

C a p í t u l o 4

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

Luis Miguel Navarro Martín¹

Mónica Alañá García²

César A. Rodríguez Sánchez¹

¹SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

²SERVICIO DE NEUROLOGÍA

HOSPITAL UNIVERSITARIO. SALAMANCA



NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS



INTRODUCCIÓN

El término neuropatías periféricas define un conjunto de enfermedades que tienen en común la afectación del nervio periférico. Aunque las causas que las provocan son casi tan variadas como sus características clínicas, es conocido que en el paciente oncológico existen determinadas neuropatías que responden a etiologías específicas y con expresiones clínicas muy concretas. De ahí el interés de su conocimiento para el especialista en Oncología.

ANATOMÍA Y NEUROFISIOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

El sistema nervioso periférico (SNP) está formado por distintas poblaciones de neuronas que le permiten llevar a cabo sus funciones motoras, sensitivas y autonómicas. Cada neurona está formada por un cuerpo neuronal, un axón ó cilindroeje, y multitud de dendritas. Los axones están envueltos por vainas de mielina (en el caso de las fibras mielínicas), a su vez rodeadas por una matriz de tejido conectivo (endoneuro), constituyendo una fibra. Varias fibras forman a su vez fascículos, cada uno de ellos rodeado por una banda de tejido conectivo, el perineuro, que actúa como barrera entre el nervio y la sangre. Muchos fascículos forman el nervio, por cuya envoltura de colágeno llamada epineuro, circulan los vasos sanguíneos y linfáticos. En las fibras mielínicas el impulso nervioso se propaga de forma más rápida que en las amielínicas. Esto es debido a la especial configuración anatómica que poseen: cada célula de Schwann y la vaina de mielina formada envuelve un segmento axonal de entre 500 y 1.500 m de longitud, llamado internodo. Los internodos están separados por segmentos sin mielina llamados nodos de Ranvier. El potencial eléctrico que forma el impulso nervioso se propaga de nodo a nodo. En las fibras amielínicas la propagación del impul-

so sucede de manera continua. Es comprensible por tanto que ante un proceso desmielinizante, la conducción nerviosa se haga más lenta, incluso llegando a bloquear en algunos casos.

Los nervios periféricos tienen distintas características según la función que llevan a cabo: Así, en el sistema motor, los nervios motores inervan el músculo esquelético. Sus cuerpos neuronales se encuentran en las astas anteriores de la médula espinal, viajando los axones por las raíces anteriores, hasta formar los distintos nervios periféricos, que terminan en la unión neuromuscular que les pondrá en contacto con las fibras musculares. Los nervios sensitivos inervan la piel y órganos internos, llevando las sensibilidades táctil, algésica, térmica, vibratoria y propioceptiva a través de las raíces dorsales, hasta los ganglios dorsales, donde están los cuerpos neuronales, y de ahí a la médula espinal. Los nervios autonómicos inervan el corazón, el músculo liso y las glándulas. Están formados por fibras preganglionares que salen de los ganglios simpáticos de tronco y la médula, y por fibras posganglionares que salen de los ganglios simpáticos adyacentes a la columna y de ganglios parasimpáticos cercanos a los órganos diana. La mayoría de los troncos nerviosos están formados mezcla de fibras, por lo que ciertos mecanismos de daño afectan a la vez a funciones motora, sensitiva ó autonómica.

Las neuropatías pueden ser clasificadas en multitud de categorías, según una serie de características que se analizarán en el apartado de la evaluación del proceso (localización, extensión, tiempo, tipificación, simetría, dolor, herencia, etiología). Sin embargo, el paso previo en el diagnóstico de cualquier afectación del nervio periférico es saber qué nervios están afectados. Así, entendemos por *polineuropatía* la alteración difusa y simétrica de múltiples nervios periféricos y/o craneales, que suele afectar primero a las manos y los pies. Las mononeuropatías son afectaciones de un nervio periférico aislado, mientras que cuando son distintos nervios de distintas localizaciones los que se van afectando de forma asimétrica y aditiva nos encontramos ante una *mononeuropatía múltiple*. La radiculopatía es la afectación de una raíz nerviosa. El término neuronopatía refleja la afectación del cuerpo neuronal, más que del axón. El término *ganglioneuritis* hace referencia a la afectación inflamatoria de los



cuerpos neuronales de ganglios sensitivos ó autonómicos. El daño de los plexos braquial ó lumbosacro se define como *plexopatía*.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS NEUROPATÍAS EN EL ENFERMO ONCOLÓGICO

El enfermo con cáncer presenta una serie de factores de riesgo; tóxicos, metabólicos, infecciosos, secundarios al propio tumor, etc., que le hacen susceptible para padecer afectación del nervio periférico. Ante un paciente oncológico, con historia clínica sugerente de neuropatía periférica, debemos tener en cuenta las siguientes posibilidades etiológicas, resumidas en la tabla 1.

Tabla 1.

Neuropatías periféricas en el paciente oncológico

I. Neuropatías periféricas paraneoplásicas

- i. Neuronopatía sensitivas subagudas. (Síndrome de Denny-Brown)
- ii. Neuropatía sensitivo-motora crónica.
- iii. Neuropatía asociada a gammapatía monoclonal.
- iv. Neuropatía sensitivo-motora aguda. (Síndrome de Guillain- Barre).
- v. Neuropatía autonómica paraneoplasica
- vi. Vasculitis paraneoplasica del nervio periférico

II. Neuropatías por compresión ó infiltración tumoral.

- i. Mononeuropatías
- ii. Plexopatías
- iii. Neurolinfomatosis

III. Neuropatías de causa nutricional

- i. Tiamina-Vitamina B1
- ii. Cobalamina-Vitamina B12

IV. Neuropatías inducidas por quimioterapia

- i. Sales de Platino
- ii. Estabilizadores de Microtubulos
- iii. Alcaloides de la Vinca
- iv. Talidomida

V. Neuropatías producidas por radiación

VI. Neuropatías del enfermo crítico.

VII. Neuropatías infecciosas.

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS PARANEOPLÁSICAS

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos son un grupo heterogéneo de trastornos neurológicos causados por efectos remotos del tumor que se creen mediados por el sistema inmune. En algunos de estos síndromes, los antígenos neuronales expresados por el tumor estimulan una respuesta inmune mediada por linfocitos T, anticuerpos o ambos que no solo atacan al tumor sino también al tejido nervioso. Pueden afectar a cualquier parte del sistema nervioso desde la corteza cerebral a la unión neuromuscular, dañando a una o múltiples áreas. Nos centraremos en aquellos síndromes que afectan al nervio periférico.

Neuronopatías sensitivas subagudas (Síndrome de Denny-Brown)

El tumor más comúnmente asociado con esta entidad, (80% de los casos) es el microcitoma de pulmón, seguido de linfomas y neoplasias de ovario, páncreas, colon y melanoma. La neuronopatía subaguda suele preceder al diagnóstico del tumor en meses o más raramente en años. Cursa con disestesias y parestesias que comienzan generalmente por una extremidad, pero que en pocas semanas pueden afectar a otras extremidades, abdomen, tronco y cara. Afecta predominantemente a la sensibilidad propioceptiva, con ataxia de la marcha, aunque en estadios tardíos se afectan todos los tipos de sensibilidad. Los reflejos están abolidos. Los casos asociados con el microcitoma de pulmón expresan anticuerpos antinucleares neuronales altamente específicos (Ac anti-Hu) que pueden determinarse en suero o LCR, aunque la negatividad de estos anticuerpos no excluye la etiología paraneoplásica. El empleo de corticoides, plasmáferesis o inmunoglobulinas es ineficaz ya que el daño suele ser irreversible, siendo el tratamiento del tumor el mejor método para estabilizar o mejorar síntomas.

Neuropatías sensitivo-motoras crónicas

La neuropatía sensitivo-motora crónica es frecuente sobre todo en pacientes oncológicos avanzados. Aproximadamente un 15% de pacientes con tumores sólidos desarrollan algún síntoma compatible con esta entidad, especialmente los enfermos con cáncer de pulmón, demostrándose hasta en un 35% de pacientes oncológicos anomalías subclínicas en estudios neurofisiológicos.



Neuropatía sensitivo-motora crónica asociada a gammapatía monoclonal

Aproximadamente un 10% de pacientes con neuropatía sensitivo-motora crónica de origen desconocido tienen una gammapatía monoclonal, incluyendo gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldstrom o síndrome POEMS. Algunos pacientes pueden asociar un depósito amiloide. El 25% de pacientes con gammapatía monoclonal y una neuropatía desarrollan una neoplasia hematológica.

Neuropatía sensitivo-motora aguda, Síndrome de Guillain-Barre (SGB)

El linfoma de Hodgkin es el tumor más frecuentemente asociado a SGB, siendo la relación con otras neoplasias menos clara. El tratamiento del SGB, independientemente del tratamiento del tumor, incluye inmunoglobulinas y plasmaferesis. La respuesta al mismo es similar a la de los pacientes sin tumor.

Neuropatía autonómica paraneoplásica

La disfunción autonómica paraneoplásica frecuentemente se acompaña de otros síntomas paraneoplásicos, incluyendo encefalomielitis y neuronopatía sensitiva. Puede ser la única manifestación de un tumor aún no diagnosticado. Se asocia a una variedad de síntomas entre los que se incluyen hipotermia, hipoventilación, apnea del sueño, arritmias cardíacas. Signos de hiperactividad simpática, como excesiva sudación pueden ocurrir como un fenómeno paraneoplásico o por infiltración tumoral de nervios simpáticos. El tumor más frecuentemente asociado es el microcítico de pulmón (generalmente con Ac. anti-Hu positivos). Otros tumores implicados son el ca. de páncreas, tiroides, recto, linfoma de Hodgkin y carcinoide de pulmón.

Vasculitis paraneoplásica del nervio periférico

Su diagnóstico generalmente precede al diagnóstico del tumor. Los más frecuentemente asociados son el cáncer de pulmón (sobre todo microcítico), y linfomas. Se presenta típicamente con dolor y déficits sensitivo-motores asimétricos que recuerdan a una mononeuritis múltiple asociando debilidad proximal motora en algunos pacientes. El diagnóstico

se realiza mediante biopsia y como en las vasculitis no asociadas a cáncer pueden responder a inmunosupresores como corticoides o ciclofosfamida.

NEUROPATÍAS POR INFILTRACIÓN Ó COMPRESIÓN TUMORAL

La infiltración ó compresión de un único nervio por el tumor dará distintos cuadros clínicos en función de cual sea el nervio afectado. En este caso la ayuda del estudio electrofisiológico será clave para el diagnóstico, identificando la mononeuropatía que atañe a ese nervio y descartando la afectación de otros. Sin embargo, existen otros cuadros caracterizados por la afectación de diversos grupos nerviosos, como plexopatías y neurolinfomatosis.

Plexopatías compresivas

Son frecuentes las del *plexo lumbosacro*, que suelen ser secundarias a cáncer colorrectal, ginecológico, sarcomas pélvicos ó retroperitoneales, y linfomas. El 80% debutan con dolor, habitualmente unilateral, que afecta a la columna lumbar ó la cadera. Casi todos desarrollan un dolor radicular que empeora por la noche y no cede a pesar del tratamiento analgésico. La mayoría de pacientes presentaran síntomas motores y sensitivos tras un periodo de semanas ó meses de dolor. No suele haber afectación vesical. La progresión es más rápida que en el caso de la plexopatía por irradiación, y a diferencia de esta, puede mejorar con corticoides.

Dentro de la plexopatias lumbosacras, podemos incluir el *Síndrome del psoas maligno*. Es una entidad infrecuente y de difícil diagnostico diferencial. Se caracteriza por flexión dolorosa del muslo homolateral y signo del psoas positivo. Es necesario para su diagnóstico el demostrar por prueba de imagen, generalmente TAC, un aumento de tamaño del psoas homolateral. Aunque es poco frecuente, el *plexo braquial* puede estar afectado por compresión tumoral, sobre todo por cáncer de mama, pulmón y linfomas.

Neurolinfomatosis

Es una rara afectación del sistema nervioso periférico ó de las raíces espinales, debida a infiltración por células linfoides malignas. Se mani-



fiesta con gran variedad de síndromes, siendo el más común una polineuropatía sensitivo-motora progresiva, que se caracteriza por dolor, hipoestesia y parestesias distales asimétricas, debilidad progresiva en semanas ó meses, hiporreflexia y fasciculaciones. Otras manifestaciones son: afectación de nervios craneales, mononeuritis múltiple, enfermedad de segunda motoneurona y síndrome de cauda equina. La mayoría de los casos se asocian con LNH. El diagnóstico es complicado, (cerca del 50% se diagnostican) en la necropsia. Conviene realizar estudios analíticos completos, de inmunidad, nutricionales, y de marcadores de actividad inflamatoria. Los estudios neuromusculares no sólo definen el tipo de daño sufrido por el nervio, sino que pueden identificar a los nervios candidatos para la biopsia. Se debe realizar punción lumbar con estudio citológico. La RM puede detectar nervios aumentados de tamaño. Otras opciones son la neurografía con RM, el Scan con galio-67-citrato y el PET. La biopsia confirma la existencia de células malignas, aunque puede haber falsos negativos si el nervio elegido no esté afectado eléctricamente, El tratamiento y pronóstico van unidos al de la neoplasia subyacente.

NEUROPATÍA DE CAUSA NUTRICIONAL

El estado nutricional tiene un papel primordial tanto en la evolución de la enfermedad oncológica así como en la respuesta y tolerancia a los tratamientos antineoplásicos. Una falta de aporte vitamínico o un problema malabsortivo pueden ocasionar neuropatía, sobre todo con la carencia de tiamina o vitamina B1 y de cobalamina o vitamina B12.

Déficit de tiamina ó vitamina B1

Predomina en pacientes con gastrectomía, nutrición parenteral, desnutrición debida al avance de la propia enfermedad ó bien malabsorción. Clínicamente se produce una afectación bilateral y simétrica tanto motora como sensitiva, con hiporreflexia. Los estudios neurofisiológicos detectan una polineuropatía axonal y desmielinizante, y para el diagnóstico sería ideal demostrar los niveles bajos en sangre y su recuperación tras la administración de Tiamina. El tratamiento consiste en la administración de 100 mg iv ó im de Tiamina al menos durante tres días, seguido de 75 mg/día por vía oral. Estas medidas previenen además la

encefalopatía de Wernicke. Sin embargo, la principal medida útil es la prevención en pacientes en situación de riesgo. Se encuentran en estudio diversos tipos de neurotrofinas.

Déficit de cobalamina ó vitamina B12

Puede aparecer en diversas situaciones: déficit nutricional, gastrectomía (destrucción de las células parietales del antro, que son la fuente del factor intrínseco), ó por resección del íleo distal y malabsorción. La anestesia con óxido nitroso puede precipitar un estado carencial latente de cobalamina. El hígado almacena cobalamina, por lo que en situación de malabsorción los síntomas pueden tardar en aparecer hasta 2-5 años. Es importante destacar que la afectación neurológica puede aparecer independientemente de los hallazgos hematológicos, siendo incluso la gravedad de los síntomas neurológicos inversamente proporcional al grado de anemia y macrocitosis. Los síntomas neurológicos son muy frecuentes (manifestación predominante en el 80% de los pacientes) con evolución suele ser insidiosa. El síntoma más común son las parestesias en extremidades inferiores. Más tarde, se suelen combinar signos de mielopatía (afectación de las columnas dorsales), y neuropatía periférica, con afectación de la sensibilidad vibratoria y artrocinética con ataxia sensitiva. Una afectación inusual, aunque grave, es la neuropatía óptica, con un déficit de agudeza visual con escotoma central. El diagnóstico certero lo aportan los niveles en sangre. En casos de valores en el límite, pueden ayudar los niveles de homocisteína y ácido metilmalónico en sangre, y la cuantía de la anemia megaloblástica. El estudio neurofisiológico detecta una axonopatía motora y sensitiva. Es fundamental asegurar una buena nutrición, con dieta variada, y si no es posible, nutrición enteral y parenteral. Los suplementos de folato pueden enmascarar los signos hematológicos del déficit de Vitamina B12, precisando asociar ambos suplementos.

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS POR QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia es la causa mas frecuente de neuropatía periférica en el paciente oncológico. En muchos casos, la neuropatía periférica supone una toxicidad limitante de dosis. El tipo y grado de neuropatía depende de los agentes quimioterápicos y de los esquemas de tratamiento. El uso de



altas dosis de quimioterapia y los esquemas de densidad de dosis implican un riesgo más alto de neurotoxicidad. Los avances en la terapéutica del cáncer permiten mayores intervalos libres de enfermedad, lo que ha hecho incrementar la importancia de la calidad de vida, teniendo la neuropatía periférica un gran impacto negativo sobre esta. (Tabla 2)

Neuropatía periférica por sales de platino

- **Cisplatino:** Neuropatía primariamente sensitiva y relacionada generalmente con dosis acumuladas superiores a 400 mg/m², aunque hay una gran variabilidad individual. Los síntomas consisten en parestias, ataxia, pérdida de sensibilidad vibratoria y alteración en los reflejos tendinosos. La neuropatía puede persistir crónicamente pese a suspender el fármaco.
- **Oxaliplatino:** Consiste generalmente en neuropatía periférica. Hay dos tipos: aguda y crónica. La neuropatía aguda ocurre en más del 90% de los pacientes y puede comenzar durante la infusión o en

Tabla 2.

Neuropatías periféricas por quimioterapia

Fármacos	Tipo Neuropatía	Dosis limitantes por ciclo	Dosis acumuladas	Reversible
Estabilizadores de Microtubulos <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel • Docetaxel • Ixabepilona 	Sensitiva-motora Sensitiva-motora Sensitiva-motora	250 mg/m ²	1.000 mg/m ² 400 mg/m ²	Sí Sí Sí
Sales de Platino <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatino • Oxaliplatino 	Sensitiva Sensitiva	130 mg/m ² (aguda)	300-500 mg/m ² 540 mg/m ² (crónica)	Variable Sí
Alcaloides de la Vinca <ul style="list-style-type: none"> • Vincristina 	Sensitiva, Motora	5 mg	30- 50 mg	Sí, tardía
<ul style="list-style-type: none"> • Talidomida 	Sensitivo-motora	75-150 mg/día	20g	No

horas tras la finalización, es habitualmente autolimitada y *se exagera por la exposición al frío*. La neuropatía crónica es acumulativa y con dosis totales superiores a 540 mg/m². Aunque es una neuropatía sensitiva, su intensidad puede afectar a actividades de la vida diaria como el manejo fino de objetos o la escritura.

Neuropatías por fármacos estabilizadores de microtubulos

La Neuropatía periférica es un efecto secundario frecuente con el uso de esta familia de fármacos que incluye a taxanos y epotilonas. Se presenta neuropatía periférica grado 3 o 4 hasta en un 30% de los pacientes tratados con Taxanos. El mecanismo fisiopatológico de esta complicación no está completamente aclarado, pero generalmente se observa mejoría tras finalizar el tratamiento. La neuropatía más estudiada es la secundaria al uso de taxanos, generalmente de tipo sensitiva y más frecuente con el uso de Paclitaxel que con Docetaxel. Su incidencia está relacionada con: *la dosis por ciclo* (dosis de 175 mg/m² producen una alta tasa de neurotoxicidad en comparación de dosis menores, siendo 250 mg/m² Paclitaxel limitante de dosis en un 70% de pacientes); *el esquema de tratamiento* (mayor incidencia con esquemas semanales con respecto a trisemanales); *la duración de la infusión* (no hay diferencias entre la administración en 1 h. de Paclitaxel comparada con 3 h, encontrando resultados contradictorios sobre una menor incidencia con la administración en 24 h); *la dosis total acumulada* (más riesgo por encima de 1000 mg/m² de Paclitaxel); *la existencia de comorbilidades* como la diabetes; *edad avanzada* y *la administración concurrente de fármacos* como cisplatino.

Ixabepilona es una epotilona con efectos adversos muy similares a los de Paclitaxel, incluyendo la neuropatía periférica, (grado 3-4 en un 25% de los pacientes dependiendo del esquema de tratamiento administrado).

Neuropatía periférica por alcaloides de la vinca

La *Vincristina* presenta como toxicidad limitante de dosis la neuropatía periférica a diferencia del resto de Alcaloides de la Vinca (Vinblastina, Vindesina y Vinorelbina) cuyo factor limitante es la mielosupresión. La Vincristina causa una polineuropatía dolorosa, crónica, de recuperación tardía siendo su manifestación inicial más característica la aboli-



ción del reflejo aquileo. Dosis superiores a 5 mg provocan síntomas sensitivos en la mayoría de pacientes y síntomas motores con dosis acumuladas superiores a 30-50 mg.

Neuropatía periférica por talidomida

La neuropatía periférica es la principal complicación en el uso actual de la talidomida. Produce una neuropatía crónica sensitiva, siendo las parestesias especialmente en piernas y pies su principal manifestación. Es dosis dependiente y se ha observado después de dosis 75-150 mg/día, apareciendo precozmente (en 1-2 meses) con altas dosis y más tardía (8-12 meses) con bajas dosis. Es una neuropatía irreversible por lo que cuando aparezcan signos iniciales de neuropatía debe considerarse suspender su uso.

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS POR RADIACIÓN

La afectación de los plexos es el principal efecto adverso de la Radioterapia en el SNP. En muchos es difícil diferenciarlo de las plexopatías compresivas.

Plexopatía braquial por radiación

La plexopatía braquial es la complicación más frecuente de la radioterapia en el SNP. Se manifiesta con dolor unilateral o bilateral en el hombro y debilidad de los músculos deltoides y supraespinoso. Según su evolución en el tiempo hay dos tipos: la precoz, que aparece al poco tiempo de realizar el tratamiento (ej: durante la irradiación axilar y supraclavicular del Linfoma de Hodgkin), y la *tardía*. El debut habitual de los síntomas tardíos está entre año y medio y cuatro años tras la radioterapia. Se estima que en un 1% de mujeres tratadas por un cáncer de mama la clínica aparece en los seis primeros meses tras completar las sesiones. En estos casos el dolor puede no estar presente (hasta en un tercio), siendo más frecuentes las parestesias en la mano y el antebrazo. Algunas desarrollan incluso leve debilidad, que se suele recuperar, aunque puede tardar meses. No hay una relación clara entre el periodo de latencia y la dosis de radiación, excepto entre latencias más cortas y pacientes que reciben una segunda irradiación en zonas cercanas al plexo. Los tumores que con más frecuencia se relacionan son el cáncer de mama de pulmón y el linfoma.

Plexopatía lumbosacra por radiación

La plexopatía lumbosacra se asocia con tumores pélvicos (vejiga, útero, cervix), testiculares y linfomas que afectan a los nódulos paraaórticos. También existe una forma aguda, sobre todo en el caso de las lesiones pélvicas. La latencia en las formas tardías varía de 3 meses hasta 30 años, con un intervalo medio de 5 años, sin existir relación directa entre la dosis y la latencia de los síntomas. Clínicamente destaca la debilidad bilateral pero asimétrica de los músculos inervados por las raíces L5 a S1. Aparecen atrofias, fasciculaciones, hiporreflexia, dolor moderado en la mitad de los pacientes, y parestesias en un tercio. Cuando aparecen síntomas urinarios –infrecuentes– suelen atribuirse a la fibrosis vesical post radiación. No hay acuerdo sobre cual es el mecanismo por el que se produce el síndrome tardío. La única medida preventiva conocida eficaz es el control estricto de las dosis de radiación.

Diagnóstico diferencial de las plexopatías por radiación

El diagnóstico diferencial fundamental es la afectación del plexo por compresión tumoral directa tanto del tumor primario como por metástasis. Lo más útil para distinguir la plexopatía por irradiación de las plexopatías por compresión, es valorar las características del dolor, siendo el dolor por compresión más precoz e intenso y pudiendo preceder varios meses a la aparición de parestesias o de debilidad. Es imprescindible el estudio electrofisiológico (disminución en la amplitud de los potenciales sensitivos y la prolongación de las latencias de la onda F, los signos de bloqueo motor, y datos de denervación crónica). Se observa en el 50-70% de las plexopatías por radiación mioquimias (descargas de potenciales espontáneas y semirrítmicas). Esto permite distinguirla de la que sucede por infiltración metastásica. El TC y la RM son útiles para el diagnóstico diferencial. La RM puede detectar en el caso de la plexopatía por radiación hiperintensidades en el plexo en secuencias potenciadas en T2, algunas con captación de gadolinio. Hay pocos datos respecto a la efectividad del PET en esta situación.

Pronóstico de la plexopatía por radiación

Se conocen dos formas de evolución siendo la más frecuente, la progresión motora y sensitiva durante años hasta llegar a una incapacidad



severa. Otros, cesan en su progresión tras un tiempo variable de 1 a 3 años. La recuperación espontánea es inusual.

NEUROPATÍA DEL ENFERMO CRÍTICO

Se ha descrito sobre todo en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos a causa de sepsis. Se relaciona también con la duración de la estancia en la UCI, con niveles elevados de glucosa y con niveles disminuidos de albúmina. Se cree que la sepsis, pudiera producir determinadas citoquinas que provocan una respuesta inflamatoria sobre los nervios y una alteración en la microcirculación de los mismos. En la mitad de los pacientes se encuentran signos de típicos de polineuropatía, incluida la arreflexia. El paciente puede desarrollar una tetraparesia ó tetraplejía flácida, que puede afectar a los músculos faciales, aunque suele estar preservada la musculatura ocular. El estudio neurofisiológico confirma que se trata de una degeneración axonal, primariamente distal, tanto de fibras motoras como sensitivas, siendo necesaria su realización para distinguir entre un proceso neuropático y una miopatía. La prevención es posible con un tratamiento efectivo de la sepsis, y control de la glucemia. Los estudios con inmunoglobulinas ofrecen resultados dispares. El tratamiento ayuda a una recuperación en semanas si la afectación es moderada. Si es grave, puede tardar meses, e incluso no llegar a recuperarse.

NEUROPATÍAS INFECCIOSAS

El paciente oncológico es especialmente susceptible de padecer complicaciones infecciosas, que habitualmente no producen neuropatías en pacientes inmunocompetentes. La más frecuente es la infección por el Virus Herpes Zoster. El virus permanece acantonado en las neuronas de los ganglios sensitivos tras la primoinfección por varicela. La reactivación del virus se atribuye a una alteración de la inmunidad, lo que explica el aumento de incidencia en ancianos, pacientes con linfomas, tratamiento inmunosupresor ó sometidos a radioterapia. Clínicamente se caracteriza por dolor radicular con distribución a lo largo de un dermatoma, erupción cutánea vesiculosa en dicha zona, y menos a menudo, pérdida sensitiva y motora segmentaria. Otra afectación típica es la

de los nervios craneales, y una más rara es la mielitis (consistente en paraparesia e hipoestesia asimétricas y trastorno esfinteriano. El diagnóstico de confirmación se realiza mediante pruebas serológicas.

EVALUACIÓN Y PREVENCIÓN DE LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Ante la posibilidad de una neuropatía periférica en un paciente oncológico, debemos hacernos las siguientes preguntas.

Preguntas ante sospecha de Neuropatía

- 1º ¿Es el problema una neuropatía periférica?
- 2º ¿Qué tipo de neuropatía?
- 3º ¿Cual es su etiología?
- 4º ¿Qué manejo tiene?

PRIMERA CUESTIÓN

La primera pregunta se puede responder realizando una cuidadosa **historia clínica**, que recoja los síntomas del paciente, los signos de la exploración y los factores de riesgo para desarrollar neuropatía (tipo de quimioterapia administrada, uso de radioterapia, malnutrición, comorbilidades como diabetes, edad avanzada, neoplasias asociadas a síndromes paraneoplásicos, etc). La clínica de las neuropatías, enormemente variada, dependerá principalmente de la función de los nervios que se encuentren afectados (motora, sensitiva, autonómica), de la localización y de la distribución de los mismos. Presentamos un breve resumen que pueda facilitar el manejo del paciente en el que sospecha una afectación neuropática. Los principales síntomas y signos según el nervio afectado son:

Síntomas motores

- Debilidad muscular, amiotrofia
- Hipo-arreflexia, hipotonía muscular
- Otros: fasciculaciones, calambres...
- Recordar la escala que evalúa la actividad motora:



Escala de actividad motora

0. Ausencia de contracción.
1. Contracción del músculo.
2. Se mueve si se elimina gravedad.
3. Vence solamente gravedad.
4. Consigue movimientos contra resistencia.
5. Motilidad normal.

Síntomas sensitivos

- Hipoestesia, parestesias, disestesias, ataxia sensitiva.
- Recordar que la afectación de las fibras amielínicas pequeñas sensitivas produce pérdida de las sensaciones de pinchazo y temperatura y parestesias quemantes. La afectación de fibras sensitivas grandes produce pérdida de la sensibilidad posicional y vibratoria, ataxia sensitiva y parestesias.

Conceptos básicos de síntomas sensitivos

Alodinia. Dolor por estímulo no doloroso.

Hiperalgnesia. Respuesta dolorosa aumentada.

Hiperestesia. Sensibilidad aumentada.

Hipoalgnesia. Sensibilidad disminuida a estímulo normalmente doloroso.

Hipoestesia. Sensibilidad disminuida.

Disestesia. Sensibilidad desagradable, espontánea o evocada.

Parestesia. Sensación anormal espontánea o evocada, no desagradable.

Anestesia dolorosa. Dolor en zona anestesiada.

Neuralgia. Dolor en área inervada por uno o más nervios.

Síntomas autonómicos

- Hipotensión ortostática,
- Disfunción genitourinaria
- Disreactividad pupilar anhidrosis

- Hiposecreción salivar ó lacrimal
- Alteraciones gastrointestinales:
 - Diarrea, íleo paralítico, dilatación gástrica .
- Deformidades y trastornos tróficos:
 - Deformidades en manos y pies, cifoescoliosis, artropatías neuropáticas, trastornos tróficos de piel y uñas, ulceraciones tórpidas, mal perforante plantar, mutilaciones.

Según la clínica podemos establecer un grado de afectación. Las neuropatías se clasifican por grados en función de lo síntomas referidos por los pacientes y los resultados del examen clínico. El uso de los síntomas de los pacientes en las escalas introduce grandes variaciones entre pacientes y como el resultado de las exploraciones físicas depende también de la colaboración del paciente este método no es completamente objetivo. En la tabla siguiente se resumen las escalas de neuropatía más utilizadas. (Tabla 3)

Tabla 3. Escalas de neuropatías más utilizadas

ESCALA	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
NCI-CTC versión 3 MOTOR	Asintomático, debilidad solo en exploración	Debilidad, no interfiere en actividades vida diaria	Debilidad que interfiere en actividades vida diaria	Incapacidad, ejemplo parálisis
NCI-CTC versión 3 SENSITIVO	Asintomático, disminución de reflejos o parestesias que no interfieren con función	Alteración sensorial o parestesias que no interfieren actividades vida diaria	Alteración sensorial o parestesias que interfieren actividades vida diaria	Incapacidad
WHO	Parestesias y/o alteración reflejos	Parestesias graves y/o debilidad moderada	Parestesias intolerables y/o pérdida motora grave	Parálisis
ECOG	Reflejos disminuidos Parestesias leves Estreñimiento leve	Reflejos ausentes Parestesias graves Debilidad moderada	Pérdida sensorial incapacitante, dolor neuropático disfunción vesical	Disfunción respiratoria 2º a debilidad, parálisis que precisa de silla de ruedas



A continuación se puede realizar el **estudio neuromuscular**, que se considera un elemento más de la exploración neurológica. Su utilidad reside en que establece el diagnóstico de certeza de neuropatía periférica y determina el tipo de neuropatía, su distribución, y si el daño afecta a los axones, a la mielina, ó a ambos. Los parámetros que se registran en la neurografía son: 1) amplitud de los potenciales, 2) latencias, 3) velocidad de conducción motora ó sensitiva. Permiten determinar si hay una lesión del nervio periférico difusa (polineuropatía, multineuropatía), ó localizada (mononeuropatía), y si la afectación es desmielinizante ó axonal. En la miografía se evalúan la duración, morfología y amplitud de las unidades motoras. Sirve para valorar debilidad de origen miopático ó bien neurógeno.

Con estos datos podemos responder a la **SEGUNDA CUESTIÓN**, teniendo en cuenta las principales características clínicas del proceso:

1. **Tipificación:** Motora, sensitiva, autonómica, mixta.
2. **Tiempo:** Agudo (<4 sem.), subagudo (4-8 sem.) crónico (>8 sem.).
3. **Localización:** Proximal, distal, pares craneales.
4. **Simetría:** Localizada, generalizada, simétrica, asimétrica.
5. **Dolor:** Dolor ó trastornos propioceptivos.
6. **Grado** (escala NCI-CTC ,WHO, ECOG)
7. **Desencadenantes-acompañantes:** Infecciones, tóxicos, medicamentos...

Muchas veces en este momento, ya se ha podido responder a la **TERCERA CUESTIÓN**. Si no es así, se necesitarán pruebas complementarias:

- La biopsia de músculo y nervio: puede ser útil en el caso de neuropatías autoinmunes, por vasculitis, sarcoide ó amiloide.
- Los análisis de sangre y LCR pueden ayudar en las de causa inflamatoria, paraneoplásica, infecciosa, endocrino-metabólica, tóxica, nutricional y hereditaria.
- Estudios neuroradiológicos: útiles en radiculopatías y en plexopatías.
- Recordando siempre que la principal causa de neuropatía periférica en el paciente oncológico es el tratamiento de quimioterapia.

Conocida la etiología, el tratamiento debe ir dirigido, cuando sea posible, a tratar la causa desencadenante, respondiendo a la **CUARTA CUESTIÓN**.

PREVENCIÓN

Aunque en cada apartado se ha mencionado la prevención adecuada de cada causa de neuropatía periférica, recordemos por su importancia en la práctica clínica habitual, la necesidad de un estrecho control del paciente en tratamiento quimioterápico con fármacos neurotóxicos. Debemos preguntar al paciente por la aparición o el agravamiento de síntomas de neuropatía, realizando una valoración de la función motora, sensitiva y autonómica antes y después de cada tratamiento. Hay que ser especialmente cuidadosos en enfermos con factores de riesgo de desarrollar neuropatías como ancianos, diabéticos o pacientes malnutridos. Así mismo los pacientes deben estar informados acerca de las manifestaciones clínicas de la neuropatía periférica y la maneras de evitarla (ej. evitar exposición al frío), sus posibles consecuencias en las actividades de la vida diaria y posible irreversibilidad.

Muchos fármacos han sido usados como profilaxis de la neuropatía inducida por quimioterapia. Varios medicamentos que demostraron eficacia en estudios *in vitro* o en modelos animales no lo hicieron en ensayos con pacientes. Esta lista incluye al ácido glutámico (probado en la neuropatía inducida por vincristina), Org-2766 (probado en neuropatía inducida por vincristina y cisplatino), amifostina (probado en la neuropatía inducida por paclitaxel y cisplatino) y glutathione (probado en la neuropatía por cisplatino). En un estudio reciente fase II, un efecto protector estadísticamente significativo ha sido observado con amifostina en pacientes con cáncer de ovárico tratadas con paclitaxel y carboplatino, aunque los autores del estudio no recomienden su uso en la práctica clínica habitual por el momento. Al menos hay dos moléculas con resultados prometedores que precisan más investigación, Vitamina E resultados positivos en un pequeño estudio en pacientes tratadas con cisplatino y paclitaxel, y BNP-7787 un agente que se transforma en Mesna en varios tejidos, sin interferir la actividad de las sales de plati-



no, que ha demostrado en un ensayo fase I reducir significativamente la incidencia de neuropatía grado II secundaria a paclitaxel y esta siendo actualmente evaluado en un ensayo fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico.

Cuando ya se ha desencadenado la neuropatía, el principal tratamiento es el sintomático, en especial del dolor, cuyas recomendaciones se detallan en otro capítulo de este texto. No hay que olvidar el tratamiento rehabilitador, imprescindible en los pacientes con síntomas motores, cirugías en caso de neuropatías compresivas, y otros tratamientos sintomáticos, como ciertas medidas de soporte en caso de neuropatías autonómicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principios de Neurología, 6ª edición. 1ª edición en español. México. McGraw-Hill Interamericana, 1999
2. Weiss RB. Miscellaneous Toxicities. En DeVita VT Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005; 2602-15
3. López Martín A, Paz-Ares Rodríguez L. Manejo de la toxicidad neurológica. En Camps Herrero C, Carulla Torrent J, Casas Fernández de Tejerina A, González Barón M, Sanz-Ortiz J, Valentín V eds. Manual SEOM de Cuidados Continuos. 2004; 223-38
4. Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 598-603
5. Johansson S, Svensson H, Denekamp J. Timescale of evolution of late radiation injury after postoperative radiotherapy of breast cancer patients. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 48: 745-50
6. Agar M, Broadbent A, Chye R. The management of malignant psoas syndrome: case report and literature review. *J Pain Symptom manage.* 2004; 3: 282-93
7. Baehring JM, Damek D, Martin EC, Betensky RA, Hochberg FH. Neurolymphomatosis. *Neuro-Oncology* 2003; 5:104-15
8. Ocean AJ, Vahdat LT. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: pathogenesis and emerging therapies. *Support Care Cancer* 2004; 12: 619-25
9. Cersosimo RJ. Oxaliplatin-associated neuropathy: a review. *Ann Pharmacother.* 2005; 1: 128-35
10. Lee JL, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule stabilizing agents. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1633-42

11. Apfel SC, Zochodne DW. Thalidomide neuropathy. Too much or too long. *Neurology* 2004; 62: 2158-9
12. Hildebrand J. Neurological complications of cancer chemotherapy. *Curr. Opinion in Oncology* 2006; 18: 321-4
13. Hipert F, Stähle A, Tomé O et al. Neuroprotection with amifostine in the first line treatment of advanced ovarian cancer with carboplatino/paclitaxel-based chemotherapy: a double-blind, placebo controlled, randomized phase II study from the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Ovarian Cancer Study Group. *Support Care Cancer* 2005; 13: 797-805