid: Médica Panamericana.

Gloriosa superba L. - Checklist View. (2017). Gbif.org. Retrieved 30 March 2017, from <http://www.gbif.org/species/2740024#images>

Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2016). Contraction of Skeletal Muscle. In *Textbook of Medical Physiology* (13th ed., pp. 72–83). Philadelphia: Elsevier Saunders.

- Harden, R. N., & Argoff, C. (2000). A review of three commonly prescribed skeletal muscle relaxants. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation, 15*, 63–66.
- Joshi, R. R., & Gupta, K. R. (2010). UV-Spectrophotometric determination of thiocolchicoside in capsule. *Der Pharma Chemica, 2*(2), 384–391.
- Joshi, R. R., Gupta, K. R., Jinnawar, K. S., & Wadodkar, S. G. (2012). Development and validation of stability-indicating RP-HPLC and assay method for determination of thiocolchicoside in capsule. *American Journal of PharmTech Research, 2*(1), 590–602.
- Kamath, A. (2013). Thiocolchicoside: a review. *International Journal of Medical Science and Public Health, 4*(2).
- Karamursel, S., Ketenci, A., & Ozcan, E. (2005). Assessment of efficacy and psychomotor performances of thiocolchicoside and tizanidine in patients with acute low back pain. *International Journal of Clinical Practice, 59*, 764–770.
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2012). Skeletal Muscle Relaxants. In *Basic & Clinical Pharmacology* (12th ed.). McGraw Hill.
- Ketenci, A., Basat, H., & Esmailzadeh, S. (2009). The efficacy of topical thiocolchicoside (Muscoril) in the treatment of acute cervical myofascial pain syndrome: a single-blind, randomized, prospective, phase IV clinical study. *The Journal of the Turkish Society of Algology, 21*(3), 95–103.
- Ketenci, A., Ozcan, E., & Karamursel, S. (2005). Assessment of efficacy and psychomotor performances of thiocolchicoside and tizanidine in patients

with acute low back pain. *International Journal of Clinical Practice*, 59(7), 764–770.

Korthius, R. (2011). *Skeletal muscle circulation* (1st ed.). Lexington: KY: Morgan and Claypool Life Science.

Kumar, S., Joshi, A., Thakur, R. S., Pathak, A. K., & Shah, K. (2011). Simultaneous estimation of etoricoxib and thiocolchicoside by RP-HPLC method in combined dosage forms. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 68(6), 839–845.

Midlands Technical College. (2017). MTC Home. Retrieved 30 March 2017, from <http://classes.midlandstech.edu/carterp/Courses/chap09/lecture1.html>

Muscolino, J. (2017). *The Muscular system manual* (4th ed.). St. Louis Missouri: Elsevier.

Parker, J. N., & Parker, P. M. (2003). *Cyclobenzaprine* (1st ed.). San Diego California: ICON Health Publications.

Rachana, R. J., & Krishna, R. G. (2010). UV-Spectrophotometric Determination of Thiocolchicoside in capsule. *Der Pharma Chemica*, 2(2), 384–391.

Rajput, J., Patil, P., Surana, S., & Shirkhedkar, A. (2015). Analytical Methods for Determination of Muscle Relax-ant Thiocolchicoside in Pharmaceutical Preparations- A Review. *Open Pharmaceutical Sciences Journal*, 2(1), 43-55.

Rajput, D., Shirkhedkar, A., Rajput, J., Patel, H., & Surana, S. (2013). Stability Studies of Thiocolchicoside in Bulk and Capsules Using RP-HPTLC/Densitometry. *Journal Of Analytical Methods In Chemistry*, 2013, 1-

7.

Reuß, R., Fischer, F., Oschmann, P., & Stolz, E. (2006). Torticollis under cyclobenzaprine. *Klinische Neurophysiologie*, 37(1), 102–104.

Rubin, M. (1995). Low back pain: Differentiating mechanical and medical causes. *Journal of Hospital Medicine*, 3, 23–32.

Satoskar, R. S., Rege, N. N., & Bhandarkar, S. D. (2015). *Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. (R. Tripathi & R. R. Satoskar, Eds.) (24th ed.). Mumbai: Elsevier.

Sherwood, L. (2012). *Human Physiology: From Cells to Systems* (8th ed.). Belmont: Cengage Learning.

Sutherland, F. C. W., Smit, M. J., Herbst, L., Els, J., Hundt, H. K. L., Swart, K. J., & Hundt, A. F. (2002). Highly specific and sensitive liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the determination of 3-desmethylthiocolchicine in human plasma as analyte for the assessment of bioequivalence after oral administration of thiocolchicoside. *Journal of Chromatography A*, 949(1–2), 71–77.

Toth, P. P., & Urtis, J. (2004). Commonly used muscle relaxant therapies for acute low back pain: a review of carisoprodol, cyclobenzaprine hydrochloride, and metaxalone. *Clinical Therapeutics*, 26(9), 1355–1367.

Trellu, M., Filali-Ansary, A., Françon, D., Adam, R., Lluel, P., Dubruc, C., & Thénot, J. P. (2004). New metabolic and pharmacokinetic characteristics of thiocolchicoside and its active metabolite in healthy humans. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 18, 493–501.

- Umarkar, A. R., Rewatkar, N. S., Charde, M. S., & Kasture, A. (2011). RP-HPLC method development and validation for estimation of thiocolchicoside and diclofenac potassium in bulk and capsule dosage forms. *Journal of Pharmacy Research*, 4(5), 1307–1308.
- Van De Graaff, K. (2002). *Human Anatomy* (6th ed.). McGraw Hill Higher Education.
- Wenhong, Y., Xiaojing, Y., Wenwen, S., Haiyan, X., Xinyi, L., Xiangjun, W., ... Bo, Y. (2014). Rapid And Sensitive Analysis Of Cyclobenzaprine By LC–MS/MS: Application To A Pharmacokinetic Study Of Cyclobenzaprine In Dog. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(2), 117–122.
- Wilkinson, D. (2014). History of Anaesthesia. Retrieved from <http://www.wfsahq.org/about-us/history-of-anaesthesia>
- Winchell, G. A., King, J. D., Chavez-Eng, C. M., Constanzer, M. L., & Korn, S. H. (2002). Cyclobenzaprine pharmacokinetics, including the effects of age, gender, and hepatic insufficiency. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 42(1), 61–69.
- Wong, E., Koenig, J., & Turk, J. (1995). Potential Interference of Cyclobenzaprine and Norcyclobenzaprine with HPLC Measurement of Amitriptyline and Nortriptyline: Resolution by GC-MS Analysis. *Journal of Analytical Toxicology*, 19(4), 218–224.
- Xiang, Y., Zhou, L., Qian, Z., Peng, K., Li, D., Chen, X., ... Zheng, H. (2011). Determination of cyclobenzaprine in human plasma by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry and its application in a pharmacokinetic study. *Biomedical Chromatography*, 26(9),

1083–1088.

Zarranz, J. (2013). *Neurología*. Barcelona: Elsevier.

7. FIGURAS

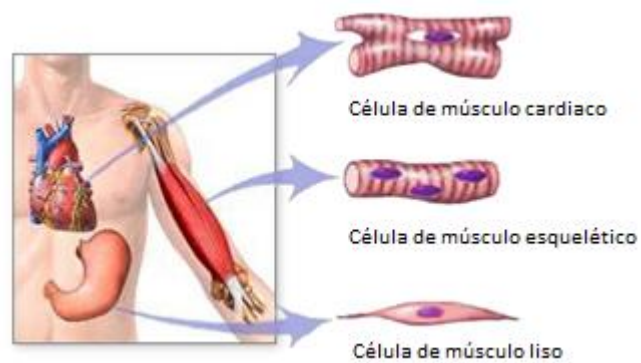


Figura 1. Tipos de músculos

Fuente: <https://medlineplus.gov/ency/imagepages/19841.htm>

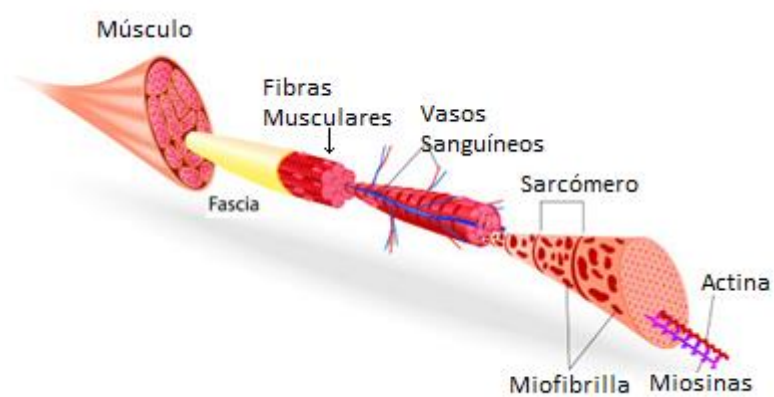


Figura 2. Músculo esquelético

Fuente:

<http://lyceum.algonquincollege.com/lts/onlineCourses/anatomy/content/module6-2.html>

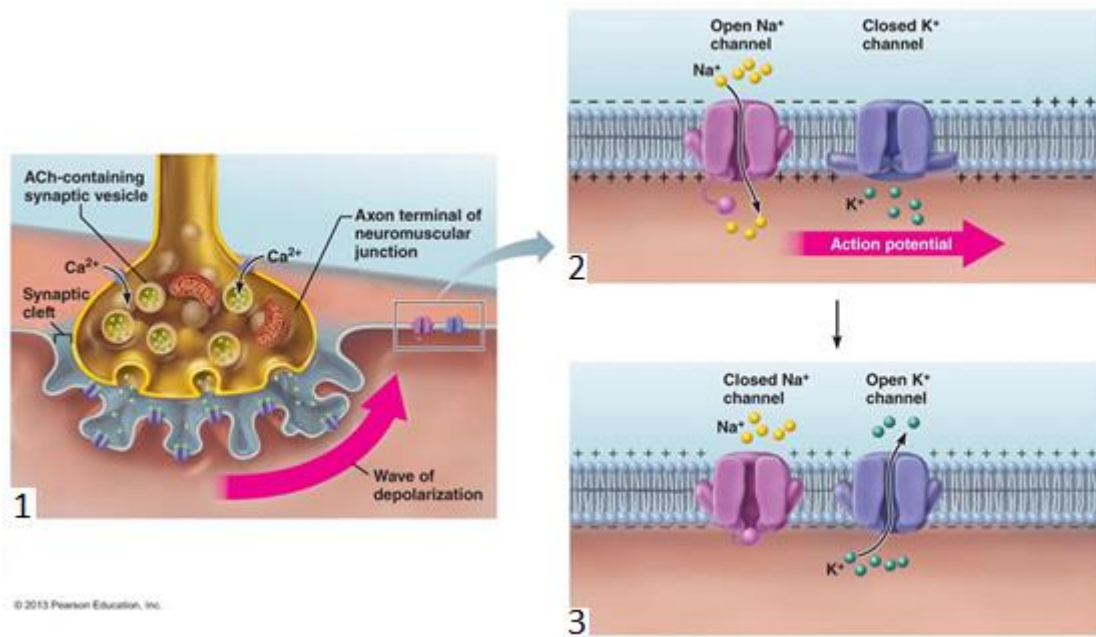


Figura 3. Potencial de acción del músculo esquelético

Fuente:

<http://lyceum.algonquincollege.com/lts/onlineCourses/anatomy/content/module6-2.html>

- 1) El potencial se genera en la unión neuromuscular.
- 2) Despolarización: generación y propagación del potencial de acción. La despolarización local se propaga a las áreas adyacentes del sarcolema. Esto abre los canales de sodio dependientes de voltaje, el Na⁺ entra siguiendo el gradiente electroquímico e inicia el potencial de acción. Este potencial de acción se propaga mientras que su onda de despolarización se

propaga a las otras áreas adyacentes del sarcolema, abriendo los canales dependientes de voltaje y una vez más el Na^+ se difunde hacia la célula siguiendo su gradiente electroquímico.

- 3) Repolarización: restauración del estado polarizado inicial del sarcolema (negativo por dentro, positivo por fuera). La repolarización ocurre cuando los canales de sodio se inactivan y se cierran, mientras que los canales de potasio dependientes de voltaje se abren. Esto ocurre debido a que la concentración de K^+ es más alta adentro de la célula que en el fluido extracelular, el K^+ se difunde rápidamente afuera de la fibra muscular.

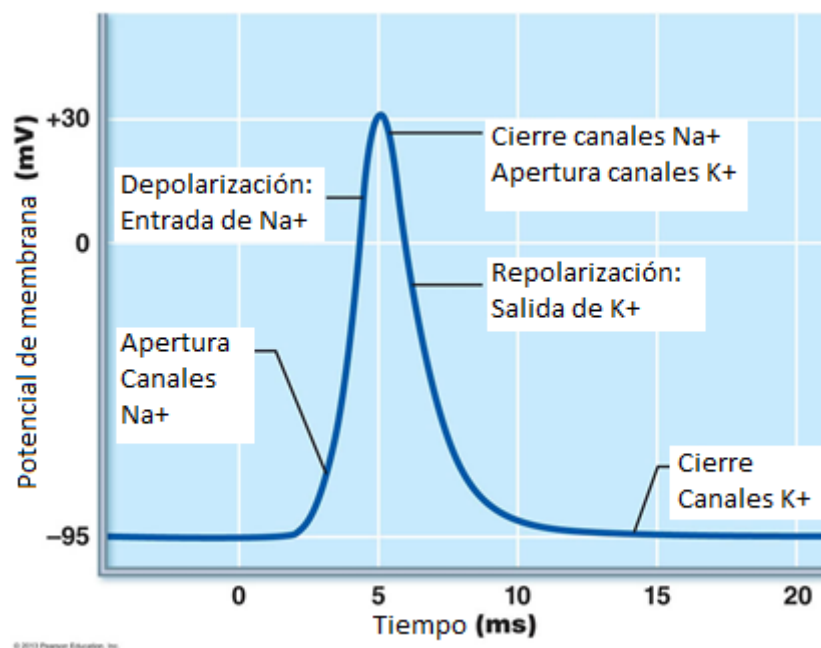


Figura 4. Gráfico del Potencial de Acción del músculo esquelético

Fuente: <http://classes.midlandstech.edu/carterp/Courses/chap09/lecture1.html>

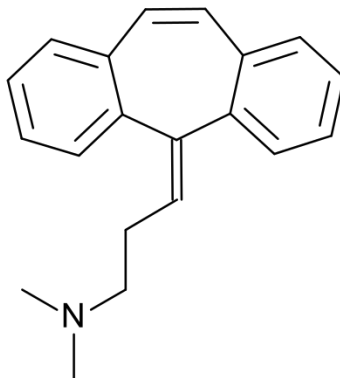


Figura 5. Estructura Molecular de la Ciclobenzaprina.

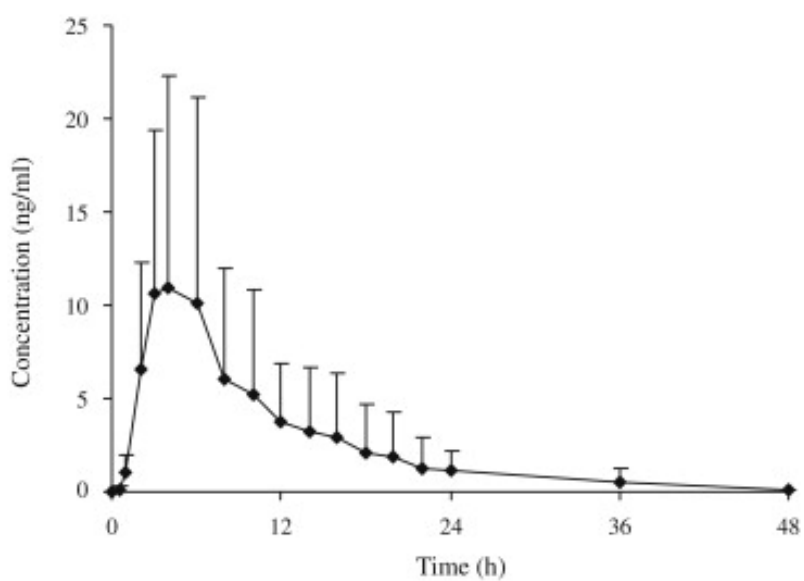


Figura 6. Concentración promedio en plasma vs tiempo: curva de la ciclobenzaprina después de administración oral de 15 mg de clorhidrato de ciclobenzaprina de liberación prolongada (Wenhong et al., 2014).

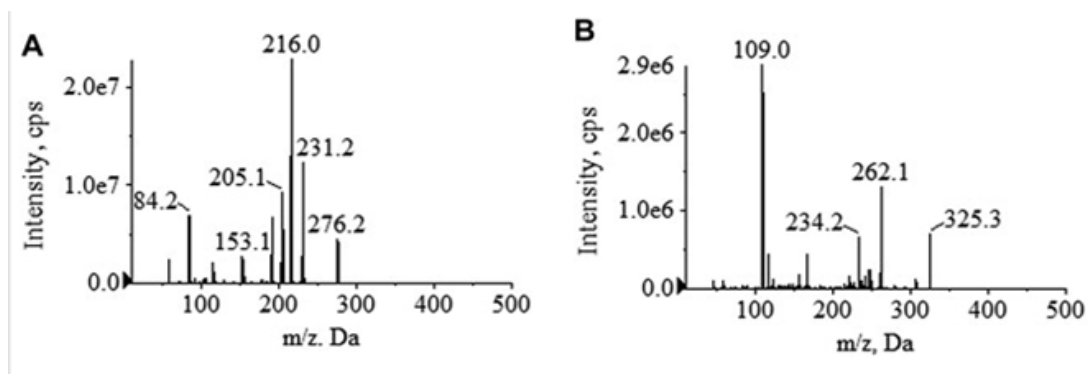


Figura 7. Espectros completos MS/MS de $[M + H]^+$ de la ciclobenzaprina (A) y Metabolitos (B) (Wenhong et al., 2014).

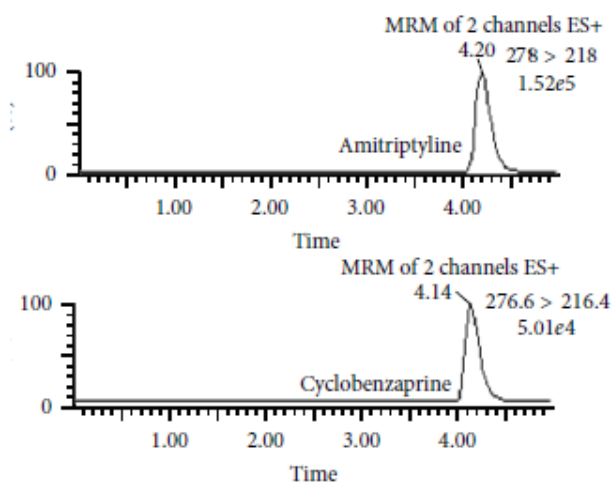


Figura 8. Cromatograma del plasma de un voluntario sano después de la administración oral de 10 mg de ciclobenzaprina con amitriptilina (Wong, Koenig & Turk, 1995).

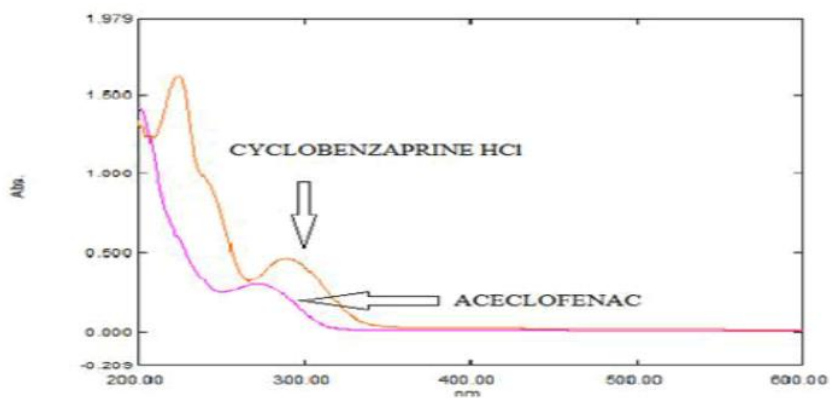


Figura 9. Espectros superpuestos de ciclobenzaprina (10 $\mu\text{g/ml}$) y aceclofenaco (10 $\mu\text{g/ml}$) en la fase móvil (Wong, Koenig & Turk, 1995).

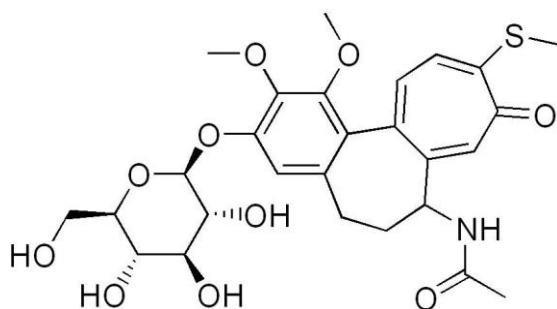


Figura 10. Estructura Molecular del Tiocolchicósido.



Figura 11. *Gloriosa superba*, planta de la que se extrae la molécula de colchicina.

Fuente: <http://www.gbif.org/species/2740024#images>

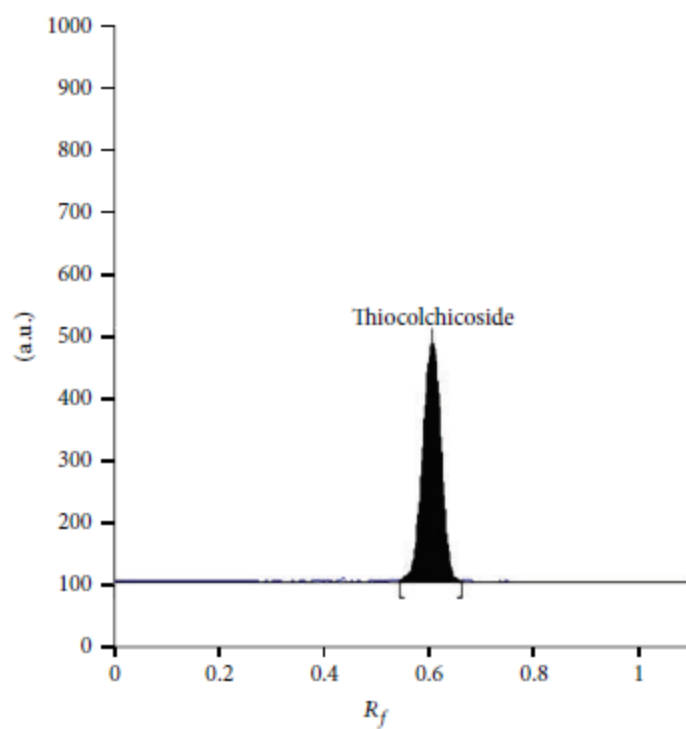


Figura 12. Cromatograma del ticolchicósido con metanol como fase móvil. HPLC-UV. (Rajput, D., Shirkhedkar & A., Rajput, J., 2013)

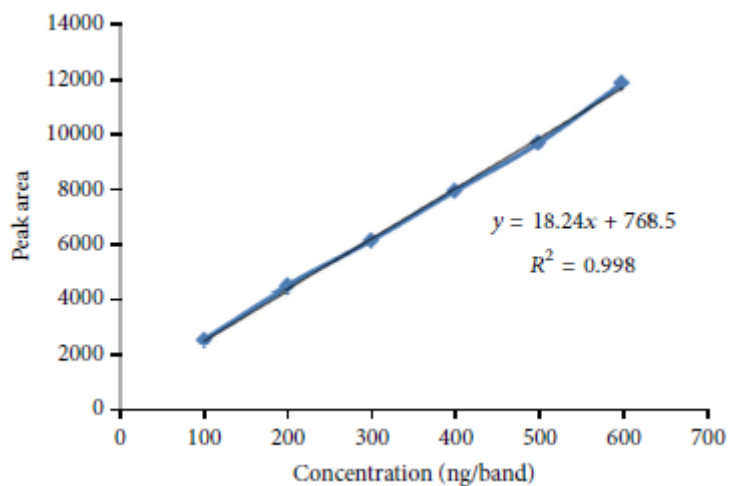


Figura 13. Curva de Calibración 100 – 600ng tiocolchicosido. RPHPLC-UV (Rajput, D., Shirkhedkar & A., Rajput, J., 2013).

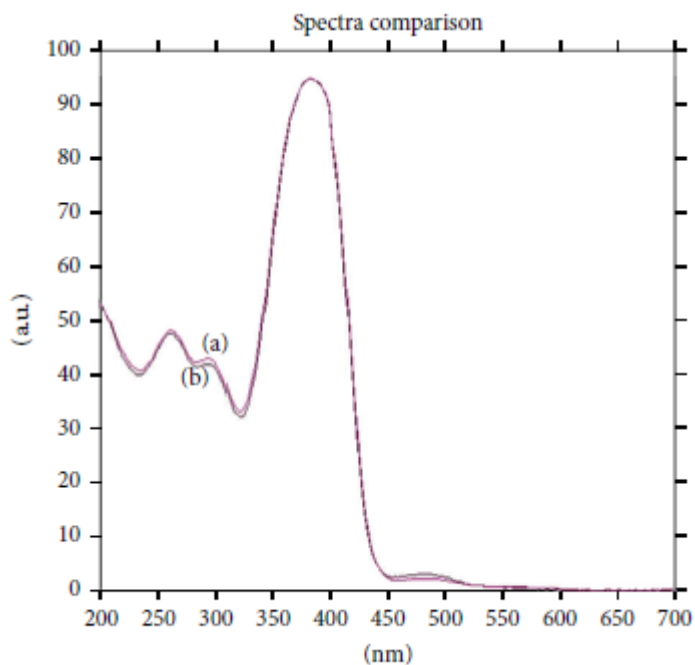


Figura 14. (a) Espectro UV Tiocolchicosido Puro y (b) Tiocolchicosido Extraído (Rajput, D., Shirkhedkar & A., Rajput, J., 2013).

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Carlos Humberto Bautista Moya, con CI 1716003437, autor del trabajo de graduación intitulado: "Comparación farmacocinética y determinación analítica de relajantes musculares utilizados como tratamiento en dolores crónicos de espalda lumbar", previa la obtención del grado académico de LICENCIADO EN CIENCIAS QUÍMICAS CON MENCIÓN EN QUÍMICA ANALÍTICA en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.

Quito, 30 de marzo del 2017

C.I. 1716003437

