

# Farmacología de la patología muscular y los reumatismos extraarticulares

El movimiento se produce por la actuación de grupos de músculos que funcionan de forma combinada y dual. En estado de reposo los músculos mantienen un cierto grado de contracción, lo que se denomina **tono muscular**, para mantener la actitud postural y las actividades motoras esenciales.

Un **músculo esquelético** es un órgano formado por células musculares esqueléticas y por tejido conectivo. Las **células musculares esqueléticas** se caracterizan por su capacidad de cambiar su longitud. El **tejido conectivo** es determinante, ya que permite transmitir la fuerza generada por las células musculares al esqueleto, el cual actúa a modo de palanca, multiplicando de esta forma el rendimiento de la actuación muscular. Los **tendones** son estructuras muy resistentes, pero carecen de la capacidad de contraerse. Las **vainas sinoviales** son una especie de fundas cuya función es lubricar el deslizamiento y favorecerlo.

Las **células del tejido muscular esquelético** son alargadas, por eso se denominan fibras. En ellas se pueden distinguir diferentes estructuras:

- **Sarcolema.** Membrana externa que rodea cada fibra. Proporciona resistencia mecánica.
- **Túbulos T.** Son extensiones del sarcolema que atraviesan lateralmente la fibra muscular. Facilitan la transmisión nerviosa recibida por el sarcolema hacia las miofibrillas.
- **Sarcoplasma.** Constituye la fracción fluida de las fibras. Contiene los orgánulos celulares esenciales, así como enzimas, lípidos, iones, metabolitos, etc. Entre ellas se incluye la **mioglobina**, que permite un rápido y eficiente intercambio de oxígeno con la sangre.
- **Miofibrillas.** Constituidas por miofilamentos, responsables de

la capacidad de elongación y contracción de la fibra muscular.

- **Sarcómero.** Unidad funcional de la miofibrilla. Está integrada fundamentalmente por 3 proteínas actinina  $\alpha$ , miotilina y teletonina.
- **Miofilamento fino.** Está formado por **actina**. También contiene otras proteínas: **tropomiosina** y **troponina**, formada por 3 subunidades, troponina C, troponina T y troponina I.
- **Miofilamentos gruesos.** Están formados por **miosina**, una proteína con carácter enzimático.
- **Retículo sarcoplásmico.** Sirve como depósito para el  $\text{Ca}^{2+}$  y es esencial para la contracción muscular.

La **matriz extracelular** contiene **colágeno** de tipos IV y VI, y **laminina**. La laminina conecta la matriz extracelular con el citoesqueleto a través de diferentes proteínas asociadas al sarcolema. La **distrofina** es una proteína situada en la cara interna del sarcolema. Otras proteínas asociadas a distrofina son el **complejo sarcoglucano**, las **distrobrevinas** y las **sintrofina**s. El complejo sarcoglucano contribuye a dar estabilidad a la interacción matriz extracelular-citoesqueleto protegiendo a la fibra del daño mecánico en el proceso de contracción.

Las fibras de los músculos estriados esqueléticos se contraen y relajan en forma rápida bajo control del sistema nervioso central (SNC). Fibras y neuronas interaccionan en la **sinapsis neuromuscular**, con características similares a las sinapsis neuronales. La placa motora de la fibra muscular presenta múltiples invaginaciones en el sarcolema en cuyas crestas se encuentran **receptores colinérgicos nicotínicos**. La acetilcolina liberada por exocitosis difunde rápidamente a través de la hendidura sináptica, donde existe acetilcolinesterasa, que degrada el 60% de la acetilcolina liberada. La

unión de acetilcolina a sus receptores produce un aumento de la concentración de  $\text{Na}^{+}$  intracelular que provoca la despolarización local de la placa motora.

Una vez alcanzado un umbral de despolarización, la apertura de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  incrementa el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular que activa a los miofilamentos de actina y miosina, dando lugar a la unión de ambas y acortando el sarcómero, con la consecuente **contracción muscular**.

## SIGNOS Y SÍNTOMAS MUSCULARES

Las **miopatías** son las patologías que afectan a la musculatura esquelética y pueden tener una etiología traumática o estar asociadas a infecciones, reacciones autoinmunes o lesiones nerviosas. Manifestaciones clínicas:

- **Espasticidad o paresia espástica.** Hiperexcitabilidad del reflejo de estiramiento muscular. El resultado es un aumento velocidad-dependiente del tono muscular. Es decir, la espasticidad provoca que los músculos se vuelvan rígidos y experimenten reflejos exagerados. En ciertas enfermedades, la espasticidad constituye un elemento discapacitante, como en la **esclerosis múltiple**, **esclerosis lateral amiotrófica**, **hemiplejía** o **paraplejía**. Para el tratamiento se han utilizado baclofeno, gabapentina, diazepam, tiocolchicósido, ciclobenzaprina o metocarbamol, toxina botulínica. El **blefaroespasm** es una forma particular de espasticidad, un espasmo involuntario de los músculos del párpado que provocan su cierre de manera intermitente.
- **Dolores y calambres musculares.** El **dolor muscular (mialgia)** es un exceso de tensión o una

sobrecarga, o bien en lesiones musculares relacionadas con ejercicio. También puede ser un signo de enfermedades sistémicas. El dolor muscular generalizado y persistente es característico de la **fibromialgia**, que puede tratarse con tramadol en monoterapia o asociado a paracetamol, pregabalina, pramipexol o duloxetina. El **calambre muscular** se manifiesta cuando un músculo se contrae de forma involuntaria, sin que haya una relajación posterior inmediata.

- **Otros signos y síntomas musculares** son la **miotonía**, que es un trastorno hereditario que afecta la relajación de los músculos, debido a la aparición de descargas eléctricas repetitivas y anormales en los músculos, causando rigidez, y la **atrofia muscular**, que es un desgaste o pérdida del tejido muscular. El origen del problema puede ser físico o neurológico.

## SÍNDROMES MUSCULARES

Pueden deberse a alteraciones estructurales congénitas de la fibra muscular, distrofias musculares progresivas, miopatías inflamatorias, miopatías metabólicas, alteraciones de la unión neuromuscular, que pueden ser presinápticas o postsinápticas y neuronales. El **tratamiento** es multidisciplinar: ventilación, prevención y tratamiento de infecciones respiratorias, técnicas de alimentación, dietas enriquecidas calóricamente, controlar las complicaciones orgánicas, fisioterapia y ejercicio adaptado junto con ortesis, apoyo psicológico y logopedia.

- **Alteraciones estructurales congénitas de la fibra muscular.** Suelen diagnosticarse poco después del nacimiento.
  - **Distrofias musculares progresivas.** Son enfermedades genéticas que afectan a proteínas estructurales y contráctiles del músculo esquelético y que dan lugar a degeneración y debilidad del músculo esquelético. Se clasifican en función de la proteína afectada: **alteraciones de las**

**proteínas de la matriz extracelular** (laminina  $\alpha 2$ , colágeno), **alteraciones en los receptores de membrana para la matriz extracelular** (dístroglicanopatías, con alteraciones de genes que modifican el patrón de glucosilación del dístroglucano  $\alpha$ , que está presente además en el SNC y nervios periféricos, o deficiencia de integrina  $\alpha 7$ ), **alteraciones en proteínas del retículo endoplásmico.** La pérdida de alguno de estos elementos induce la reducción o pérdida de otros.

El diagnóstico genético y el mejor conocimiento de estas patologías permiten abrir nuevas vías de tratamiento (terapia génica, terapia celular, etc.).

- **Miopatías inflamatorias.** Son enfermedades inflamatorias del músculo. Son adquiridas, generalmente de causa inmunológica. La **miositis** o inflamación del músculo, puede tener una causa traumática, infecciosa o autoinmune. La **polimiositis**, cursa con debilidad muscular. La **dermatomiositis**, que además de debilidad muscular se asocia a erupción en la piel. El **tratamiento**, en términos generales, incluye ejercicio físico controlado y fisioterapia, y el empleo de corticosteroides e inmunosupresores.
- **Miopatías metabólicas.** Son producto de alteraciones genéticas que dificultan la utilización de energía por la fibra muscular.
- **Alteraciones de la unión neuromuscular.**
  - **Localización presináptica: síndrome de Lambert-Eaton.** Enfermedad rara autoinmune. Los síntomas son similares a los de la miastenia grave. Se debe a una anomalía de la liberación de acetilcolina en la sinapsis neuromuscular debido a un ataque autoinmune a los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes del voltaje del terminal presináptico. Se caracteriza por debilidad muscular y fatiga (sobre todo de las piernas y el tronco), neuropatía sensorial, trastornos de tipo autonómico (sequedad en los ojos y en la boca, estreñimiento, falta de sudoración, hipotensión ortostática e impotencia). El tratamiento es con amifampridina

(fosfato de 3,4-diaminopiridina), un bloqueante de canales iónicos de  $\text{K}^+$  sensibles al voltaje. Limita la fuga de iones potasio a través de dichos canales, lo cual prolonga la repolarización que favorece la entrada de calcio en la terminación nerviosa y con ello la exocitosis de las vesículas de acetilcolina. No está comercializada en España.

- **Localización postsináptica: miastenia grave.** Es una enfermedad autoinmune adquirida, que se caracteriza por la existencia de debilidad extrema, especialmente en los músculos faciales, periorculares y de la cintura. La causa primaria parece estar en la producción de anticuerpos frente a los receptores de acetilcolina existentes en la placa neuromuscular del músculo estriado, impidiendo la actuación del neurotransmisor sobre los mismos y, por tanto, la estimulación de la fibra muscular. Se distinguen hasta 4 formas de presentación clínica:
  - Grupo I: miastenia grave ocular. Los síntomas están restringidos a la musculatura de los ojos.
  - Grupo II: miastenia grave generalizada. A (leve) o B (moderada).
  - Grupo III: forma grave y aguda. Afectación de la musculatura respiratoria.
  - Grupo IV: forma crónica. Afecta a los músculos de la zona pélvica y de las extremidades inferiores.

Las manifestaciones clínicas más comunes son **debilidad de los músculos oculares externos, ptosis palpebral y diplopía, debilidad de las piernas, afectación bulbar, afectación de la musculatura respiratoria** e incluso cuadros de insuficiencia respiratoria. También puede afectar a la **deglución**. El diagnóstico puede ser confirmado mediante la observación de la respuesta a la administración de **edrofonio** (Anticude®), un fármaco anticolinesterásico de acción corta. Para el **tratamiento** se utilizan fármacos anticolinesterásicos. **Piridostigmina** (Mestinon®), **neostigmina** (Neostigmina Braun®, Prostigmine®) y **edrofonio**. **Fármacos inmunosupresores**, como ci-

closporina con o sin corticosteroides o ciclofosfamida con corticosteroides. También se utiliza la **plasmaféresis**, cuyo objetivo es extraer el exceso de anticuerpos presentes en la sangre. La **infusión i.v. de inmunoglobulinas** permite neutralizar los anticuerpos anti-AchR. Con la **timectomía**, se busca la remisión completa de la enfermedad, reduciendo la medicación y el riesgo de crisis miasténica.

- **Alteraciones neuronales. Atrofia muscular espinal (AME).** Conjunto de enfermedades que dan lugar, debido a la degeneración de las motoneuronas, a la falta de transmisión del impulso nervioso y, por tanto, a la falta de estímulo al músculo innervado, con la consiguiente debilidad y atrofia de los músculos voluntarios. El **tratamiento** incluye cuidados respiratorios, nutricionales y de rehabilitación adaptados a las necesidades del individuo. **Nusinersen** (Spinraza®) es un oligonucleótido antisentido que se administra por vía intratecal.

Los **reumatismos extraarticulares** o **reumatismos de tejidos blandos** son un grupo de entidades que afectan a los tendones, las vainas tendinosas, los ligamentos, las bursas, las fascias y las cápsulas articulares. También pueden verse comprometidos los nervios cuando son sometidos a procesos compresivos, a síndromes de atrapamiento o pinzamiento.

#### – Tendinopatías.

- **Miembro superior.** Las tendinopatías más frecuentes se refieren a los tendones de los músculos que conforman el **manguito rotador del hombro** y a los **músculos epicondíleos**.
- **Miembro inferior.** Los tendones más frecuentemente dañados son los de los **músculos aductores**, el **tendón rotuliano** y el **tendón de Aquiles**.
- **Tratamiento.** Electroestimulación eléctrica transcutánea (TENS), iontoforesis, terapias físicas no invasivas (acupuntura, masaje), técnicas de *biofeedback* y psicológicas, procedimientos de denervación (crioanalgesia, termocoagulación por radiofrecuencia) o medidas paliativas (radioterapia).

- **Bursitis.** La bursa es una estructura en forma de bolsa de tejido conjuntivo laxo que se sitúa entre huesos, tendones y músculos, y que facilita el deslizamiento entre ellos. Los traumatismos intensos o microtraumatismos repetidos irritan las paredes de la bolsa, produciendo su inflamación (bursitis). Tratamiento conservador o bien, cirugía (**bursectomía**).

- **Alteración de las fascias.** Cuadros clínicos asociados a alteración de las fascias: fascitis plantar, enfermedad de Dupuytren o fibromatosis de la aponeurosis palmar, síndrome miofascial.

- El **síndrome miofascial** se caracteriza por dolor, alteraciones sensitivas y de la movilidad muscular, resultando en algunos casos muy incapacitante. Existe un componente de sensibilización central y otro de sensibilización periférica, además de un fenómeno de hiperalgesia. El **tratamiento no farmacológico** incluye fisioterapia, acupuntura, ultrasonidos, infrarrojos, técnicas de relajación o TENS. El **farmacológico: AINE** (no está clara su eficacia en el espasmo muscular ni en la lesión aguda del tejido muscular); los antagonistas de los receptores NMDA como **dextrometorfano**, **metadona**, **dextropropoxifeno** o **tramadol** (pueden reducir la alodinia y son eficaces en el dolor neuropático, pero no está suficientemente contrastada su eficacia en dolor miofascial); los **relajantes musculares** (en el caso de espasmos musculares en la región cervical lumbar, pero no en otras situaciones); los **corticosteroides**; los **antidepresivos tricíclicos (amitriptilina)**; la **capsaicina**; los **antagonistas del calcio** (solo son eficaces en caso de calambres musculares).

- **Atrapamiento nervioso.**

- **Síndrome del túnel carpiano.** El estrechamiento del túnel carpiano y la consecuente compresión nerviosa dan lugar a parestesias nocturnas dolorosas en una o ambas manos, localizadas en los 3 primeros dedos y la mitad radial del cuarto, en la cara palmar. El **tratamiento** incluye la modificación de las actividades deportivas, laborales o posturales que influyan en la aparición

de los síntomas, la reducción de peso, las férulas de reposo (nocturno o durante la actividad) y las infiltraciones con esteroides.

- **Atrapamiento del nervio cubital.** Es un cuadro frecuente en ciclistas, por la compresión mantenida del nervio cubital contra el manillar. El **tratamiento** en síntomas leves (intermitentes, sin atrofia): entablillado del codo en extensión durante la noche, reposo, y como evitar las actividades que obligan a realizar flexoextensión del codo (ciclismo). El tratamiento puede ser quirúrgico en caso de falta de respuesta al tratamiento conservador (infiltraciones de esteroides y AINE).
- **Atrapamiento del nervio radial.** El nervio radial es motor, es el nervio extensor del antebrazo, de la muñeca y de los dedos. Deben suprimirse las actividades desencadenantes durante 4-6 semanas, utilizando AINE y medicación coadyuvante si fuere necesario, incluido el bloqueo nervioso del túnel radial con **anestésicos locales**.
- **Neuritis del supraescapular.** El supraescapular es un nervio mixto sensitivo-motor, que inerva los músculos supraespinoso e infraespinosos. Este cuadro puede deberse a compresión o tracción del nervio, en cualesquiera de los dos “túneles” que atraviesa debido a lesiones ocupantes de espacio, traumatismos, viriasis, sobreuso o de manera idiopática. El **tratamiento** es conservador, dirigido a paliar el dolor (electroterapia analgésica, farmacoterapia), mantener el arco de recorrido articular, recuperar la fuerza muscular y potenciar la musculatura del manguito rotador, el deltoides y los músculos periescapulares (rehabilitación).
- **Ciática.** Puede deberse a distintas causas: hernia discal lumbar, estenosis del canal lumbar, que provocan irritación del nervio ciático. El dolor puede aliviarse mediante la aplicación de **calor y hielo** que pueden alternarse. Los **AINE y corticosteroides orales** reducen la inflamación que puede acompañar a la ciática reduciendo también el dolor. En casos graves pueden administrarse **corticoides por vía epidural**.

## INFORMACIÓN DE INTERÉS

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES (CENTRO DE ATENCIÓN COLEGIAL)		
<a href="mailto:cac@redfarma.org">cac@redfarma.org</a>	902 460 902 / 91 431 26 89	L-J: 9:00-14:00 h / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h
LÍNEA DIRECTA DEL PNFC <sup>(1)</sup>		
<a href="mailto:pnfc@redfarma.org">pnfc@redfarma.org</a> / <a href="mailto:tutoriafc@redfarma.org">tutoriafc@redfarma.org</a>	91 432 81 02	L-V: 9:00-14:30 h
SECRETARÍA TÉCNICA ADMINISTRATIVA <sup>(2)</sup>		
<a href="mailto:secretariatecnicacgcof@redfarma.org">secretariatecnicacgcof@redfarma.org</a>	91 432 41 00 / Fax: 91 432 81 00	L-J: 9:00-14:00 h / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h

<sup>(1)</sup> Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

<sup>(2)</sup> Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

## DIRECCIONES DE INTERÉS

<b>CUESTIONARIOS / SUGERENCIAS</b>	<b>CGCOF / PNFC:</b> c/ Villanueva, 11 - 7.ª 28001 Madrid
<b>SECCIÓN DE FORMACIÓN EN PORTALFARMA</b>	<a href="http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada">http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada</a>
<b>PLATAFORMA DE FORMACIÓN ONLINE</b>	<a href="https://formacion.nodofarma.es">https://formacion.nodofarma.es</a>

## CURSOS

CALENDARIO PREVISTO DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS			
Curso	Plazos de inscripción	Inicio	Cierre
<i>Medicamentos biológicos: Innovadores y biosimilares</i>	Hasta 19/11/18	26/11/18	27/5/19
<i>Productos de autodiagnóstico para la detección del VIH (2.ª ed.)</i>	Hasta 14/1/19	21/1/19	22/2/19
<i>Uso racional de antibióticos y gestión de residuos (3.ª ed.)</i>	Hasta 8/1/19	15/1/19	16/4/19
<i>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos (2.ª ed.)</i>	Cerrado	8/10/18	8/4/19
<i>Buenas prácticas de distribución de medicamentos y principios activos (6.ª ed.)</i>	Cerrado	8/10/18	10/12/18

ACREDITACIÓN DE LOS CURSOS DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA	Créditos asignados*
<i>Trastornos oncológicos</i>	12,5
<i>Buenas prácticas de distribución de medicamentos y principios activos (5ª y 6ª ed.)</i>	Pendiente
<i>Uso racional de antibióticos y gestión de residuos</i>	Pendiente
<i>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos</i>	Pendiente
<i>Medicamentos biológicos: Innovadores y biosimilares</i>	Pendiente
<i>Productos de autodiagnóstico para la detección del VIH</i>	Microformación**

\* Acreditados por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.

\*\*Las actividades de microformación no se someten a acreditación.