

## Tratamiento

En las vasculitis necrosantes sistémicas debe suprimirse rápidamente la actividad de la enfermedad a fin de limitar la afectación orgánica y la lesión nerviosa. Estos pacientes deben ser tratados con una combinación de prednisona y un agente citostático (en general ciclofosfamida). El tratamiento se inicia con prednisona administrada a diario (1 mg/kg/día) junto con ciclofosfamida oral a dosis de 2 mg/kg de peso/día, o ciclofosfamida intravenosa a 0,5 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal por mes, ajustándose hasta llegar a la dosis de 1 g/m<sup>2</sup> según el recuento leucocitario del paciente. Todos los pacientes, excepto los que tengan un curso fulminante, deben iniciar la ciclofosfamida a dosis bajas y después aumentar hasta alcanzar la dosis completa en 3-6 semanas; el objetivo es disminuir el recuento de linfocitos totales a menos de 750/jl. En los casos fulminantes, deben administrarse corticosteroides en forma de metilprednisolona intravenosa (500-1.000 mg) de forma diaria durante 3-5 días seguida de prednisona oral.

La ciclofosfamida se asocia con una importante toxicidad que incluye la supresión de médula ósea, infecciones que ponen en riesgo la vida, cistitis hemorrágica, infertilidad, enfermedades mieloproliferativas y cáncer de vejiga. El recuento completo de células sanguíneas debe ser monitorizado con frecuencia desde el comienzo del tratamiento. La dosis de ciclofosfamida debe ajustarse para disminuir el recuento de linfocitos totales a 750/jl, manteniendo al mismo tiempo un recuento leucocitario por encima de 3.000 células/jl y un recuento total de neutrófilos superior a 1.500 células/jl. La administración generosa de líquidos y una micción frecuente pueden disminuir el riesgo de que se presente una cistitis hemorrágica. Debe vigilarse la presencia de hematuria microscópica con análisis de orina.

Una vez que se logra la remisión clínica, la prednisona puede disminuirse en un período de 4-6 semanas a una dosis de 1 mg/kg en días alternos. Los pacientes deben mantener ambos fármacos hasta que se produzca una mejoría significativa, y a partir de este momento la prednisona se disminuye de forma gradual. La ciclofosfamida debe mantenerse un año después de la desaparición de todos los indicios de actividad de la enfermedad. En pacientes con vasculitis sin riesgo para la vida la prednisona asociada con metotrexato (20-25 mg/semana) demostró ser efectiva. El metotrexato también puede ser útil como fármaco de mantenimiento de la remisión. La terapia inmunosupresora combinada da como resultado un porcentaje de remisión del 80-90% en la granulomatosis de Wegener y en las vasculitis necrosantes sistémicas. La terapia física y la terapia ocupacional están indicadas para optimizar las actividades de la vida diaria. Una mejoría significativa se logra en el 60% de los pacientes a los 6 meses y en el 86% de los pacientes al año. El tratamiento a largo plazo puede complicarse por secuelas crónicas de algún órgano que resultó afectado, por brotes de la enfermedad y por los efectos adversos de la medicación. Con frecuencia los pacientes con neuropatía vasculítica no sistémica presentan una respuesta adecuada a dosis altas de prednisona. Sigue sin conocerse el papel de fármacos como micofenolato de mofetilo, leflunomida o azatioprina en el tratamiento de la vasculitis. De forma similar, no se han demostrado los efectos beneficiosos de IgIV o rituximab en ensayos aleatorizados controlados. Sigue la controversia sobre el papel de la plasmáferesis en el tratamiento de la vasculitis grave, pero puede aportar un beneficio añadido en pacientes con una enfermedad potencialmente mortal (Alien y Bressler, 1997).

## Artritis reumatoide

La neuropatía periférica se produce en el 1-10% de los pacientes con artritis reumatoide. Se han descrito al menos cuatro tipos diferentes de neuropatía periférica asociada con la artritis reumatoide: 1) neuropatías compresivas, en general halladas en etapas tempranas de la enfermedad y ocasionadas por inflamación periarticular y fibrosis; 2) polineuropatía sensitiva, simétrica y distal, relacionada con una vasculopatía oclusiva; 3) mononeuropatía o mononeuropatías múltiples, y 4) polineuropatía sensitivomotora grave y fulminante, las dos últimas están causadas por vasculitis reumatoide.

Las neuropatías por compresión en la artritis reumatoide se producen como resultado de una deformidad articular o, en raras ocasiones, por nódulos reumatoideos. El tratamiento incluye aplicación de entablillados, inyecciones locales de corticosteroides o descompresión quirúrgica.

La polineuropatía simétrica de predominio sensitivo causa disestesias, parestesias y pérdida de la sensación en parches, con distribución «en guante y calcetín». Esta polineuropatía no se asocia con una mayor actividad de la artritis reumatoide, y la mayoría de los pacientes se recuperan parcial o completamente. La patogenia no se conoce por completo. Se ha indicado como mecanismo posible la isquemia ocasionada por vasculopatía oclusiva o por vasculitis de bajo grado. Debido a que el pronóstico generalmente es bueno, no se recomienda realizar un tratamiento específico.

La vasculitis sistémica se desarrolla en el marco de una artritis reumatoide crónica grave, caracterizada por deformidades articulares importantes, nódulos reumatoideos y lesiones cutáneas por vasculitis como úlceras digitales, púrpura o *livedo reticularis*. La vasculitis reumatoide es la segunda causa de neuropatía vasculítica más frecuentemente identificada, debido a que la artritis reumatoide es una alteración frecuente que afecta al 2-5% de la población general. Como resultado de la extensión de la vasculitis pueden desarrollar mononeuropatía aguda, mononeuropatía múltiple o polineuropatía sensitivomotora distal simétrica. A diferencia de otras enfermedades del tejido conectivo, es poco frecuente la afectación de los nervios craneales.

Siempre están elevados el volumen de sedimentación globular y los títulos de factor reumatoide. Las concentraciones del complemento C4 suelen estar bajas. En las biopsias del músculo o del nervio cutáneo se observa vasculitis necrosante. El desarrollo de vasculitis sistémica le otorga a la artritis reumatoide un mal pronóstico, con una supervivencia comunicada del 60% a los 5 años (Puéchal et al, 1995). El tratamiento debe iniciarse mediante la administración de dosis elevadas de prednisona y ciclofosfamida oral. Una intervención agresiva temprana puede detener la progresión de la neuropatía.

## Lupus eritematoso sistémico

En el lupus eritematoso sistémico las manifestaciones del SNC son más prevalentes que las del SNP. Las neuropatías periféricas se desarrollan en el 6-21% de los pacientes, obteniendo la mayor frecuencia cuando se utilizan pruebas sensitivas cuantitativas combinadas con extensos estudios de conducción nerviosa. La enfermedad más frecuente es la polineuropatía axonal subaguda simétrica o crónica con síntomas sobre todo sensitivos. En ocasiones se han descrito, asociadas con el lupus eritematoso sistémico, mononeuropatías de los miembros o de los nervios craneales, plexopatías braquiales o SGB o CIDP. Las causas de estas asociaciones se desconocen, pero se han propuesto mecanismos patogénicos como autoanticuerpos específicos contra antígenos de nervios periféricos o vasculitis mediada inmunológicamente.

En las muestras de biopsia de nervio safeno externo se ha demostrado la presencia de infiltración perivascular por células inflamatorias alrededor de los vasos epineurales, aunque sólo de forma ocasional se observa la existencia de una vasculitis definitiva. El depósito de complejos inmunitarios que lleva a una vasculitis es probablemente la causa de la lesión nerviosa.

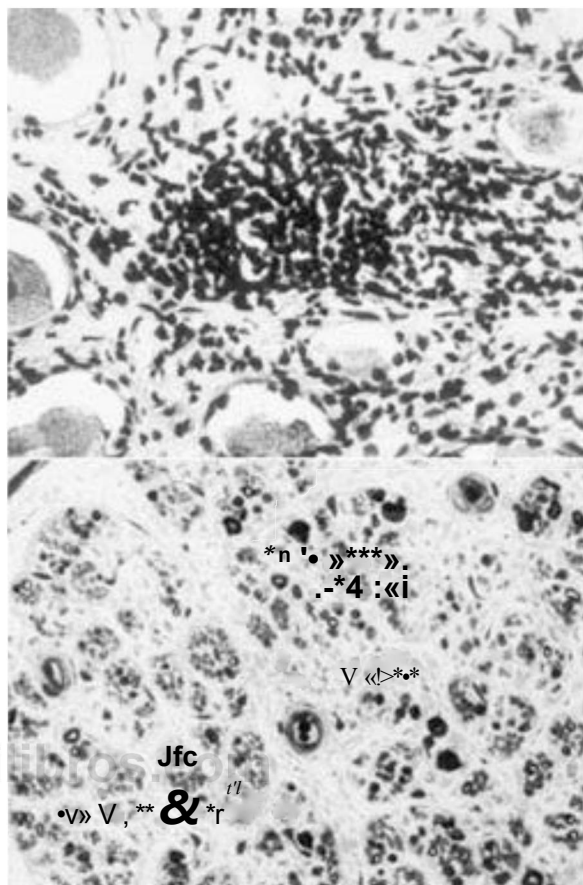
Si la polineuropatía asociada con el lupus eritematoso sistémico ocasiona una incapacidad significativa, debería considerarse la administración de un tratamiento inmunosupresor. En pacientes con vasculitis comprobada, el tratamiento con plasmáferesis, prednisona y ciclofosfamida ha dado como resultado una mejoría.

### Esclerosis sistémica

La esclerosis sistémica (esclerodermia) es una enfermedad del tejido conectivo caracterizada por un excesivo depósito de colágeno que afecta a la piel, tracto gastrointestinal, pulmones, corazón y riñones. Las complicaciones neurológicas son poco frecuentes, y básicamente son miopatías. La afectación de los nervios periféricos que resulta inexplicable por la afectación gastrointestinal o renal es rara. Se han comunicado neuropatías sensitivomotoras periféricas, neuropatía del trigémino aislada y mononeuropatía relacionada con síndromes del túnel carpiano y cubital. La mononeuropatía múltiple se observa con mayor frecuencia en el síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteraciones de la movilidad del esófago, esclerodactilia y /elangiectasias) que en sujetos controles. En la muestra de biopsia de nervio safeno externo de los pacientes con CREST con mononeuropatías múltiples se observan vasculitis franca, inflamación perivascular y pérdida multifocal de fibras (Dyck et al, 1997).

### Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren es una alteración autoinmunitaria de las glándulas exocrinas que se caracteriza por una disminución de la secreción de las glándulas lagrimales y salivales que da como resultado ojos y boca secos (complejo sicca). El complejo sicca se relaciona con infiltración y destrucción por células plasmáticas y linfocitos de las glándulas salivales y lagrimales. El síndrome de Sjögren puede aparecer como una alteración primaria o ser secundario y asociarse con otras alteraciones del tejido conectivo. Se han propuesto algunos criterios diagnósticos para el síndrome de Sjögren (Fox et al, 1999). La afectación de los nervios periféricos se produce en el 10-32% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario, con una importante predilección por las mujeres (9 a 1). Los síntomas neuropáticos suelen preceder y eclipsar a los síntomas sicca, y pueden ser el principal síntoma referido en el momento de la presentación (Grant et al, 1997). La forma más común de presentación clínica es una neuropatía sensitiva simétrica distal con un déficit mixto de fibras gruesas y finas. Los patrones menos frecuentes de afectación nerviosa son neuropatía sensitivomotora, neuropatía de fibras pequeñas (Chai et al, 2005; Goransson et al, 2006; Lopate et al, 2006), polirradiculoneuropatía, mononeuropatía múltiple, ganglionopatía dolorosa de las raíces dorsales y neuropatía sensitiva del trigémino. Un subgrupo distinto de pacientes con neuronopatía atáxica sensitiva presenta pérdida de la cinestesia y propiocepción secundaria a una poliganglionopatía sensitiva inflamatoria (Fig. 80.34). También puede producirse una neuropatía autónoma. Puede asociarse con disfunción parasimpática cardíaca, reducción variable de la producción de sudor, estreñimiento y pupila tónica (de Adié) unilateral o



**FIGURA 80.34** Ganglio de la raíz dorsal torácica y biopsia del nervio safeno de un paciente con síndrome de Sjögren y poliganglionopatía sensitiva inflamatoria no maligna. En el panel superior se observa un importante infiltrado celular mononuclear, adyacente al cuerpo celular neuronal. (Hematoxilina y eosina, X25.) En el panel inferior se expone el nervio safeno del mismo paciente con una importante disminución en la densidad de la fibra y anomalías en la distribución y el tamaño de las fibras mielinicas. (Parafenilenediamina, sección semifina epoxi, X25.) (Reproducida con permiso de: Smith, B. E. 1992, «Inflammatory sensory polyganglionopathies», *Neural Clin*, vol. 10, págs. 735-759.)

bilateral. También pueden verse anomalías de la pupila en pacientes con síndrome seco en quienes aún no se ha hecho un diagnóstico definitivo de síndrome de Sjögren. Se han demostrado autoanticuerpos frente a los receptores muscarínicos M3 de la acetilcolina en pacientes con síndrome de Sjögren (Naito et al, 2005).

Entre las alteraciones detectadas en las pruebas de laboratorio se incluyen el aumento del volumen de sedimentación globular, factor reumatoide positivo e hipergammaglobulinemia. Los anticuerpos no extraíbles del núcleo (especialmente SS-A), que se consideran la prueba serológica más específica para el síndrome de Sjögren, son menos comunes en pacientes con neuropatía. El diagnóstico depende de la búsqueda de los síntomas de sequedad y pruebas oftalmológicas para

la detección de queratoconjuntivitis sicca (p. ej., tinción de la córnea con rosa de Bengala o un test de Schirmer con humedecimiento de una tira de papel < 5 mm a los 5 minutos). Cuando se detecta un resultado anormal de estas pruebas, una biopsia mínima de las glándulas salivales del labio inferior en la que se observe un infiltrado linfocítico crónico puede ser útil para la confirmación. La reducción o la ausencia de SNAP y estudios de conducción nerviosa normales o algo alterados son hallazgos habituales. Pueden detectarse lesiones de alta intensidad en las columnas posteriores de la médula espinal en los cortes-T2 en una RM en pacientes con ganglionopatía sensitiva (Mori et al, 2001). En la biopsia de nervio safeno con frecuencia se observan infiltrados linfocíticos perivasculares (células T), junto con una disminución difusa en las fibras mielínicas. Los pacientes con mononeuropatía múltiple pocas veces presentan vasculitis en la biopsia.

El papel del tratamiento inmunosupresor es incierto. Las recomendaciones de tratamiento se basan en series de pequeño tamaño, no controladas y retrospectivas o en informes de casos individuales. En la mayoría de éstas se describe alguna mejoría con el empleo de corticosteroides, ya sea solos o en combinación con inmunosupresores, anticuerpos neutralizantes del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  o inmunoglobulinas intravenosas.

### Neuropatía sensitiva del trigémino en trastornos del tejido conjuntivo

La neuropatía sensitiva del trigémino lentamente progresiva se caracteriza por sensación de adormecimiento facial unilateral progresivo o bilateral. Se ha descrito asociada con diversas enfermedades del tejido conectivo como esclerodermia, enfermedad mixta o indiferenciada del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y dermatomiositis. La pérdida sensitiva comienza en el área perioral y mejillas y, con frecuencia, se asocia con parestias dolorosas. La afectación bilateral frecuente (70%), la falta de afectación de los músculos de la masticación y los estudios de neuroimagen normales ayudan a distinguir esta condición de otras causas de adormecimiento facial. Puede haber una ulceración neuropática desfigurante de la nariz. El reflejo de parpadeo del trigémino confirma que se trata de la lesión aferente que se detecta por una respuesta retardada o ausente ipsilateral R1 y bilateral R2 en el 50% de los pacientes, lo que confirma la presencia de un defecto del nervio trigémino aferente. La causa precisa de esta ganglionopatía sensitiva craneal presumiblemente mediada inmunológicamente continúa sin esclarecerse. El tratamiento con inmunosupresores no se recomienda en la neuropatía sensitiva del trigémino aislada.

Otras causas de neuropatía del trigémino son las reacciones tóxicas agudas al tricloroetileno y el síndrome de «anestesia del mentón» asociado con un carcinoma o con leucemia (v. Capítulo 74).

### Sarcoidosis

Es difícil definir la sarcoidosis por su causa desconocida y las manifestaciones clínicas proteicas. Es un trastorno granulomatoso multisistémico que suele afectar a adultos jóvenes y de mediana edad, y que se produce en el pulmón, ganglios linfáticos, piel y ojos. La afectación neurológica (neurosarcoidosis) aparece en aproximadamente el 5% de los pacientes, y en el 6-18% de las manifestaciones neurológicas son causadas por diferentes formas de neuropatía periférica. Las neuropatías craneales, en particular la parálisis del nervio facial, son las manifestaciones neurológicas más habituales (73%). La afectación del SNP

incluye mononeuropatías múltiples, parálisis bilateral del nervio frénico, mononeuropatías sensitivas troncales, polirradiculopatías agudas similares a un SGB, síndrome de la cola de caballo y neuropatía sensitivomotora simétrica crónica (Bums et al, 2006). Esta última puede producir una debilidad grave de los músculos extensor de la muñeca y dorsiflexor del pie asociada con pérdida sensitiva distal en las piernas. A veces, puede predominar una neuropatía dolorosa de fibras pequeñas. Las manifestaciones neurológicas pueden ser los síntomas de presentación en más del 50% de los casos, o pueden desarrollarse cuando aún existe poca evidencia de sarcoidosis sistémica.

Los estudios de electrodiagnóstico demuestran la presencia de una degeneración axonal. Los granulomas sarcoides pueden verse en las muestras de biopsia de músculo y de nervio safeno. La lesión nerviosa se ha atribuido al mismo granuloma o a una angieítis de los *vasa nervorum* que ocasionan una degeneración axonal (Said et al, 2002). El LCR de tipo inflamatorio (pleocitosis, aumento de las concentraciones normales de proteínas, incremento del índice de IgG y, en ocasiones, hipoglucoorraquia) implican una afectación granulomatosa de las leptomeninges. La gammagrafía pulmonar con galio positiva puede ser útil para la detección de una afectación sistémica. Un aumento sérico de las concentraciones de la enzima conversiva de la angiotensina indica la presencia de una sarcoidosis sistémica activa. Debido a que todas estas pruebas son inespecíficas, puede ser necesario realizar una biopsia de ganglio linfático, músculo, conjuntiva o lavado broncoalveolar con las que obtener muestras de tejido para la confirmación histológica.

La respuesta al tratamiento corticoesteroide en la neuropatía sarcoides suele ser buena. En pacientes refractarios a los corticosteroides pueden emplearse ciclosporina, ciclofosfamida o azatioprina como tratamiento adyuvante (Agbogu et al, 1995). Sin embargo, el beneficio de estos fármacos aún no es concluyente. El interés se ha centrado recientemente en los bloqueadores del TNF- $\alpha$ , como infliximab, con los que se ha detectado una respuesta beneficiosa moderada si se emplean en la enfermedad refractaria (Doty et al, 2005).

### Neuropatía alcohólica y deficiencias nutricionales

#### Neuropatía alcohólica (v. también Capítulo 61)

La neuropatía alcohólica es una de las neuropatías periféricas observadas con mayor frecuencia en la práctica clínica. Según los criterios diagnósticos utilizados, la frecuencia varía entre el 12,5 y el 48,6% en el alcoholismo crónico. Las formas de alcoholismo encubierto pueden detectarse sólo a través de una detallada anamnesis indirecta con los familiares focalizada en ese problema. Se ha establecido de manera clara una estrecha asociación entre la neuropatía alcohólica y la deficiencia nutricional. El cuadro neuropático del alcoholismo crónico es básicamente indistinguible de la deficiencia de tiamina.

#### Manifestaciones clínicas

Los síntomas de neuropatía alcohólica comienzan de forma insidiosa y progresan lentamente. La debilidad muscular al inicio es de tipo distal y se extiende de manera progresiva a los músculos más proximales. Son muy comunes la dificultad en la marcha, la debilidad y los calambres musculares. La pérdida sensitiva y las parestias urentes también son frecuentes. La hiperpatía y las disestesias pueden ser un gran problema para algunos pacientes. Las piernas se ven afectadas en mayor medida que los miembros superiores. Son características la

atrofia de la musculatura distal, la pérdida de los reflejos tendinosos y la pérdida de todas las formas de sensibilidad con distribución «en guante y calcetín». En casos avanzados, la ataxia sensitiva causada por la pérdida del sentido de posición articular puede asociarse con una ataxia cerebelosa de causa alcohólica. Puede existir una disfunción autónoma por afectación del nervio vago o simpático y asociarse con tasas de mortalidad más altas.

En los estudios de electrodiagnóstico se observa una polineuropatía sensitivomotora predominantemente axonal. Las VCN están sólo algo disminuidas. El descenso o la ausencia de la amplitud de los SNAP son habituales. En el EMG se ve una denervación activa con reinervación crónica en los músculos distales. La biopsia de nervio safeno externo demuestra la pérdida de las fibras nerviosas de todos los tamaños. Después de un consumo excesivo de alcohol es habitual observar una degeneración axonal aguda, mientras que en los pacientes con alcoholismo crónico son más frecuentes los cambios de regeneración axonal.

### **Etiología**

La causa más importante de la polineuropatía en los pacientes alcohólicos es la deficiencia de tiamina y de otras vitaminas del grupo B, causada por una ingestión inadecuada o una alteración en la absorción y asociada con una mayor demanda de tiamina necesaria para catalizar el metabolismo del alcohol. Es probable que, en al menos un subgrupo de pacientes, la neuropatía se deba al efecto tóxico directo del alcohol (Koike y Sobue, 2006).

### **Tratamiento**

El tratamiento principal es la abstinencia de alcohol, asociada con una dieta nutricional equilibrada y una orientación sanitaria adecuada. En un estudio se observó un buen pronóstico de la neuropatía de leve a moderada después de 3-5 años de abstinencia. Los pacientes deben recibir suplementos de tiamina y de otras vitaminas del grupo B. En pacientes con síntomas gastrointestinales significativos puede ser necesario administrar las vitaminas por vía parenteral. La mejoría de la polineuropatía puede ser muy lenta, debido a que para ello se requiere la regeneración axonal. Para el tratamiento de la neuropatía alcohólica dolorosa recomendamos la lectura del apartado «Tratamiento del dolor neuropático».

## **Deficiencia de niacina (neuropatía pelagra)**

La niacina (ácido nicotínico, vitamina B<sub>3</sub>), un producto final del metabolismo del triptófano, se incorpora en las coenzimas del dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD) y NADPH y sus formas reducidas. Estas coenzimas tienen papeles importantes en el metabolismo de los hidratos de carbono.

La deficiencia dietética de niacina es rara en los países desarrollados, pero se observa en poblaciones que dependen del maíz como fuente principal de hidratos de carbono porque el maíz contiene poca niacina o triptófano. La deficiencia de niacina causa pelagra, que afecta a tubo digestivo, piel y sistema nervioso, dando lugar a la tríada de dermatitis, diarrea y demencia (3D). El 40-56% de los pacientes con pelagra desarrollan una polineuropatía sensitivomotora distal que, si están ausentes las alteraciones de la piel y la diarrea, es indistinguible desde el punto de vista clínico de la neuropatía por deficiencia de tiamina. La forma de pelagra no endémica ocurre pocas veces en pacientes con alcoholismo o malabsorción. La conversión excesiva de triptófano en serotonina en el síndrome carcinoide también produce una deficiencia de niacina y pelagra. La deficiencia de vitamina

B<sub>6</sub> y las dietas ricas en aminoácidos neutrales que interfieren en el metabolismo del triptófano también pueden causar una deficiencia de niacina. En la enfermedad de Hartnup, en la que se encuentra alterado el transporte del triptófano y las necesidades dietéticas de niacina están aumentadas, también puede desarrollarse una enfermedad similar a la pelagra. El ácido nicotínico oral (50-250 mg/día) es suficiente para tratar a la mayoría de pacientes sintomáticos. Sin embargo, la respuesta al tratamiento puede ser incompleta.

## **Deficiencia de piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>)**

La vitamina B<sub>6</sub> es necesaria para las funciones y el crecimiento celular. Niacina, folato y carnitina necesitan vitamina B<sub>6</sub> para su metabolismo. Los humanos y otros mamíferos no pueden sintetizar vitamina B<sub>6</sub>, por lo que la necesitan de fuentes exógenas. La dieta regular de la mayoría de los adultos cubre de forma adecuada los requerimientos diarios de 1,5-2,0 mg de vitamina B<sub>6</sub>. Sin embargo, puede producirse una deficiencia aislada de piridoxina durante el tratamiento con isoniazida (INH), hidralazina o, raramente, penicilamina. Estos fármacos poseen una estructura similar a la de la vitamina B<sub>6</sub> y por ello interfieren con la actividad de la coenzima piridoxina. Las embarazadas, las mujeres en período de lactación y los ancianos presentan un mayor riesgo de desarrollar una deficiencia de vitamina B<sub>6</sub>. También puede producirse en el alcoholismo crónico, la celiaquía y la insuficiencia renal con diálisis. La deficiencia de vitamina B<sub>6</sub> puede detectarse por análisis directo. La neuropatía periférica por deficiencia de vitamina B<sub>6</sub> se caracteriza por déficit motor y sensitivo distal de comienzo insidioso. Hasta un 50% de los inactivadores lentos de INH pueden desarrollar una neuropatía que causa degeneración axonal de fibras mielínicas y amielínicas. Cuando se utiliza INH, se recomienda administrar un suplemento de piridoxina (100 mg/día). Paradójicamente, las dosis altas de piridoxina (≥ 500 mg/día) pueden causar una polineuropatía de tipo predominantemente sensitivo (v. «Neuropatías tóxicas» posteriormente).

## **Polineuropatía por deficiencia de folato**

El folato actúa como coenzima o cosustrato e interviene en el metabolismo de los ácidos nucleicos y de los aminoácidos. La deficiencia pocas veces se produce en el estado puro y suele asociarse con otras deficiencias. Se observa una deficiencia de folato en el alcoholismo (especialmente en el consumo de licores), enfermedades del intestino delgado, síndrome de «asa ciega», gastrectomía parcial, gastritis atrófica, tratamiento con antiácidos y neutralización de ácido gástrico. En la anemia hemolítica, en embarazadas y en mujeres en período de lactación las necesidades de folato también están aumentadas. Fármacos como el metotrexato, que inhiben la dihidrofolato reductasa, actúan como antagonistas del folato. La deficiencia de éste puede causar una polineuropatía sensitiva axonal, caracterizada clínicamente por pérdida de la posición articular y de la sensibilidad vibratoria y ausencia de reflejos tendinosos. Además, hay evidencia de afectación de la médula espinal, que se presenta con espasticidad de las piernas y respuesta extensora plantar. La neuropatía de la deficiencia de folato es, en general, similar a la de la deficiencia de cobalamina, pero en un grado más leve. En casos graves, pueden predominar los síntomas encefalopáticos. La anemia macrocítica es un hallazgo clave tanto para la deficiencia de folato como de vitamina B<sub>12</sub>. Siempre debe excluirse la coexistencia de una deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> ya que en estos casos el tratamiento con folatos sin el reemplazo simultáneo de cobalamina puede exacerbar las manifes-

taciones neurológicas. Se han comunicado casos de pacientes con enfermedad neurológica indistinguible de la degeneración combinada subaguda que respondieron rápidamente al tratamiento con folato. Los pacientes con una deficiencia de folato clínicamente significativa también pueden tener concentraciones plasmáticas elevadas de homocisteína.

### **Polineuropatía por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>: degeneración combinada subaguda**

La cobalamina (vitamina B<sub>12</sub>) y el folato son vitaminas esenciales, necesarias para una síntesis efectiva de ADN. La síntesis alterada de éste podría interferir en el crecimiento de los oligodendrocitos y la formación de la mielina. Los productos animales (carne, aves de corral, pescado y productos lácteos) son la principal fuente dietética de cobalamina. En la dieta occidental habitual existe un exceso de vitamina (requerimiento diario, 3-9 µg), que se almacena en el hígado. El aporte excesivo de vitamina B<sub>12</sub> no se ha asociado con efectos adversos. El medio ácido del estómago libera la cobalamina de las proteínas de la dieta. La cobalamina libre se liga al principio a glucoproteínas gástricas conocidas como ligandos-R, que son secretadas por las glándulas salivales y la mucosa gástrica. En el duodeno el complejo cobalamina-ligando R es degradado por enzimas pancreáticas y libera cobalamina, que se une entonces ávidamente al factor intrínseco, glucoproteína de 60 kD, producida por las células parietales gástricas. El complejo vitamina B<sub>12</sub>-factor intrínseco se absorbe por medio de la unión a receptores del factor intrínseco en el íleon terminal. Una pequeña porción de la cobalamina ingerida también se absorbe por difusión pasiva.

La deficiencia de cobalamina es común en los ancianos y produce, sobre todo, anemia perniciosa. Se debe a una falta de factor intrínseco por destrucción autoinmunitaria progresiva de células parietales en la mucosa gástrica. La malabsorción adquirida de vitamina B<sub>12</sub> puede producirse después de una resección gástrica y del íleon terminal, así como en una amplia variedad de trastornos gastrointestinales. Sin embargo, dadas las grandes reservas de cobalamina en el cuerpo, pueden transcurrir varios años antes de que se desarrollen los síntomas de la deficiencia después de estas intervenciones. Entre las causas infrecuentes se incluyen la insuficiencia dietética en vegetarianos estrictos (veganos) y la infestación intestinal por la tenia del pescado (*Diphyllobothrium latum*). La prevalencia de deficiencia de cobalamina aumenta en pacientes con sida y afectación neurológica. Puede detectarse una concentración baja de cobalamina en el embarazo, por el uso de anticonceptivos orales y anticonvulsivos y en el mieloma múltiple. El empleo intraoperatorio o el abuso recreativo de óxido nítrico, que inactiva enzimas dependientes de la cobalamina, puede causar una enfermedad neurológica aguda o subaguda dependiente de la vitamina B<sub>12</sub>, en especial en pacientes con reservas reducidas de cobalamina. Las inyecciones profilácticas de vitamina B<sub>12</sub> 6 semanas antes de la anestesia evitarán el deterioro neurológico. En algunos pacientes con deficiencia de cobalamina no se encuentra ninguna causa específica. En el ámbito intracelular, la cobalamina se transforma en dos coenzimas necesarias para la formación de metionina y la síntesis de succinil-CoA. Una síntesis reducida de metionina puede causar las manifestaciones neurológicas de la deficiencia de cobalamina. La concentración sérica de cobalamina puede estar falsamente elevada en la insuficiencia renal, la insuficiencia hepática y los trastornos mieloproliferativos.

Análisis poblacionales estiman que un 2% de las personas de 60 años o más presentan una anemia perniciosa no diagnosticada. La enfermedad es muy frecuente en individuos del norte de Europa y en sujetos de etnia negra. El cuadro clínico completamente desarrollado de

deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> consiste en anemia macrocítica, glositis atrófica y complicaciones neurológicas centrales y periféricas (Toh et al. 1997). Entre las manifestaciones neurológicas se incluyen neuropatía periférica, atrofia óptica y lesiones en las astas laterales y posteriores de la médula espinal (degeneración combinada subaguda) y en el cerebro. La disfunción neurológica puede ser muy temprana y con frecuencia la única manifestación de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. La neuropatía periférica ocasiona parestias y pérdida de la sensación de fibras gruesas (vibración y propiocepción), que puede ser benigna o importante en las manos. Las manifestaciones de la médula espinal consisten en lesión del asta posterior, en especial de la médula cervical y dorsal, que da lugar a un nivel sensitivo y lesión de la motoneurona superior responsable de la debilidad de miembros, espasticidad y respuesta plantar extensora. En las columnas dorsales de la médula espinal puede observarse un descenso de la señal en T1 o un aumento de la señal en T2 en imágenes potenciadas de RM y puede existir un realce temporal del contraste que afecta a la columna lateral y dorsal (Locatelli et al. 1999). La afectación cerebral oscila entre cambios sutiles de conducta y alteración de la memoria y demencia y estupor. La deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> también puede causar una disfunción autoinmunitaria e hipotensión ortostática (Beitzke et al. 2002; Skrabal, 2004). Una marcha inestable con signo de Romberg positivo que refleja una ataxia sensitiva, hiperreflexia difusa y ausencia de reflejos en tobillo deberían hacer sospechar la existencia de una deficiencia de cobalamina.

En los estudios de conducción nerviosa se observa la ausencia de SNAP o que son de baja amplitud. Las velocidades de conducción son normales. Los potenciales evocados visuales y somatosensitivos anormales indican la afectación del SNC que, en ocasiones, puede documentarse en una RM cervical como lesiones simétricas en las astas posteriores. En la biopsia de nervio safeno se evidencia una degeneración axonal. El diagnóstico se confirma por las concentraciones séricas bajas de vitamina B<sub>12</sub> (170 pg/ml) y por una concentración sérica de folato normal. En un 30-40% de los pacientes con síntomas neurológicos causados por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> se observan concentraciones séricas en el límite inferior (150-200 pg/ml). La anemia megaloblástica con un volumen corpuscular medio aumentado (> 94 fl) puede estar ausente hasta en un 30% de los pacientes. Las concentraciones séricas elevadas de ácido metilmalónico y de homocisteína, sustratos para las enzimas dependientes de la cobalamina, son de utilidad cuando el diagnóstico resulta dudoso o cuando la concentración de vitamina B<sub>12</sub> es inferior a 350 pg/ml. Sin embargo, en la deficiencia de folato y piridoxina, hipotiroidismo, psoriasis, abuso de alcohol, uso de isoniácida y leucemia, además de la edad avanzada, la concentración de homocisteína puede estar elevada. La concentración sérica de ácido metilmalónico puede estar aumentada en la hipovolemia, la insuficiencia renal o la deficiencia de metil-malonil-coenzima A mutasa. La prueba de Schilling realizada en dos partes confirma que la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> es el resultado de malabsorción intestinal por deficiencia de factor intrínseco. Sin embargo, la prueba se emplea poco por los problemas de exposición a la radiación y su coste. Los anticuerpos para factor intrínseco se encuentran en el 70% de los pacientes con anemia perniciosa; los anticuerpos anticélulas parietales son los más sensibles (90%), pero son poco específicos. Una prueba de anticuerpos anticélulas parietales combinada con la concentración sérica de gastrina, un marcador de hipoclorhidria, pueden aumentar la precisión del diagnóstico.

El tratamiento inicial consiste en la inyección intramuscular diaria de 1 mg de cianocobalamina o hidroxicobalamina durante la primera semana, seguida de inyecciones semanales de 1 mg, hasta completar



una serie de 12 dosis. Las concentraciones séricas de ácido metilmalónico y de homocisteína se normalizarán en un tiempo no superior a 2 a 3 semanas después de acabar la tanda. Las dosis de mantenimiento posterior en forma de inyecciones mensuales de 100 µg o 1 mg cada 3 meses previenen las recaídas (Savage y Lindenbaum, 1995). Este tratamiento corrige la anemia y puede revertir las complicaciones neurológicas de forma completa si se administra tempranamente después del comienzo de los síntomas. La mayor mejoría neurológica ocurre durante los primeros 3-6 meses de tratamiento. Si se interrumpe el tratamiento de mantenimiento, la recaída clínica no se produce de inmediato por las grandes reservas hepáticas de vitamina B<sub>12</sub> y pueden pasar varios años antes de que se produzca. Como tratamiento de mantenimiento, la administración oral de vitamina B<sub>12</sub> (1 mg) puede ser una opción factible en pacientes que la toleran, ya que el 1 % de la vitamina B<sub>12</sub> se absorbe sin mediación del factor intrínseco (Kuzminski et al, 1998). Aún no se ha demostrado la eficacia de la liberación de cobalamina nasal o sublingual, ni de las preparaciones orales de factor intrínseco. La gravedad de los déficits neurológicos iniciales, la duración de los síntomas y las concentraciones de hemoglobina antes del tratamiento se correlacionan con el pronóstico neurológico. Existe una correlación inversa entre el grado de anemia y la lesión neurológica que aún no ha podido ser explicada. Si los síntomas progresan, a pesar del tratamiento adecuado y de la normalización de la concentración de vitamina B<sub>12</sub>, deben investigarse otras enfermedades como la neuromielopatía por deficiencia de cobre (v. «Mielopatía y mieloneuropatía por deficiencia de cobre», más adelante).

### Deficiencia de vitamina E

La deficiencia de vitamina E (a-tocoferol) se presenta en niños y adultos jóvenes con malabsorción intestinal importante y crónica de las grasas, como ocurre en la enfermedad colestásica hepática, en la fibrosis quística, enfermedad celíaca, después de resecciones intestinales extensas, y en la alteración hereditaria de abetalipoproteinemia (v. «Neuropatías hereditarias» anteriormente). Raramente, la deficiencia de vitamina E se desarrolla si no hay una malabsorción grasa. La deficiencia familiar aislada de vitamina E es una alteración autosómica recesiva en la que una mutación en el gen de la proteína de transferencia del a-tocoferol causa el fallo de la incorporación de éste en las lipoproteínas de baja densidad en el hígado. El 25-50% de los individuos afectados son heterocigotos compuestos, lo que puede ayudar a explicar la variabilidad clínica. La deficiencia prolongada de vitamina E por cualquier causa puede producir después de algunos años un síndrome espinocerebeloso con neuropatía sensitiva de fibras gruesas, ataxia, pérdida propioceptiva, arreflexia, oftalmoplejía y retinopatía pigmentaria indistinguible de la ataxia de Friedreich. En algunos casos pueden predominar la miopatía y la enfermedad de los nervios periféricos. En adultos con colestasis crónicas se requieren 2 años para agotar las reservas de vitamina E, y 5-10 años más para desarrollar complicaciones neurológicas.

La vitamina E es un antioxidante y frena la producción de radicales libres; su deficiencia produce una axonopatía distal periférica y central de axones de gran calibre que afecta sobre todo a los nervios periféricos y las astas posteriores de la médula espinal. En la hendidura de Schmidt-Lantermann de las vainas gruesas de mielina de las muestras del nervio safeno externo se detecta una acumulación de sustancias similares a la lipofusina. Las lesiones retinianas y neurológicas, cuando hay una deficiencia a largo plazo, pueden producirse por alteración en la protección antioxidante. En los resultados de los estudios electrofisiológicos se observan VCN normales y SNAP de baja amplitud o

ausentes. Los estudios de potenciales evocados pueden ser anormales. La deficiencia de vitamina E se establece por concentraciones plasmáticas en ayunas bajas de vitamina E (< 5 µg/ml). Sin embargo, en presencia de hiperlipemia, la concentración de vitamina E puede ser normal incluso con síntomas clínicos. Entre los estudios de laboratorio empleados para confirmar la malabsorción grasa se incluyen la determinación de grasas durante 72 horas en materia fecal, concentración de vitamina A y D, amilasa, pruebas de función hepática, frotis de sangre periférica para detectar acantocitos (presentes en el síndrome de Basen-Komzweig) y concentraciones de apolipoproteína B.

La vitamina E abunda en numerosos alimentos, como aceites vegetales, frutos secos, frutas, verduras de hoja verde y cereales. Su biodisponibilidad depende del contenido graso del alimento. La administración de suplementos de vitamina E está indicada en todos los pacientes con concentraciones séricas bajas de vitamina E, cualquiera que sea la etiología. Un suplemento oral inicial con vitamina E a dosis altas (1.500 a 6.000 U/día) puede detener el deterioro, producir una mejoría neurológica y conseguir una relación normal entre a-tocoferol y lípidos séricos totales. En la deficiencia aislada de vitamina E, las dosis de 400-1.200 U/día son suficientes. Si no se puede documentar la absorción después de administrar importantes dosis orales de vitamina E estándar, se recomienda usar una forma de a-tocoferol soluble en agua.

### Neuropatía asociada con síndromes malabsortivos

La malabsorción puede producirse por una enfermedad gastrointestinal primaria o iatrogénicamente después de una resección extensa del tubo digestivo. La malabsorción intestinal puede causar una miopatía o una neuropatía periférica. La búsqueda cuidadosa de malabsorción oculta o de celiaquía debe ser parte de la investigación sistemática de todos los pacientes con una enfermedad neuromuscular de causa oscura, en especial en pacientes con ataxia y neuropatía periférica. La enteropatía sensible al gluten o celiaquía es el prototipo de los trastornos sensibles al gluten y se caracteriza por malabsorción debida a una lesión inflamatoria recidivante en la mucosa del intestino delgado después de la ingestión de gluten de trigo en individuos genéticamente predispuestos. Entre los síntomas habituales se incluyen diarrea, pérdida de peso y dermatitis herpetiforme. Más del 90% de los pacientes con celiaquía expresan el antígeno leucocitario humano HLA-DQw2 o DQ8. Es un trastorno mediado por los linfocitos T y puede asociarse con otras enfermedades autoinmunitarias, como diabetes, dermatitis herpetiforme, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, cirrosis biliar primaria y enfermedades tiroideas. Los pacientes desarrollan anticuerpos contra la gliadina, transaminasas tisulares y otros antígenos intestinales. Se afirma que los pacientes con síntomas gastrointestinales o sin ellos (5-8%) raramente pueden desarrollar varias complicaciones neurológicas, como neuropatía axonal de predominio sensitivo y leve, mononeuropatía múltiple, neuropatía autónoma, ataxia cerebelosa, miopatía y encefalopatía (Hadjivassiliou et al, 2006). Sin embargo, la cuestión sigue discutiéndose dado que los anticuerpos antigliadina también se encuentran elevados en más del 10% de los adultos normales o en pacientes con otros trastornos (p. ej., ataxias hereditarias) y una dieta sin gluten puede no causar una mejoría neurológica satisfactoria ni un descenso de los anticuerpos antigliadina (Gibbons y Freeman, 2005; Rosenberg y Vermeulen 2005; Serratrice et al, 2004; Wills y Unsworth, 2002).

La causa de la afectación del SNP es poco comprendida. Los estudios iniciales la atribuyeron al déficit de vitaminas (B<sub>12</sub>, E, D, ácido

fólico o piridoxina). Sin embargo, el reemplazo con suplementos vitamínicos pocas veces mejora los déficits neurológicos. En los pacientes sin deficiencias vitamínicas se han propuesto factores inmunológicos que son apoyados por la asociación frecuente de celiaquía con otras enfermedades autoinmunes. El diagnóstico se ve facilitado por marcadores altamente específicos y sensibles como anticuerpos antiendomiso y anticuerpos IgA tisulares transglutaminasa. A diferencia de los anticuerpos anti gliadina, estos anticuerpos son muy predictivos de la existencia de celiaquía (más del 90%). Se han desarrollado análisis rápidos para determinar los anticuerpos antitransglutaminasa tisular (Neme et al, 2006) y se están desarrollando otras pruebas con anticuerpos antipeptido de gliadina sintética. El diagnóstico se establece con una biopsia de intestino delgado o tipificación HLA. Una dieta sin gluten estricta, difícil de mantener, puede estabilizar la enfermedad neurológica, aunque la mejoría es rara.

Las neuropatías graves sensitivomotoras o de predominio sensitivo con ataxia o sensación urente en los pies pueden aparecer por inanición. Se ha creído que múltiples deficiencias de micronutrientes, como tiamina, folato, cobalamina y aminoácidos sulfurados, sin que exista una desnutrición aparente, pero con una alta ingestión de azúcar, eran responsables del brote de polineuropatía, neuropatía óptica, pérdida auditiva y degeneración sistémica combinada que se produjo en Cuba en 1992 y 1993 como consecuencia del embargo de EE.UU.

### Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica para tratar la obesidad mórbida es cada vez más habitual. Se han utilizado múltiples técnicas quirúrgicas. De éstas, se sabe que el *bypass* gástrico en «Y» de Roux y la derivación biliopancreática con *switch* duodenal causan deficiencias de vitaminas y de otros micronutrientes (Bloomberg et al, 2005). Los vómitos, una complicación común de la cirugía de la obesidad, aumentan el riesgo de que estos pacientes presenten deficiencias. Si no se identifican, éstas causan diversas complicaciones metabólicas y neurológicas, como polineuropatía y encefalopatía (Koffman et al, 2006). La neuropatía, que adopta varias formas (polineuropatía predominantemente sensitiva, mononeuropatía y radiculoplexoneuropatía) se observa en el 16% de los pacientes. Los principales factores de riesgo de desarrollo de neuropatía son velocidad y cantidad absoluta de peso perdido, síntomas gastrointestinales prolongados, albúmina y transferrina sérica bajas, complicaciones quirúrgicas postoperatorias y, sobre todo, mal seguimiento nutricional (Tahissethawatkul et al, 2004). Si se descubren pronto, los síntomas neuropáticos pueden revertirse con suplementos adecuados o reversión del *bypass* quirúrgico.

### Mielopatía y mieloneuropatía por deficiencia de cobre

La deficiencia adquirida de cobre con mielopatía o mieloneuropatía hipocuprémica puede ser similar a una degeneración sistémica combinada causada por una deficiencia de cobalamina y que sigue un curso progresivo (Kumar, 2007). La deficiencia de cobre altera la función de varias oxidasas importantes. Muchos alimentos son ricos en cobre y, por tanto, la deficiencia de cobre es rara. Después de la absorción en el estómago y en el intestino delgado proximal, y el paso por el hígado, un 95% del cobre se une a la ceruloplasmina. La absorción y la biodisponibilidad del cobre pueden verse alteradas por varios factores, como consumo excesivo de zinc, deficiencia de hierro e ingestión de ácido ascórbico y antiácidos. El zinc y el cobre compiten para usar un trans-

portador común en la pared intestinal y el aporte excesivo del primero ocasiona un desplazamiento del segundo.

Las causas más frecuentes de la deficiencia de cobre son cirugía gastrointestinal, sobre todo cirugía bariátrica, síndromes de malabsorción, nutrición parenteral prolongada y uso de quelantes del cobre. En algunos pacientes no puede evidenciarse causa alguna. Pueden existir varias anomalías hematológicas, como anemia macrocítica, microcítica y normocítica; anemia sideroblástica; neutropenia; células plasmáticas que contienen hierro; células eritroides vacuoladas; cambios megaloblásticos; síndrome mielodisplásico y, raramente, trombocitopenia. Las manifestaciones neurológicas de la deficiencia de cobre pueden preceder a las anomalías hematológicas. Las características clínicas, electrofisiológicas y de imagen de la mieloneuropatía hipocuprémica son similares a las de la deficiencia de cobalamina, y también pueden verse afectados el nervio óptico o el SNC (Prodan et al, 2002). La neuropatía periférica axonal con frecuencia queda oculta por una mielopatía grave. En los pacientes en quienes se sospeche la existencia de una mieloneuropatía hipocuprémica deben determinarse las concentraciones séricas de cobre, zinc y ceruloplasmina. El zinc sérico puede estar elevado incluso sin que se produzca un consumo elevado. En la deficiencia de cobre, las concentraciones séricas de cobre y de ceruloplasmina disminuyen. En enfermedades en las que la concentración de ceruloplasmina se encuentra elevada, el cobre también aumentará, enmascarando, por tanto, la deficiencia real de cobre. La elevación de la ceruloplasmina sérica, un reactante de fase aguda, se produce en numerosas enfermedades, como infecciones, enfermedades inflamatorias, uso de anticonceptivos orales, embarazo, hepatopatías y nefropatías, neoplasias malignas, diabetes y tabaquismo. Se ha propuesto que la concentración eritrocitaria de superóxido dismutasa zinc-cobre es independiente de la concentración sérica de cobre y puede servir para medir los depósitos corporales de éste. El tratamiento consiste en eliminar la causa de la deficiencia y administrar suplementos de cobre. La identificación de las fuentes de exceso de zinc y su interrupción con frecuencia es suficiente para mejorar la enfermedad. Los suplementos con 2 mg/día de sulfato de cobre suelen ser suficientes para corregir la deficiencia, pero puede emplearse una dosis intravenosa equivalente durante una semana antes de iniciar los suplementos orales continuados. Aunque la mejoría hematológica suele ser rápida y completa, la recuperación neurológica con frecuencia es incompleta y limitada a los síntomas sensitivos.

### Neuropatía urémica

La neuropatía periférica se desarrolla en el 60% de los pacientes en estadios finales de una insuficiencia renal y que requieren diálisis crónica. La neuropatía urémica grave ha dejado de ser tan frecuente como resultado del tratamiento temprano con diálisis y trasplante renal.

La neuropatía urémica es de forma inexplicable más común en hombres que en mujeres. Las características clínicas son las de una polineuropatía lentamente progresiva, de predominio sensitivo. Son inusuales los dolores graves, pero los calambres, las disestesias desagradables y los movimientos anormales de las piernas son síntomas habituales. Entre los signos neurológicos se incluyen pérdida sensitiva distal, en especial de la sensibilidad vibratoria, ausencia de reflejos y debilidad simétrica de los músculos extensores de los dedos del pie. En ocasiones durante las etapas iniciales de la diálisis puede desarrollarse una polineuropatía de predominio motor, rápidamente progresiva, similar al SGB. También suele verse como una neuropatía fulminante grave en el contexto de una enfermedad grave intercu-

rente o de una diabetes. Una característica inusual de estos casos es la relativa ausencia de potenciales de denervación en el EMG de agua en músculos clínicamente débiles. Algunos pacientes mejoran al cambiar de la hemodialis convencional a la de alto flujo, lo que puede estar relacionado con la mayor remoción de productos finales de glucosilación (Bolton et al, 1997).

La insuficiencia renal crónica y la malnutrición habitualmente asociada con ella suelen predisponer a que los nervios periféricos sufran compresiones neuropáticas, como es el caso del nervio cubital en el codo o el nervio peroneo en la rodilla. El síndrome del túnel carpiano se desarrolla en más del 20% de los pacientes en hemodialis. La compresión nerviosa por el edema local secundario a las comunicaciones arteriovenosas en los antebrazos o la isquemia inducida por un síndrome de robo vascular por una fistula arterial son mecanismos probables durante el curso temprano de la hemodialis. Los pacientes con diálisis de larga evolución pueden desarrollar síndrome del túnel carpiano debido al depósito de derivados [3-2-amiloides-microglobulina en el ligamento del carpo. La neuropatía monomélica isquémica es una complicación aguda de la colocación de una comunicación muy proximal entre la vena cefálica y la arteria braquial; la neuropatía monomélica aparece principalmente en pacientes diabéticos con enfermedad vascular periférica concomitante, y se caracteriza por una pérdida abrupta de la sensibilidad dolorosa de la mano afectada, y debilidad de los nervios mediano, cubital y de los músculos distales inervados por el radial. Es necesario cerrar quirúrgicamente la fistula de forma rápida para evitar déficits neurológicos permanentes.

El diagnóstico de polineuropatía urémica debería hacerse sólo en el contexto de una insuficiencia renal crónica en estadio terminal (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min) de varios meses de duración. Deben excluirse, en primer lugar, la toxicidad por fármacos y otras enfermedades sistémicas como diabetes, vasculitis o amiloidosis que pueden afectar a los riñones y a los nervios periféricos. Las proteínas del LCR suelen estar elevadas, pero raras ocasiones a más de 100 mg/dl. Las VCN motoras y sensitivas están enlentecidas en forma generalizada y las latencias distales están prolongadas. Las respuestas tardías (reflejos H y latencias de ondas F) se prolongan de forma anormal en los estadios tempranos de una insuficiencia renal crónica, mientras que las velocidades de conducción aún son normales. El examen del EMG demuestra una evidencia de denervación activa en los músculos distales de los pies. La hemodialis regular pocas veces mejora las alteraciones de la velocidad de conducción en estos pacientes a pesar de una mejoría clínica. En la biopsia del nervio safeno externo se observan una pérdida axonal de fibras mielínicas gruesas y una desmielinización segmentaria. Las investigaciones morfométricas llevan a la conclusión de que la desmielinización segmentaria es secundaria a la atrofia axonal primaria.

En ocasiones, los pacientes con insuficiencia renal presentan una exacerbación de la neuropatía cuando comienzan la hemodialis. El flujo agudo de agua y solutos podría ser la causa, y suele recomendarse una reducción de la intensidad de la diálisis.

La causa precisa de la neuropatía urémica continúa siendo desconocida, aunque se ha demostrado que un número de neurotoxinas potenciales se acumulan en los estadios finales de la enfermedad (Gallassi et al, 1998). Se ha indicado que el óxido etileno podría contribuir, al actuar como neurotoxina en pacientes sometidos a hemodialis.

## Tratamiento

La polineuropatía grave en pacientes sometidos a diálisis crónica se ha vuelto una entidad poco frecuente debido al comienzo temprano

del tratamiento y a las mejoras en la técnica de hemodialis que emplea membranas dializantes biocompatibles y dializadores de alto flujo. Debe prestarse especial atención para evitar fármacos como la colchicina o la nitrofurantoína que, además de ser potencialmente neurotóxicos, pueden acumularse en la insuficiencia renal. Numerosos investigadores se han dedicado a estudiar los efectos a largo plazo de la hemodialis sobre la función del nervio periférico. Se ha establecido el consenso de que la hemodialis crónica estabilizaría una neuropatía urémica existente en la mayoría de pacientes. La manipulación de la frecuencia o la duración de la diálisis no deberían alterar su curso. La diálisis peritoneal crónica no brinda ventajas sobre la hemodialis. El éxito en el trasplante renal resulta en una significativa recuperación clínica, electrofisiológica y morfológica en un período de 3-12 meses. Sin embargo, el trasplante renal tiene poco efecto en el curso de la neuropatía en pacientes diabéticos con enfermedad renal terminal.

## Neuropatía periférica en enfermedades hepáticas

Varias neuropatías periféricas pueden desarrollarse como una consecuencia directa de una enfermedad hepática aguda y crónica. Aunque en numerosas series de pacientes con neuropatía y cirrosis hepática se incluyeron alcohólicos, también se produce una neuropatía entre no alcohólicos afectados de hepatopatías. Entre los síndromes neuropáticos asociados con éstas se incluyen la neuropatía crioglobulinémica relacionada con la infección por el virus de la hepatitis C, la deficiencia de vitamina E en enfermedades hepáticas con colestasis crónica, y las neuropatías asociadas con estadios terminales de enfermedad hepática y cirrosis biliar primaria. Se ha comunicado que las hepatitis víricas tipos A, B y C son infecciones previas al desarrollo del SGB, y también se han descrito casos aislados de CIDP posterior a una hepatitis B crónica y como una complicación después del trasplante ortotópico de hígado. El antígeno positivo del virus de la hepatitis B se detectó en un tercio de los pacientes con poliarteritis nudosa.

Aunque es poco común una neuropatía clínicamente manifiesta, los estudios de electrodiagnóstico suelen ser anormales en pacientes con enfermedad hepática crónica. La mayor frecuencia de neuropatía definida por criterios clínicos (75%) y confirmada en un porcentaje algo mayor por estudios electrofisiológicos (87%) se describió en una cohorte de pacientes con enfermedad hepática en estadio terminal candidatos a un trasplante (Iani et al, 1999). La neuropatía no es invalidante y con frecuencia continúa siendo clínicamente inaparente. Las parestesias en los pies, la pérdida distal de la sensibilidad vibratoria y la pérdida de los reflejos del tobillo son los hallazgos más comunes. Las alteraciones electrofisiológicas consisten en SNAP reducidos y leve enlentecimiento de las velocidades de conducción motora. En estudios histológicos del nervio safeno se detectan evidencias de desmielinización y remielinización. Se ha comunicado una elevada incidencia de disfunción autónoma en pacientes con enfermedad hepática en estadio terminal al realizarse una prueba autónoma formal. La presencia de neuropatía autónoma en estos pacientes se asoció con un aumento de cinco veces en la mortalidad en comparación a los pacientes con funciones autónomas normales. En estos pacientes con neuropatía autónoma debería considerarse el trasplante hepático temprano.

Los pacientes con cirrosis biliar primaria pueden desarrollar polineuropatía sensitiva o ganglionopatía sensitiva. En unos pocos pacientes con concentraciones lipídicas séricas muy elevadas y xan-



tomas cutáneos, se encontró en la biopsia de nervio infiltración xantomatosa de los nervios cutáneos. En el caso de la ganglionopatía se sospecha la existencia de un proceso autoinmunitario. La prevalencia de enfermedades autoinmunitarias asociadas es alta en la cirrosis biliar primaria, sobre todo en el síndrome de Sjögren, el cual, a su vez, se relaciona con neuropatías de predominio sensitivo. Las neuropatías sensitivas de fibras gruesas se presentan en niños y adultos jóvenes con enfermedad colestásica crónica y deficiencia secundaria de vitamina E.

## Alteraciones endocrinas asociadas con neuropatía periférica

### Neuropatía hipotiroidea

El síndrome del túnel carpiano es la complicación nerviosa periférica más frecuente del hipotiroidismo. Un tercio de los pacientes con hipotiroidismo presentan evidencias clínicas de una polineuropatía general, que es de predominio sensitivo, con parestesias y dolor muscular, pérdida sensitiva distal y descoordinación. Puede coexistir con una miopatía hipotiroidea y una elevación de la concentración sérica de creatinina (CK). En los estudios de conducción nerviosa se observan disminución o ausencia de SNAP, así como velocidad de conducción nerviosa motora lenta. En las biopsias del nervio safeno externo hay desmielinización, remielinización, aumento del glucógeno y lisosomas en el citoplasma axonal y de las células de Schwann. El reemplazo hormonal con hormonas tiroideas suele mejorar la neuropatía. En todos los pacientes que presentan síndrome del túnel carpiano o polineuropatía sensitiva deben evaluarse los resultados de la función tiroidea.

### Acromegalia

El síndrome del túnel carpiano es una complicación reconocida de la acromegalia, pero también en esta enfermedad puede desarrollarse una neuropatía generalizada independiente o de forma concomitante con diabetes. Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen parestesias distales, pérdida sensitiva con distribución «en guante y calcetín», disminución de los reflejos musculares y debilidad de los músculos distales. Los SNAP se encuentran disminuidos y las VCN motoras están de leve a moderadamente disminuidas. En la biopsia del nervio se ve una reducción del número de fibras mielínicas y no mielínicas, así como un engrosamiento de los fascículos nerviosos por un aumento en el tejido endoneurial y subperineurial.

### Amiotrofia hipoglucémica

La hipoglucemia primaria secundaria a un insulinoma puede ocasionar atrofia y debilidad de los músculos distales de curso lento y progresivo, en especial de las extremidades superiores. Son frecuentes las parestesias dolorosas, pero en general no existen signos objetivos de pérdida sensitiva. La atrofia y la debilidad muscular (amiotrofia) pueden preceder al inicio de los episodios hipoglucémicos clínicamente aparentes en unos años. En los estudios electrodiagnósticos se observan deservación aguda y reinervación. La neuropatía hipoglucémica puede tener un papel mayor en pacientes diabéticos tratados con insulina de forma intensiva. De hecho, el paciente medio con DM2 posee una concentración de glucosa plasmática inferior a un 10% de las veces. Estudios experimentales recientes indican que la

hipoglucemia causa con preferencia una lesión de las fibras nerviosas grandes (Jamali y Mohseni, 2006).

### Neuropatía isquémica monomélica

La isquemia ocasionada por una oclusión tromboembólica aguda de una arteria de gran calibre de los miembros o la colocación de comunicaciones arteriovenosas proximales ocasiona en raras ocasiones mononeuropatías axonales múltiples que se desarrollan en localización distal al miembro isquémico (neuropatía isquémica monomélica). El paciente presenta un dolor urente o punzante que aparece de forma abrupta en la extremidad afectada. En el examen sensitivo se observa la afectación de todos los tipos de sensibilidad, en particular de las mediadas por fibras de gran diámetro. La fuerza muscular suele estar conservada, aunque en los casos graves puede aparecer una debilidad distal. Los reflejos tendinosos pueden estar conservados.

En los estudios electrodiagnósticos se observan, en el miembro isquémico afectado, evidencias de mononeuropatías axonales múltiples. Los SNAP están siempre ausentes o con una amplitud extremadamente disminuida, y la velocidad de conducción motora se encuentra enlentecida. La denervación aguda se limita a los músculos más distales de la extremidad. Tanto las fibras gruesas como las finas se ven afectadas por igual.

La endarterectomía o una cirugía vascular (*bypass*) permiten la recuperación de los déficits neurológicos en un período de varios meses, incluso en neuropatías isquémicas de larga evolución. La mononeuropatía isquémica monomélica secundaria a la colocación de una comunicación arteriovenosa requiere el cierre quirúrgico inmediato de la fistula arteriovenosa. Las enfermedades oclusivas aortoiliacas graves o el empleo prolongado de un balón intraaórtico con bomba pueden lesionar los nervios ciáticos proximales, el nervio femoral o el plexo lumbosacro.

### Neuropatía periférica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Aproximadamente el 20% de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden desarrollar una polineuropatía sensitivomotora distal leve que parece correlacionarse con la hipoxemia grave.

### Polineuropatía en enfermedades críticas

La polineuropatía en las enfermedades críticas es un problema común en las UCI (Visser, 2006), aunque este síndrome neuromuscular de debilidad aguda de miembros y músculos respiratorios en pacientes admitidos en la UCI tiende a ser menospreciado. Ésta es la mayor causa de dificultad para desconectar a los pacientes de los respiradores después de excluir las causas cardíacas y pulmonares. Se produce a todas las edades, pero es raro en niños. Los hombres se ven afectados con mayor frecuencia que las mujeres. La evaluación clínica de la debilidad muscular adquirida en la UCI resulta difícil, porque con frecuencia los pacientes están encefalopáticos o sedados, y el examen es difícil por las múltiples líneas de acceso vascular requeridas para la atención intensiva. La mayoría de los pacientes presentan una debilidad flácida generalizada con depresión de los reflejos tendinosos. No se encuentra atrofia muscular en un tercio de los pacientes. Es raro observar debilidad facial o afectación de otros pares craneales. El dolor y las parestesias no son síntomas característicos en este tipo de neuropatías. Cuando se investiga de forma retrospectiva, al menos el 50% de los pacientes críticamente enfermos ingresados como mi-

nimo 2 semanas en la UCI por sepsis y fallo multiorgánico presentan características electrodiagnósticas de polineuropatía axonal.

Los estudios de electrodiagnóstico son necesarios para establecer el diagnóstico. Los estudios de conducción nerviosa revelan la existencia de una neuropatía distal axonal con amplitudes de CMAP y SNAP reducidas, asociadas con potenciales de fibrilación y disminución de los potenciales de unidad motora en el EMG. El LCR casi siempre es normal. En la autopsia se ve una degeneración axonal primaria, más grave en forma distal que proximal. Se supone que la neuropatía es una complicación del síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica que se desencadena por la sepsis, un traumatismo grave o quemaduras. La fisiopatología de este síndrome es objeto de constante e intensa investigación. Las infecciones graves o un traumatismo de cualquier tipo inician una serie de acontecimientos que, finalmente, llevan a la afectación de la microcirculación y a la disfunción multiorgánica.

Otra causa de debilidad adquirida es la miopatía que se presenta después del ingreso en la UCI, denominada miopatía de enfermedades críticas, y que es difícil de distinguir clínicamente de su equivalente neuropática. Esta complicación suele ocurrir en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo o con asma grave que reciben corticosteroides intravenosos, agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, o con más frecuencia la combinación de ambos. Las concentraciones plasmáticas de creatincinasa están transitoriamente elevadas. En la biopsia muscular se observan algunas fibras con pérdida de filamentos gruesos (Lacomis et al, 1996). La presencia de estudios de conducción normales en el contexto de potenciales de unidad motora polifásicos, pequeños, de corta duración, en el EMG ayuda a hacer el diagnóstico de una miopatía crítica. Sin embargo, la miopatía crítica y la miopatía pueden ser simultáneas. En la miopatía crítica, los músculos no responden a la estimulación eléctrica directa, mientras que en la neuropatía crítica, la respuesta se encuentra conservada. Los problemas para distinguir entre miopatía y neuropatía grave se demostraron en un estudio en el que se encontró debilidad grave en el 25% de pacientes ingresados de manera consecutiva en la UCI y que requerían ventilación mecánica, en quienes se demostró una neuropatía axonal en las pruebas electrofisiológicas, además de cambios miopáticos no relacionados con la denervación en la biopsia muscular (De Jonghe et al, 2002). En estos pacientes deberían realizarse estudios de estimulación nerviosa repetitiva para excluir un defecto de transmisión neuromuscular secundario a un aclaramiento disminuido de agentes bloqueadores neuromusculares. Es extremadamente importante excluir la existencia de un trastorno neuromuscular preexistente, conocido o no conocido, que comporte el ingreso en la UCI antes de considerar los diagnósticos de neuropatía y miopatía crítica.

Se ha propuesto que el tratamiento intensivo con insulina para mantener una concentración de glucemia en 80-110 mg/dl en pacientes de la UCI reduce la posibilidad de neuropatía o miopatía crítica (del 52 al 29%). Se ha propuesto el papel de la insulina en la reducción de la inflamación y la disminución de la concentración de óxido nítrico, que lleva a la protección endotelial, como mecanismo del efecto de insulina (Langouche et al, 2005). El tratamiento adecuado temprano y agresivo de la sepsis y el shock séptico también puede reducir la incidencia de neuropatía y miopatía crítica.

El pronóstico de la miopatía y neuropatía crítica depende de manera directa del pronóstico de la enfermedad subyacente. Sin embargo, los sujetos que sobreviven a las enfermedades subyacentes presentan un pronóstico relativamente favorable. Se recuperan de forma espontánea en 3-6 meses después del alta de la UCI, pero muchos pacientes requieren rehabilitación intensiva y no es infrecuente que continúen teniendo un cierto grado de discapacidad funcional persistente.

## Neuropatía por quemaduras

La neuropatía (mononeuropatía, mononeuropatías múltiples y polineuropatía) es una complicación común (11%) de la lesión grave por quemaduras en pacientes de edad avanzada, muy enfermos, con una lesión por quemaduras de causa eléctrica o historia de abuso de alcohol (Koualske, 2001). Se desconoce la causa de la neuropatía por quemaduras, pero se cree que se debe a la oclusión del *vasa nervorum* y/o la diseminación de neurotoxinas, o que la neuropatía generalizada más grave es una forma de neuropatía crítica.

## NEUROPATÍAS TÓXICAS

La neuropatía periférica es una de las reacciones más comunes del sistema nervioso a tóxicos químicos. Los productos industriales, ambientales y biológicos; los metales pesados y agentes farmacéuticos son causas conocidas de neuropatía tóxica (v. también Capítulo 62A y B). Hoy día, los fármacos, y especialmente los que se emplean en el tratamiento contra el cáncer, son los agentes más tóxicos en la práctica diaria. Los agentes neurotóxicos pueden producir degeneración axonal distal (axonopatía), degeneración del cuerpo de la célula nerviosa (neuronopatía) o desmielinización primaria (mielinopatía) (v. «Procesos patológicos que afectan a los nervios periféricos» anteriormente). En las neuropatías más tóxicas los mecanismos bioquímicos en los que se basa la patogenia de la lesión nerviosa no se comprenden por completo.

La mayoría de las toxinas producen una degeneración axonal simétrica con un patrón de muerte retrógrada (dependiente de la longitud), que comienza en los segmentos distales de las fibras nerviosas gruesas, de gran calibre, y que puede, en ocasiones, propagarse de forma proximal con la exposición continua. El SNC puede verse afectado también por varias axonopatías tóxicas que se presentan con degeneración concurrente de los axones de las neuronas sensitivas de las proyecciones de la columna dorsal y del nervio óptico. La afectación del axón central se ha asociado con una recuperación clínica incompleta. Agentes como el *re*-hexano y organofosforados causan una degeneración simultánea de los nervios periféricos, la columna dorsal y la vía corticoespinal, lo que suele dar como resultado la espasticidad, que puede manifestarse cuando se recupera de la axonopatía periférica. Los estudios electrofisiológicos revelan patrones típicamente axonales en los estudios de conducción nerviosa.

El segundo tipo de lesión inducida por toxina afecta a los cuerpos de las células nerviosas, como las células de las raíces de los ganglios dorsales. El cisplatino, los componentes metilmercuriales, altas dosis de piridoxina y la doxorubicina son ejemplos de toxinas que producen degeneración neuronal. Cuando la lesión neuronal produce apoptosis y muerte celular, la neuropatía sensitiva resultante es habitualmente grave e irreversible y con una limitada recuperación funcional.

La desmielinización primaria es un mecanismo menos frecuente de neuropatía tóxica, pero puede ocurrir en episodios de difteria; toxina del fruto del arbusto tullidora o coyotillo (*Karwinskia humboldtiana*) y exposición a perhexilina, amiodarona o suramina. El enlentecimiento en la velocidad de conducción también puede observarse en determinadas formas de neuropatía por hexacarbonos como la de los inhaladores habituales de pegamento, como consecuencia del engrosamiento axonal por acumulación de neurofilamentos que causan una desmielinización secundaria. En la intoxicación por el fruto del arbusto tullidora o coyotillo (*Karwinskia humboldtiana*), la neuropatía puede parecerse al síndrome de Guillain-Barré. El consumo de dicho fruto, que crece en México, Centroamérica, Sur de Estados

Unidos y países del Caribe, produce una parálisis flácida ascendente y progresiva de las extremidades en 3-4 semanas. En los estudios electrofisiológicos y patológicos de los nervios periféricos se observa una desmielinización extensa. Sin embargo, los estudios del LCR suelen ser normales. La recuperación se producirá si la cantidad ingerida es limitada, pero suele ser lenta y puede tardar 6-12 meses. Las toxinas responsables son compuesto de antracenona (T-514) o peroxisomicina A1, T-544, T-496 y T-516, pero aún no se conoce el mecanismo fisiopatológico exacto responsable de la lesión de las células de Schwann (Salazar-Leal et al, 2006). Posteriormente se tratará sobre otras toxinas que causan neuropatías desmielinizantes.

Para establecer una relación causal entre una posible neurotoxina y una neuropatía, deberían cumplirse los dos criterios clínicos siguientes:

1. La exposición debe ser verificable y temporalmente relacionada con el comienzo de los síntomas clínicos. Los síntomas neuropáticos suelen ocurrir al mismo tiempo que la exposición o posteriormente, con una latencia variable de algunos meses. Los pacientes deben tener signos clínicos neurológicos y alteración de las pruebas de electrodiagnóstico. Debido a que muchas neuropatías tóxicas son subclínicas, los síntomas subjetivos pueden estar o no presentes.
2. La interrupción de la exposición interrumpe la progresión de los síntomas y los déficits. La mejoría posterior es variable, incluso en algunas axonopatías durante la interrupción de la exposición puede haber un empeoramiento de los síntomas que puede durar hasta 2 meses antes de que comience la recuperación.

Además, el clínico debe reconocer que ciertos factores pueden incrementar la susceptibilidad a la neuropatía tóxica. Entre éstos se incluyen la neuropatía preexistente (p. ej., CMT), el empleo simultáneo de múltiples fármacos o compuestos neurotóxicos y las alteraciones sistémicas que pueden causar una disminución del metabolismo de los fármacos (Chaudrey et al, 2003). Estos factores pueden incrementar el riesgo y la gravedad de la neuropatía tóxica.

Es importante realizar una historia focalizada en la posibilidad de exposición ocupacional, ambiental y a fármacos. La mayoría de las neuropatías tóxicas se presentan clínicamente con déficits dependientes de la longitud sensitivomotores o puramente sensitivos. Pocas veces la disfunción autónoma es una característica importante, aunque hay excepciones entre las que se incluyen la acrilamida, el cisplatino y los alcaloides de la Vinca. Las neuropatías tóxicas predominantemente motoras son raras, se encuentran limitadas a la dapsona, al plomo y a la polineuropatía tardía inducida por organofosforados. En raras ocasiones hay características anatomopatológicas habituales, como la inflamación axonal neurofilamentosa en la neuropatía por hexacarbono, la vacuolación axonal secundaria al talio o las inclusiones laminares en las células de Schwann que se observan en la intoxicación con amiodarona y perhexilina, lo que permite la identificación específica de la causa con la biopsia del nervio. Debe prestarse atención a los síntomas sistémicos y a la exploración general completa porque numerosas toxinas también causan toxicidad sistémica.

El paso más importante en el tratamiento es el reconocimiento del agente tóxico y la interrupción de la exposición.

## Toxinas industriales y ambientales

Los agentes industriales y medioambientales que causan neuropatías tóxicas se tratan en el Capítulo 62A (v. también London y Albers, 2007).

## Neuropatías inducidas por fármacos

Algunos fármacos pueden causar una neuropatía periférica, que en general revierte cuando el fármaco que produce la toxicidad se suspende. Si ya se conoce la relación causal entre el fármaco potencialmente neurotóxico y la neuropatía, pueden ser innecesarias las investigaciones adicionales para encontrar etiologías alternativas. La premedicación con compuestos como neurotrofinas podría, en el futuro, determinar o prevenir los efectos neurotóxicos limitantes de la dosis de los fármacos contra el cáncer.

En todos los pacientes con neuropatía debe realizarse una cuidadosa historia clínica, incluyendo en la anamnesis el empleo de fármacos, suplementos nutricionales de venta libre y preparados vitamínicos. Algunos de los fármacos referidos como causantes de neuropatías periféricas se exponen en la Tabla 80.28. Muchos de los informes anecdóticos de posibles neuropatías inducidas por otros fármacos podrían representar coincidencias concurrentes y necesitan confirmarse.

### Amiodarona

La amiodarona es un fármaco antiarrítmico de clase III utilizado en el tratamiento de las arritmias ventriculares refractarias. Casi todos los pacientes en tratamiento crónico desarrollan uno o más efectos adversos, como alteraciones tiroideas, dermatitis fotosensible, microdepósitos corneales, disfunción hepática, fibrosis pulmonar, miopatía, temblor de acción, disfunción de ganglios basales, encefalopatía,seudotumor cerebral, neuropatía óptica y polineuropatía dependiente de la dosis. La polineuropatía sensitivomotora puede desarrollarse en pacientes que reciben tratamiento con amiodarona a largo plazo (400 mg/día). Existe una moderada afectación sensitiva y distal y, a veces, debilidad de los músculos proximales. En los estudios electrofisiológicos se observa un enlentecimiento leve de las velocidades de conducción nerviosa, así como también de la denervación distal. Las manifestaciones clínicas y electrofisiológicas pueden ser similares a las de una CIDP y, cuando predominan los síntomas motores y el curso es rápido, a las de un SGB. En las biopsias del nervio se observan pérdida de las fibras mielínicas y amielínicas, degeneración axonal y desmielinización segmentaria. Una característica distintiva es la presencia de inclusiones lisosomales laminares en las células de Schwann, fibroblastos y células endoteliales que se producen por la inactivación de la enzima lisosomal esfingomielinasa. La concentración de amiodarona y desetilamiodarona es hasta 80 veces mayor en el nervio periférico que en el suero. Debido a la semivida prolongada (hasta 100 días) de la amiodarona, la recuperación después de interrumpir el fármaco puede ser muy lenta.

### Anfetaminas y cocaína

El abuso de amfetaminas y cocaína puede hacer que se desarrollen mononeuropatías múltiples junto con angitis necrosante por hipersensibilidad.

### Bortezomib

El bortezomib, usado en el tratamiento del mieloma múltiple, es un nuevo inhibidor del proteosoma que puede causar una neuropatía axonal de predominio sensitivo y reversible de forma dependiente de la dosis, que puede asociarse con síntomas autónomos de hipotensión ortostática (Jagannath et al, 2005; Richardson et al, 2006; Stubble-

TABLA 80.28 Neuropatías causadas por fármacos		
FÁRMACO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS	COMENTARIOS
<b>ANTINEOPLÁSICOS</b>		
Cisplatino	S, AD, N	Unión al ADN; ¿alteración del transporte axonal?
Suramina	MS, AD, DS	AD: inhibe la unión a los factores de crecimiento; DS: ¿efectos inmunomoduladores?
Taxanos (paciitaxel, docetaxel)	S, AD	Promueve el acople de microtúbulos; altera el transporte axonal
Vincristina	S > M, M, AD	Interfiere con el acople de microtúbulos; altera el transporte axonal
<b>ANTIMICROBIANOS</b>		
Cloroquina	MS, AD	Miopatía
Dapsona	M, AD	Atrofia óptica
Isoniazida	MS, AD	Antagonista de la piridoxina
Metronidazol	S, AD	
Nitrofurantoína	MS, AD	
<b>ANTIVIRALES (INTI)</b>		
Didanosina (ddl)	MS, AD	Neuropatía reversible
Fialuridina (FIAU)	S, AD	Neuropatía irreversible; además de miopatía
Lamivudina (3TC)	S, AD	Neuropatía menos común por INTI
Estavudina (d4T)	MS, AD	Es el más asociado con el síndrome de iipodistrofia
Zalcitabina (ddC)	MS, AD	Representa el INTI más neurotóxico
Zidovudina (AZT)	-	Sólo miopatía
<b>CARDIOVASCULARES</b>		
Amiodarona	MS, DS	Inclusiones laminares lisosomales, miopatía
Fiidralazina	MS, AD	Antagonista de la piridoxina
Perhexilina	MS, SD	Inclusiones lipídicas
<b>OTROS</b>		
Colchicina	MS, AD	Neuromiopatía, aumento de las concentraciones de creatincinasas
Disulfiram	MS, AD	
Oro	MS, AD	Mioquimía
Fármacos hipolipemiantes (estatinas)	MS, AD	Puede causar rabdomióiisis
Óxido nítrico	S, AD	Inhibe la metionina sintasa dependiente de vitamina B <sub>12</sub> ; mielopatía
Fenitoína	MS, AD	Asintomática en muchos casos
Piridoxina	S, N, AD	Dosis > 250 mg/día
Taiidomida	S, N	
L-triptófano (contaminado)	MS, AD	Síndrome de eosinofilia-mialgia

AD: axonopatía distal; DS: desmielinización segmentaria; INTI: inhibidores nucleósidos de la transcripasa Inversa; M: motora; MS: mielopatía sensitivomotora; N: neuropatía; S: sensitiva.

field et al, 2006). La neuropatía por bortezomib es más pronunciada en pacientes con una neuropatía preexistente.

Clornfenirnl

El cloranfenicol puede producir una neuropatía periférica y óptica, con frecuencia reversible después de su uso prolongado a grandes dosis. No está claro el mecanismo de neurotoxicidad.

Cloroquina

La cloroquina es un fármaco antimalárico que se utiliza también en el tratamiento de enfermedades del tejido conectivo. Después de un tratamiento prolongado puede producirse, de forma habitual, una miopatía vacuolar dolorosa con aumento sérico de enzimas muscu-

lares, aunque sólo causa neuropatía leve. Con frecuencia existen signos de neuropatía y miopatía. También puede haber miocardio-toxicidad. La disfunción renal concomitante es un factor que pre-dispone a la neuromiotoxicidad. En las biopsias de músculo y de nervio safeno se observan inclusiones laminares en las fibras mus-culares y en las células de Schwann. Los otros agentes antimalári-eos de la misma familia química pueden causar una neuropatía si-milar. Se cree que el mecanismo de toxicidad es la inhibición enzimática lisosómica similar a la de la amiodarona.

Cisplatillo

El cisplatino se utiliza de forma amplia en el tratamiento de neo-plasias de ovario, vejiga y testículos, así como en carcinomas de células escamosas. Ejerce sus efectos quimioterápicos por cruce

con el ADN, lo cual interrumpe la división celular. El efecto del cisplatino sobre la vascularización tumoral también se ha implicado en su efecto antineoplásico. El efecto adverso limitante de dosis es la poliganglioneuropatía sensitiva. El cisplatino causa una polineuropatía sensitiva de predominio en fibras gruesas dependiente de la dosis. La ototoxicidad también es frecuente, y se manifiesta por *tinnitus* y sordera a frecuencias altas. Cuando la dosis acumulada excede los 400 mg/m<sup>2</sup> pueden aparecer parestesias, signo de Lhermitte, pérdida de reflejos tendinosos, hipoestesia propioceptiva importante y ataxia sensitiva. Al inicio de los síntomas, puede ser difícil distinguir entre esta neuropatía y una neuropatía paraneoplásica.

Los síntomas autónomos, en especial la gastroparesia y los vómitos, son frecuentes y probablemente reflejan la pérdida de células ganglionares entéricas. La neuropatía puede desarrollarse tan tarde como 4 meses después de la suspensión del fármaco. En los estudios de conducción nerviosa se observan reducción o ausencia de SNAP. La biopsia nerviosa revela pérdida de fibras mielínicas gruesas y degeneración axonal aguda. La mayoría de los pacientes que reciben dosis acumulativas menores de 500 mg/m<sup>2</sup> mejoran después de la interrupción del tratamiento, pero la neuropatía puede persistir tiempo después de dejar la medicación (Strumberg et al, 2002).

Hoy día se están investigando las neurotrofinas para prevenir o mejorar la neurotoxicidad del cisplatino y el tratamiento de transferencia génica experimental con factor de crecimiento endotelial vasoactivo (VEGF). Se ha indicado que 600 mg/día de vitamina E durante la quimioterapia y durante 3 meses después de su cese protegerá de forma significativa a los pacientes frente al desarrollo de neurotoxicidad (Argyriou et al, 2005, 2006). El carboplatino, un compuesto de platino de segunda generación, es menos neurotóxico. Han aparecido otros compuestos de platino como oxaliplatino, nedaplatino y lobaplatino. Hasta el 90% de los pacientes que reciben una dosis acumulativa de 540 mg por m<sup>2</sup> o superior de oxaliplatino desarrollan una neuropatía de predominio sensitivo (Cersosimo, 2005; Krishnan et al, 2005). Algunos pacientes también desarrollan el signo de Lhermitte. Durante, o poco después de la infusión de oxaliplatino, muchos pacientes presentan síntomas sensitivos transitorios en las extremidades, la región perioral y la garganta, posiblemente por una disfunción temporal de los canales de sodio nodales dependientes del voltaje del nervio periférico.

### Colchicina

La colchicina se usa sobre todo para el tratamiento de la gota. Los pacientes con insuficiencia renal leve tratados con la dosis habitual de colchicina o los pacientes que recibieron colchicina durante tiempo prolongado como tratamiento supresor de la gota pueden presentar una debilidad proximal subaguda asociada con una ligera neuropatía axonal distal. Esto puede acompañarse de incrementos muy importantes de CK sérica y de hallazgos electrofisiológicos que concuerdan con la existencia de procesos neuromiopáticos. Con frecuencia se diagnostica de manera errónea como miopatía o neuropatía urémica. Es habitual que exista miotonía de prensión y percusión, además de descargas miotónicas en la electromiografía. Aunque en la biopsia de nervio safeno sólo hay cambios inespecíficos, en la biopsia muscular se observan vacuolas autofágicas y acumulación lisosómica. La debilidad y las elevaciones de CK suelen remitir tras la interrupción del fármaco. La colchicina probablemente causa neuropatía por interferencia con el transporte axoplásmico y alteración del montaje microtubular axonal.

### Dapsona

La dapsona se emplea en el tratamiento de la lepra y en otras alteraciones cutáneas. Las dosis altas pueden ocasionar una neuropatía de predominio motor caracterizada por debilidad y atrofia de los músculos distales, con afectación especial de los músculos intrínsecos de la mano. También puede presentarse una neuropatía óptica grave. La reducción de las VCN motoras es ligera, aun en presencia de denervación grave, lo que indica una neuropatía axonal. La recuperación es lenta una vez deja de administrarse el fármaco.

### Didesoxinucleósidos

La zalcitabina (didesoxiciditina; ddC), didanosina (didesoxiinosina; ddi) y estavudina (dideshidrodesoxitimidina, d4T) son análogos de los nucleósidos que inhiben la transcriptasa inversa y se emplean para tratar la infección por el VIH-1. Estos agentes causan una disestesia sensitiva neuropática limitante de la dosis (Dalakas, 2001). El empleo combinado de estos fármacos aumenta de manera sustancial el riesgo de neuropatía. Las dosis altas de ddC producen una neuropatía sensitiva dolorosa que puede progresar hasta 3 semanas después de interrumpir el tratamiento («*coasting*»). Las dosis bajas ocasionan una neuropatía sensitiva dolorosa en el 10-30% de los pacientes. La presencia de neuropatía preexistente, diabetes, consumo excesivo de alcohol y concentraciones bajas de cobalamina sérica son factores de riesgo que predisponen a la aparición de una neuropatía por nucleósidos. La reversión parcial de los síntomas después de la suspensión del fármaco permite distinguir clínicamente la neuropatía por ddC de la polineuropatía sensitiva distal de características similares asociada con el VIH-1. Se están acumulando pruebas sobre el papel de la disfunción mitocondrial en la patogenia de la neuropatía por análogos de los nucleósidos. Se han descrito alteraciones mitocondriales con depleción de ADN mitocondrial en los axones y las células de Schwann de nervios sensitivos de pacientes tratados con ddC.

### Disopiramida

Algunos casos de neuropatía periférica sensitivomotora reversible se han asociado con la administración del agente antiarrítmico cardíaco disopiramida (Briani et al, 2002).

### Disulfiram

El disulfiram se utiliza como tratamiento del alcoholismo. La incidencia de neuropatía se relaciona con la dosis. La mayoría de los pacientes que reciben dosis diarias de 500 mg o mayores presentan lesiones nerviosas después de 6 meses. Entre las manifestaciones clínicas se incluyen, inicialmente, alteración de la sensibilidad distal y, después, debilidad progresiva. Los estudios de conducción nerviosa y el EMG indican una neuropatía axonal. También puede observarse una encefalopatía o disfunción de los ganglios basales en pacientes tratados con dosis altas del fármaco. En la biopsia del nervio safeno se ve una degeneración axonal aguda y pérdida de fibras mielínicas, además de acumulación de neurofilamentos en los axones engrosados. La mejoría aparece después de algunos meses de suspender el fármaco. Se desconoce el mecanismo de la neurotoxicidad, pero la toxicidad está causada por disulfuro de carbono, un metabolito del disulfiram, y se ha propuesto que causa una lesión mitocondrial.



### ***Etambutol***

El etambutol es un fármaco antituberculoso que ocasiona neuropatía sensitiva periférica y neuropatía óptica después de la administración prolongada a dosis superiores a 20 mg/kg/día.

### ***Etopósido***

El etopósido es un derivado semisintético de la podofilotoxina con comprobada actividad antineoplásica en CPCP y linfomas. La neuropatía axonal sensitiva distal se desarrolla en aproximadamente un 10% de los pacientes que reciben dosis altas de este fármaco.

### ***Oro***

Las sales orgánicas de oro se emplean con frecuencia en el tratamiento de la artritis reumatoide. Las reacciones alérgicas tóxicas son bien conocidas y afectan a piel, riñones y sangre, mientras que las complicaciones neurotóxicas son poco comunes. Los pacientes pueden desarrollar una polineuropatía axonal distal relacionada con la dosis. Muchos pacientes presentan las características distintivas de mioquimia profunda, calambres musculares, insomnio y disfunción autónoma representada por sudoración e hipertensión lábil. Después de la interrupción del fármaco la mejoría es constante. Los informes comunicados de algunos casos aislados indican que el tratamiento con oro puede precipitar un síndrome similar al SGB, con una debilidad rápidamente ascendente en los miembros, parestesia sensitiva y proteínas elevadas en el LCR. En estos casos, los estudios de conducción nerviosa evidencian la existencia de una neuropatía desmielinizante.

### ***Heroína***

En los adictos a la heroína se ha comunicado la aparición de plexopatías lumbosacras y braquiales de causa no traumática. En los pacientes que abandonaron la droga, las recaídas después de un período de abstinencia se asocian, en un tercio de los pacientes, con la recurrencia de los síntomas. El dolor intenso es la forma más común de presentación clínica, mientras que la debilidad y la afectación sensitiva son menos importantes. La recuperación espontánea se produce de forma lenta en el lapso de semanas o meses. El mecanismo de producción de esta plexopatía es poco claro. Entre heroínómanos también se producen varias mononeuropatías, habitualmente inducidas por compresión.

### ***Hidralazina***

La hidralazina es un fármaco antihipertensivo que puede producir un síndrome similar al lupus y que en raras ocasiones causa una polineuropatía de predominio sensitivo. El adormecimiento y el hormigueo en las porciones distales de las extremidades, sin signos clínicos evidentes, pueden desarrollarse en el 15% de los pacientes que reciben hidralazina. La neuropatía puede ser secundaria a una deficiencia de piridoxina causada por un mecanismo similar al asociado con la isoniazida. Los síntomas mejoran después de la retirada del fármaco o con la administración de suplementos de dosis bajas de vitamina B<sub>6</sub> (50-100 mg diarios).

### ***Isoniazida***

La INH es un eficaz fármaco antituberculoso que interfiere con las coenzimas dependientes de la vitamina B<sub>6</sub> lo que lleva a la deficiencia

de piridoxina. La INH es acetilada en el hígado por la enzima acetiltransferasa. Los individuos incapaces de acetilar a un ritmo normal (acetiladores lentos) tienen altas concentraciones sanguíneas de INH libre durante periodos más prolongados de tiempo que los acetiladores rápidos, por lo que son más susceptibles a la aparición de toxicidad neuropática. La acetilación lenta es hereditaria y de carácter autosómico recesivo. La polineuropatía por INH se produce en aproximadamente el 2% de los pacientes que reciben la dosis convencional (3-5 mg/kg al día); esta incidencia aumenta con dosis altas. Suelen pasar 6 meses antes de que aparezcan los síntomas neuropáticos de parestesias, disminución de la sensibilidad en las extremidades inferiores y debilidad. El proceso patológico primario es la degeneración axonal que afecta tanto a las fibras mielínicas como a las no mielínicas, a menudo con una importante regeneración axonal. A menos que esta alteración se detecte muy tarde, la recuperación es rápida. La coadministración de vitamina B<sub>6</sub> (50-100 mg diarios) evita la neuropatía.

### ***Leflunomida***

La leflunomida es un fármaco antiinflamatorio modificador de la enfermedad que se emplea en el tratamiento de la artritis reumatoide. Puede desarrollarse una neuropatía axonal sensitiva y, en ocasiones, motora, meses después de iniciar dicho tratamiento (Bonnell y Graham, 2004; Martin et al. 2006). Los pacientes que suspenden el fármaco en los 30 días siguientes al inicio de los síntomas tienen más probabilidades de mejorar los síntomas o de presentar una recuperación completa que los pacientes que siguieron empleando el fármaco durante más tiempo.

### ***Linezolid***

La linezolid es una oxazolidinona usada frente a microorganismos grampositivos resistentes a vancomicina y a meticilina. Su utilización crónica (más de los 28 días recomendados) puede causar una neuropatía de predominio sensitivo y poco reversible, con afectación de fibras nerviosas grandes y pequeñas. Se desconoce el mecanismo de la toxicidad nerviosa, pero puede estar relacionada con la inhibición de la síntesis de proteínas nerviosas o con disfunción mitocondrial (Bressler et al, 2004; Zivkovic y Lacomis, 2005). También puede desarrollarse una neuropatía óptica con el empleo prolongado.

### ***Agentes hipolipemiantes***

En un reducido número de estudios de casos y controles y de cohortes se ha afirmado que los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-(HMG)-CoA-reductasa, o estatinas, provocan una neuropatía sensitivo-motora axonal y reversible. Sin embargo, la controversia y las dudas acompañan a la existencia real de esta asociación, su gravedad y extensión, la fisiopatología y los beneficios frente a los riesgos de las estatinas (Bays, 2006; Guyton, 2006; Leis et al, 2005). Incluso si las estatinas causan una neuropatía periférica, el riesgo atribuible es reducido y debe considerarse frente al beneficio de estos fármacos en la prevención y en la reducción de episodios cardiovasculares y cerebrovasculares (McKenney et al, 2006). Se calcula que la incidencia de neuropatía es de 12 casos por 100.000 personas-año o una prevalencia de 60 casos por 100.000 personas. No puede excluirse completamente el papel directo del síndrome metabólico subyacente, de la hiperlipemia o de la intolerancia a la glucosa no identificada

(Hoffman-Snyder et al, 2006) en el desarrollo de la neuropatía en pacientes tratados con estatinas.

### Metronidazol y misonidazol

El metronidazol se utiliza en general para el tratamiento de las infecciones causadas por protozoos y por bacterias anaerobias, así como en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, de las úlceras pépticas causadas por *Helicobacter pylori* y de las infecciones de las vías urinarias. Este fármaco puede producir una polineuropatía de predominio sensitivo o una neuropatía sensitiva como consecuencia del empleo crónico de dosis acumuladas que exceden los 30 g. Los pacientes que toman dosis altas durante un periodo de tiempo corto por infecciones agudas también pueden desarrollar estas neuropatías. Puede producirse tanto una degeneración axonal de fibras mielínicas como de no mielínicas, con una leve mejoría después de interrumpir la toma de la medicación. El misonidazol, un compuesto relacionado que se emplea como un agente experimental sensibilizador de la radiación, ocasiona una neuropatía sensitiva similar. El mecanismo puede incluir la unión de ADN.

### Nitrofurantoína

La nitrofurantoína es un antibiótico de amplio espectro utilizado como tratamiento de las infecciones del tracto urinario. Puede desarrollarse una polineuropatía sensitivomotora del tipo axonal distal de semanas a meses después de comenzado el tratamiento con el fármaco. Entre los síntomas son frecuentes el adormecimiento distal, las parestesias y la debilidad. A veces, la neuropatía progresa de manera rápida. La insuficiencia renal, sobre todo en ancianos y en mujeres, predispone a los pacientes a desarrollar una neuropatía por las concentraciones tisulares excesivas de nitrofurantoína, que es excretada de forma habitual por los riñones. Los pacientes con diabetes preexistente también presentan un mayor riesgo de desarrollar neuropatía. En los estudios electrofisiológicos se observan los cambios habituales de la axonopatía distal. En la biopsia del nervio se ve la degeneración axonal. No está claro el mecanismo de la toxicidad, pero se cree que se debe a la inhibición de la síntesis de acetil-CoA por derivados furanos o a la acumulación de metabolitos como semicarbizida que se sabe que causa una neuropatía en animales de experimentación. La mejoría se produce tras interrumpir la medicación, pero puede ser incompleta, en especial si hay debilidad.

### Óxido nitroso

Una neuropatía de predominio sensitivo y asociada con mielopatía se desarrolla en individuos que abusan o se exponen repetidamente al óxido nitroso ( $N_2O$ ), un agente anestésico inhalatorio que también se emplea en la industria alimentaria como propelente aplicador de crema. Los síntomas neurológicos aparecen después de su abuso intencionado o, pocas veces, por la contaminación en el quirófano o en consultas odontológicas pediátricas con eliminación defectuosa del  $N_2O$ . Son síntomas comunes los dolores radiculares de tipo punzante, con adormecimiento y pérdida sensitiva distal. Durante la exploración pueden detectarse el signo de Lhermitte o Lhermitte inverso (flexión del cuello que induce una sensación de shock eléctrico atravesando desde el pie hacia arriba), así como un aumento de los reflejos y de los signos de extensión plantar. En los estudios de conducción nerviosa se observa una disminución de la amplitud de los SNAP. El óxido nitroso inhibe la enzima metionina sintasa depen-

diente de la vitamina  $B_{12}$ , lo que produce un síndrome clínico indistinguible de la deficiencia de vitamina  $B_{12}$ . La anestesia con óxido nitroso podría precipitar una degeneración combinada subaguda en pacientes con deficiencia no diagnosticada de cobalamina. El ácido metilmalónico sérico y la homocisteína pueden estar significativamente elevados. El pronóstico posterior a la suspensión de la exposición es bueno, a menos que la mielopatía sea grave. Los suplementos de vitamina  $B_{12}$  no parecen ser beneficiosos en el tratamiento de la mieloneuropatía por  $N_2O$ .

### Perhexilina

El maleato de perhexilina, hoy día usado raramente en algunos países, pero no en Estados Unidos, para el tratamiento de la angina de pecho, causa una neuropatía desmielinizante reversible similar a una polineuropatía desmielinizante inflamatoria.

### Fenitoína

La fenitoína es un fármaco antiepiléptico empleado con mucha frecuencia, que puede ocasionar polineuropatía leve o asintomática después de varios años de exposición. Las manifestaciones habituales se limitan a arreflexia de las extremidades inferiores, pérdida sensitiva distal y una reducción leve de la velocidad de conducción. El grado de alteración suele ser proporcional a la duración del tratamiento con fenitoína. La deficiencia de folato, que puede desarrollarse durante el tratamiento con fenitoína, no se relaciona con el comienzo de la neuropatía.

### Piridoxina

Dosis altas de piridoxina (vitamina  $B_6$ , 250-3.000 mg/día) pueden causar una poliganglioneuropatía sensitiva grave y sobre todo uniforme. Son características habituales las parestesias dolorosas, la ataxia sensitiva y el signo de Lhermitte. En los estudios de conducción nerviosa se observan SNAP de baja amplitud o ausentes. En la biopsia del nervio safeno se encuentran una grave depleción de fibras mielínicas y una degeneración axonal aguda. En todos los pacientes con neuropatía sensitiva debe investigarse la utilización de piridoxina. Aunque su uso como agente de prescripción es hoy día limitado, los pacientes aún se lo autoadministran, sin signos de eficacia, para tratar el síndrome del túnel carpiano, el síndrome premenstrual, la hiperemesis gravídica y para practicar el culturismo. En estudios experimentales, dosis altas de piridoxina (300 mg/kg) producen la extensión dorsal de la degeneración de las raíces ganglionares. Se cree que la vulnerabilidad de los ganglios de las raíces posteriores a la piridoxina circulante se debe a una debilidad de la barrera hematoencefálica en esta región. Parece que es la propia piridoxina, y no sus metabolitos, la que ejerce el efecto tóxico. El hecho de que la mayoría de los casos clínicos se recupere de manera gradual indica que las neuronas disfuncionales de los ganglios de las raíces dorsales pueden recuperar su capacidad funcional a pesar de los déficits sensitivos graves que aparecen en los estadios tempranos durante el curso de la enfermedad.

### Suramina

Originalmente se introdujo como agente parasitario, y actualmente se utiliza como un fármaco antineoplásico para tratar enfermedades malignas refractarias. Actúa por inhibición de la actividad de la