



Efecto Paradójico de las Benzodiazepinas en la bomba de Ion calcio de las fibras musculares esqueléticas. 2005

Dr. Msp Antonio Vásquez Hidalgo¹ y Licda Teddy de Guzmán.²

© Copyright. Puede citar al autor.

Resumen

OBJETIVO: Determinar el efecto de las benzodiazepinas en la bomba de Ion calcio de las fibras musculares esqueléticas y su efecto en pacientes ambulatorios.

METODO: Se descerebra una rana y se identifica el paquete vasculo nervioso de los miembros inferiores, se estimula la placa neuromuscular bajo condiciones eléctricas y químicas, se mide los potenciales de acción en una curva de frecuencia, duración e intensidad y se registran los resultados.

RESULTADO: Al estimular las fibras musculares esqueléticas por medio de estímulos químicos y eléctricos se produce una contracción sostenida por el aumento del calcio intracitoplasmático, bloqueando el canal y la acción de la acetilcolinesterasa e impidiendo la relajación.

CONCLUSION: A micro dosis el diazepam actúa contrayendo las fibras musculares esqueléticas, presentando manifestaciones clínicas de espasmo muscular, inflamación, mialgias y calambres musculares, efectos no descritos en la farmacopea americana.

PALABRAS CLAVE:

Benzodiazepinas, bomba de Ion calcio, contracción muscular, relajación.

ABSTRAC

OBJECTIVE: to Determine the effect of the benzodiazepinas in the bomb of Ion calcium of the skeletal muscular fibers and their effect in ambulatory patients.

METHOD: You descerebra a frog and the package nervous vasculo of the inferior members is identified, the badge neuromuscular low electric and chemical conditions is stimulated, it is measured the action potentials in a curve of frequency, duration and intensity and they register the results.

RESULT: When stimulating the skeletal muscular fibers by means of chemical and electric stimuli a contraction sustained by the increase of the calcium intracitoplasmatic

¹Docente Depto de Microbiología. Universidad de El Salvador.

²Docente del Depto de Fisiología y Farmacología. Universidad de El Salvador.



takes place, blocking the channel and the action of the acetilcolinesterasa and impeding the relaxation.

CONCLUSION: To micro dose the diazepam acts contracting the skeletal muscular fibers, presenting clinical manifestations of muscular spasm, inflammation, mialgias and muscular cramps, effects not described in the American pharmacopea.

WORDS KEY:

Benzodiacepinas, bomb of Ion calcium, muscular contraction, relaxation.

INTRODUCCION

Los tranquilizantes son sustancias que se utilizan a nivel terapéutico en los tratamientos para el estrés, ansiedad entre otros, estos en general tienen un efecto depresivo en la función cerebral, actúan como inductores del sueño, hipnóticos y relajantes musculares, entre ellos se incluye a los barbitúricos y las benzodiacepinas.

La utilización del diazepam se le han descrito propiedades farmacológicas concretas con efectos secundarios perjudiciales para el organismo como adicción y en otros síndromes de abstinencia.

Al momento no se le han descubierto otros efectos secundarios en el ser humano, en este estudio de investigación se pretende encontrar otros no descritos en la farmacopea.

OBJETIVOS:

GENERAL: Determinar el efecto de las benzodiacepinas sobre las fibras musculares esqueléticas y su efecto en pacientes ambulatorios.

ESPECIFICOS: 1. Identificar los cambios de polaridad de las fibras musculares esqueléticas bajo el efecto del diazepam. 2. Explicar el efecto del diazepam sobre la bomba de Ion calcio. 3. Analizar y demostrar la función de la placa neuromuscular bajo efectos del diazepam. 4. Determinar el efecto del fármaco en pacientes ambulatorios.

MATERIAL Y METODOS.

La práctica clínica se realiza con historia de pacientes que consumen tranquilizantes menores (*pruebas in Vivo*) y la práctica de laboratorio con sapo (*pruebas in Vitro*), en la que se coloca en una mesa especial de disección, se utiliza un estilete, un estuche de disección, tijeras, un estimulador eléctrico, un Quimógrafo, fármaco (Vial diazepam 10 mg).



Fig. 1. Descerebración y disección nervio ciático y músculo

METODOLOGIA

El estudio es experimental con un nivel alfa de 0.01 ($p=0.01$),

En condiciones experimentales, se inicia con la descerebración de la rana, luego se retira la piel de las extremidades inferiores cortándola con la tijera de disección, luego se identifica el paquete vasculonervioso, se identifica el nervio ciático en el área del muslo, luego se mantiene húmeda con solución fisiológica (Solución de Ringer), se colocan los electrodos en nervio y músculo conectados al estimulador con una frecuencia de 0.03 ciclos/seg. con una duración de 0.03mseg, e intensidad a voltajes variables, se conecta a una palanca como pivote al quimógrafo que marcara con una tinta azul los cambios producidos a la estimulación, se logra una contracción y relajación tipificada como normal para el músculo, se determina el umbral. (ver fig. 2.)

Posteriormente se estimula el músculo con un pinchón para observar si se genera un estímulo en el Quimógrafo, luego se inyecta micro dosis del fármaco al músculo directamente para observar los cambios de estímulo respuesta y se observa una curva de intensidad duración.

RESULTADOS Y DISCUSION

El músculo esta formado por células denominadas fibras musculares que en conjunto con las fibras nerviosas forman una placa neuromuscular cuya función es la de transmitir y recibir diversos mensajes químicos provenientes de los axones para transformar las señales eléctricas en químicas generando una contracción o una relajación según el caso lo requiera.



Fig. 2. Disección Músculo gastronecmio.

Al inyectar al sapo (peso 112 gr) dosis de 0.10 mg, 0.30 mg y 0.50 mg de diazepam en el músculo gastronecmio, a una frecuencia de 0.03 ciclos/seg, duración de 0.03 miliseg, voltaje de 0.002 mv, se obtiene un umbral a 3 mv por estimulación indirecta en el nervio ciático (velocidad de 0.5 cm/seg) sucede que en condiciones fisiológicas el Ion calcio fluye dentro del paquete vasculonervioso con el objeto de liberar la acetilcolina, desencadenando una reacción de fosforilación alterando el estado de reposo del nervio e iniciando la contracción del músculo por lo que las concentraciones de calcio intra citoplasmático aumentan. Si al estimular las fibras nerviosas a alta frecuencia ocurre aumentos de “potenciación post titánica” haciendo que el calcio entre al nervio pero no puede ser excretado por lo que se esta acumulando a altas concentración evitando de esta manera se relajen las fibras musculares mientras dure la estimulación.

La acetilcolinesterasa secretada por el músculo hace incrementar la cantidad de esta enzima para controlar el efecto de contracción y se de la relajación hasta que se de un nuevo estímulo.

Se ha descrito que los relajantes musculares tienen un efecto despolarizante creando una acción similar a la acetilcolina, por lo que se abren los canales en donde fluye el calcio ocasionando el paso de iones (sodio, calcio, potasio). Al generarse una despolarización se crea un potencial que estimula a las fibras musculares para contraerse.(ver fig. 3)

Si aumentamos de 8 mv a 10 mv a una misma duración y frecuencia, se observa a una estimulación directa el músculo gastronecmio sucede que no hay respuesta , la curva se vuelve plana. El músculo se vuelve sin tono y contractado. Por estímulo indirecto al nervio ciático respuesta abolida lo que es irreversible en la función motora por daño al nervio. (ver fig. 3)

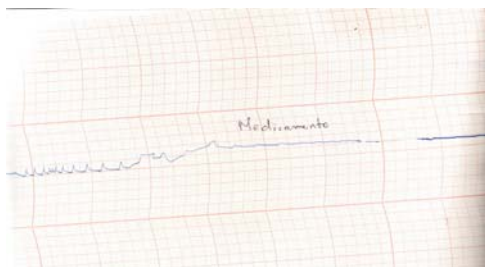


Fig. 3 Quimógrafo Curva contracción-



Algunas drogas pueden reaccionar en los canales evitando que iones pasen a o fluyan en el canal y despolarice la placa, si ocurre un bloqueo en el canal abierto por estímulo de la acetilcolina, entonces no se puede cerrar para ser despolarizado de nuevo, dándose un bloqueo de transmisión neuromuscular, al desbloquearse se nos da una contracción.

Al utilizar dosis altas de relajantes musculares, estos pueden entrar al canal en donde moléculas de acetilcolina no tienen acceso, dando por resultado una reversión del bloqueo al estado fisiológico normal, pero que en la práctica es lo contrario.

Al haber una acción competitiva entre la acetilcolina y una droga relajante en este caso diazepam, la acetilcolina no puede desplazar a la molécula del relajante de un receptor ocupado, hasta que sea liberado y se pueda competir de nuevo por el sitio liberado, es hasta entonces que se da una inhibición excitación determinado por la variable tiempo.

Normalmente el Ion calcio se almacena en las cisternas del retículo endoplasmático, si se genera un estímulo eléctrico o químico el calcio sale y se nos da contracción, para que se nos de la relajación se activa la bomba de transporte activo para eliminar el calcio y las fibras por ende se relajan.

Al estimular las unidades motoras entran en funcionamiento más fibras musculares por lo que se contraerán, entonces la fuerza muscular será mayor proporcional al estímulo.

Al aumentar la dosis de una benzodiazepina se esperaría una mayor relajación por lo que disminuye la fuerza muscular, pero en nuestro caso se da una contracción sostenida y fuerte por lo que la fuerza de contracción es proporcional a la fuerza muscular y a este fenómeno se le llama efecto paradójico, observándose una contracción rígida y sostenida del músculo, por lo que actúa como un cofactor sinérgico contrario a la relajación.



Fig. 4 Exposición músculo

Normalmente no se puede contraer una fibra muscular hasta que no se haya relajado, sin embargo en la prueba la contracción fue sostenida por lo que a micro dosis se produce en el músculo esquelético espasmos violentos y sostenidos acompañándose de inflamación. (ver fig. 4)

En pacientes ambulatorios a los cuales se les administra diazepam con dosis de 5 y 10 mg, intramuscular u oral manifiestan mialgias (dolor muscular) en reposo asociado a contracturas dolorosas a la de ambulación mientras dure la administración o al suspenderse se conservan todavía los metabolitos activos en el plasma algunos días o semanas con persistencia de los efectos en los receptores gaba.



Los pacientes además refieren contracciones musculares involuntarias que van desde segundos a minutos a intervalos regulares en 24 hrs. por estimulación del fármaco recidivante en las unidades motoras.

Además refieren calambres sobre todo en miembros inferiores a la de ambulación, con dificultades al desplazamiento aun estando en reposo.

Los músculos no se pueden contraer indefinidamente porque la célula se agota, ya que disminuyen su fuerza y velocidad de contracción, por lo que se tiene una incapacidad de responder a las esfuerzos. El paciente entonces manifiesta calambres encontrándose en estado de rigidez local de miembros inferiores generando un dolor. Al estímulo frecuente se lleva a una tetanización en la que clínicamente se palpa un endurecimiento muscular.

En el experimento cuando se estimula la fibra muscular junto al nervio motor a una intensidad alta se obtiene una contracción muscular, sin embargo al aumentar la frecuencia de estimulación química y eléctrica se observa movimiento muscular fusionado y aparece una respuesta sostenida, por lo que se llega al final a una contracción titánica en los músculos debido a que el calcio entra al nervio y no puede ser excretado. (ver fig. 5)

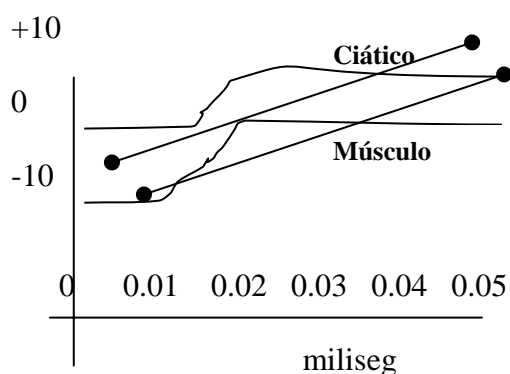


Fig. 5. Curva contracción-relajación

La farmacopea americana refiere que el diazepam es un coadyuvante del espasmo muscular esquelético, así como un relajante muscular, que a dosis pequeñas deprimen al sistema nervioso y sedante deprimiendo la función muscular y de los nervios motores. Sin embargo en la prueba experimental resultó lo contrario, porque normalmente se esperaría que la acetilcolina compita por el receptor ocupado por la molécula del metabolito activo del diazepam y se de la contracción, pero no lo hace hasta que sea liberado o eliminado por otra potenciación de droga relajante, o este en estado de reposo celular absoluto, por lo que en este caso favorece más la contracción que la relajación.



CONCLUSION:

A micro dosis las benzodiacepinas actúan como efecto paradójico en la bomba de Ion calcio en las fibras musculares esqueléticas, provocando un espasmo muscular, inflamación y contracción rígida y sostenida, dando manifestaciones clínicas de mialgias, espasmo y calambres musculares., traducido en un secuestro del calcio hasta que el efecto sea revertido.

REFERENCIAS.

1. Martin J. Neuromuscular physiology and pharmacology in anaesthesia. Philadelphia 2004.
2. Owen A. Provocative training exercise routine programmes to induce balance, agility, coordination and prevent sports injuries. 2000.
3. Taylor P. ET all. The structure of acetylcholinesterasa: relationship to it function and cellular disposition. 1987.
4. Steinbach J. Neuromuscular Function. In aesthetic Pharmacology. Philadelphia. 2004.
5. Kelly R. B. The cell biology of the nerve terminal. 1988.
6. Guyton. A. Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology. Edi. Inter. 1997.
7. Ganon W.. Physiology Medical. 20 edition . 2000.
8. Goodman and Gilman. Pharmacology. 1996.
9. Tortora. Et all. Anatomy and Physiology. 2000.
10. Lee. Structure, conformation and action of neuromuscular blocking drugs. 2001.