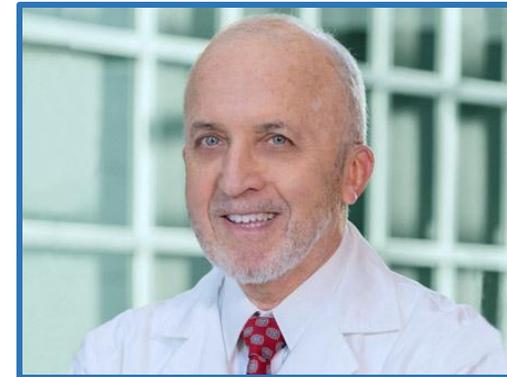


Estrategias para Manejar la Neuropatía después del Trasplante

(Strategies to Manage Neuropathy after Transplant)

**Simposio de Supervivencia
Celebrando una Segunda
Oportunidad en la Vida**

27 de Abril – 3 de Mayo, 2024



**Jose Biller, MD, FACP,
FAAN, FANA, FAHA**

Profesor de Neurología y Cirugía
Neurológica y Presidente de Neurología
en la Facultad de Medicina Stritch de la
Universidad Loyola de Chicago



LOYOLA
UNIVERSITY
HEALTH SYSTEM

We also treat the human spirit.®

Neuropatías después del Trasplante de Médula Ósea/Células Madre

José Biller, MD, FACP, FAAN, FANA, FAHA

Presidente, Departamento de Neurología, Loyola Medicine

Profesor de Neurología y Neurocirugía

Facultad de Medicina Stritch de la Universidad Loyola Chicago

Declaración de Divulgación

- **Divulgación de Información Financiera :**
 - Miembro del Consejo Editorial sobre Accidentes Cerebrovasculares
Actualizado
- **Divulgación de Usos No Etiquetados/No Aprobados :**
 - Nada que divulgar

Esquema de la Conferencia

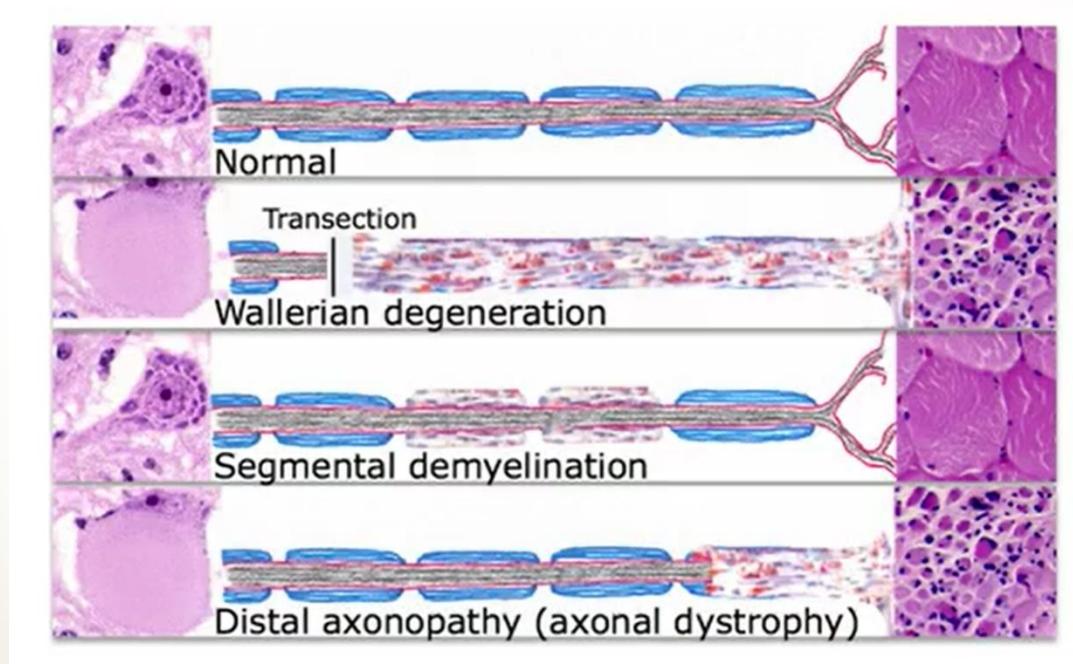
- Evaluación de la neuropatía periférica
- Síndromes de dolor neuropático
- Mieloma Múltiple
- Paraproteinemia
- Macroglobulinemia de Waldenstrom
- Crioglobulinemia
- Linfoma Maligno
- Trasplante de Médula Ósea
- Complicaciones del Tratamiento
- Estrategias de Gestión

Objetivos de Aprendizaje

- Resumir los diferentes tipos de neuropatías asociadas con el trasplante de médula ósea y trastornos relacionados
- Resaltar los síntomas y signos comunes de las neuropatías periféricas y autonómicas
- Revisar cómo se diagnostican las neuropatías
- Destacar terapias farmacológicas y no farmacológicas

Definición de Neuropatía Periférica

- Daño a los nervios periféricos
- Normalmente afecta a las fibras nerviosas más largas
- Neuropatía “Guante de media”



Abordaje de las Neuropatías

- ✓ ¿Es una neuropatía?
- ✓ ¿Es una mononeuropatía, una mononeuropatía múltiple o una polineuropatía?
- ✓ ¿Es motora, sensorial, autónoma o mixta?
- ✓ ¿Es fibra grande o fibra pequeña?
- ✓ ¿Es aguda, subaguda o crónica?
- ✓ ¿Es neuropatía axonal o desmielinizante?
- ✓ ¿Cuál es la causa?

Evaluación de Neuropatías Periféricas

¿Cuál es la distribución?

- Mononeuropatía
- Mononeuropatía múltiple
- Polineuropatía de predominio distal
- Polineuropatía distal y proximal
- Plexopatía
- Radiculopatía

Evaluación de Neuropatías Periféricas

¿Qué fibras nerviosas están involucradas?

- Motoras
- Sensoriales
- Ambas (motoras and sensoriales)
- Autonómicas

Evaluación de Neuropatías Periféricas

¿Cuál es el curso del tiempo?

- Agudas
- Subagudas
- Crónicas

Evaluación de Neuropatías Periféricas

¿Hay otras características?

- Arcos altos
- Dedos de martillo
- Trastorno por consumo de alcohol
- Dietas
- Enfermedades comórbidas
- Medicamentos
 - por ejemplo, taxanos, medicamentos con platino, alcaloides de la vinca, talidomida, bortezomib, ciclofosfamida, metotrexato
- Historia familiar

Evaluación de Neuropatías Periféricas

Síntomas/Signos Sensoriales

■ Positivos

- Parestesias (hormigueo, picazón, sensación de “pinches y agujas”)
- Dolor

■ Negativos

- Entumecimiento
- Sensación reducida o ausente
- Inestabilidad postural (dificultad para mantener el equilibrio estando de pie)

Evaluación de Neuropatías Periféricas

Examen Sensorial

- Percepción de tacto ligero
 - Gradiente distal-proximal
- Dolor (estímulos nocivos)
 - Gradiente distal-proximal
- Sensación de temperatura
 - Discos circulares en el diapasón de 128 Hz
- Sentido de posición conjunta
 - $<1^\circ$ en los dedos
 - 3° en los dedos de los pies
- Percepción de vibración
 - Diapasón de 128 Hz
 - Gradiente distal-proximal

Evaluación de Neuropatías Periféricas

Examen Sensorial

■ Grandes fibras mielinizadas*

- Propiocepción (capacidad de sentir la ubicación y el movimiento de partes del cuerpo)
- Vibración
- Presión
- Tacto

■ Pequeñas fibras poco mielinizadas*

- Dolor
- Temperatura
- Tacto

* La mielina es la capa protectora que rodea los nervios

Evaluación de Neuropatías Periféricas

Síntomas/Signos Motores

■ Fasciculaciones

- Contracciones musculares involuntarias sin movimientos asociados de las extremidades

■ Calambres

■ Debilidad

■ Atrofia

- (adelgazamiento/pérdida de tejido muscular)

Evaluación de Neuropatías Periféricas

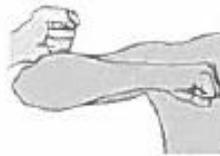
Evaluación de la Fuerza Muscular

- Prueba muscular manual cualitativa
- Dinamometría manual cuantitativa (dispositivo de resorte para probar la fuerza)

Escala del Consejo de Investigaciones Médicas

Escala	Descripción
0	Sin contracción muscular visible
1	Parpadeo o rastro de contracción, pero sin movimiento
2	Movimientos articulares activos cuando se elimina el efecto de la gravedad
3	Movimiento activo contra la gravedad
4	Movimiento activo contra la gravedad y la resistencia, pero más débil de lo normal
5	Energía normal

Evaluación de la Fuerza Muscular



Shoulder abduction
Deltoid
Axillary nerve
C5



Elbow extension
Triceps
Radial nerve
C7



Elbow flexion (Biceps brachii/pronator
Brachioradialis)
Radial nerve
C6



Wrist extension
Extensors
Radial nerve
C7



Finger extension
Extensor digitorum
Radial nerve
C7



Finger flexion
Flexor digitorum
Median and ulnar nerve
C8



Finger abduction
Flexor digitorum
Ulnar nerve
C8



Thumb abduction
Abductor pollicis longus
Median nerve
C7



Hip flexion
Iliopsoas
Lumbar plexus and femoral nerve
L1 L2



Hip flexion
Quadriceps femoris
Femoral nerve
L3 L4



Knee extension
Quadriceps femoris
Femoral nerve
L3 L4



Hip extension
Gluteus maximus
Sciatic nerve
L5 S1



Knee flexion
Hamstrings
Sciatic nerve
L5 S1

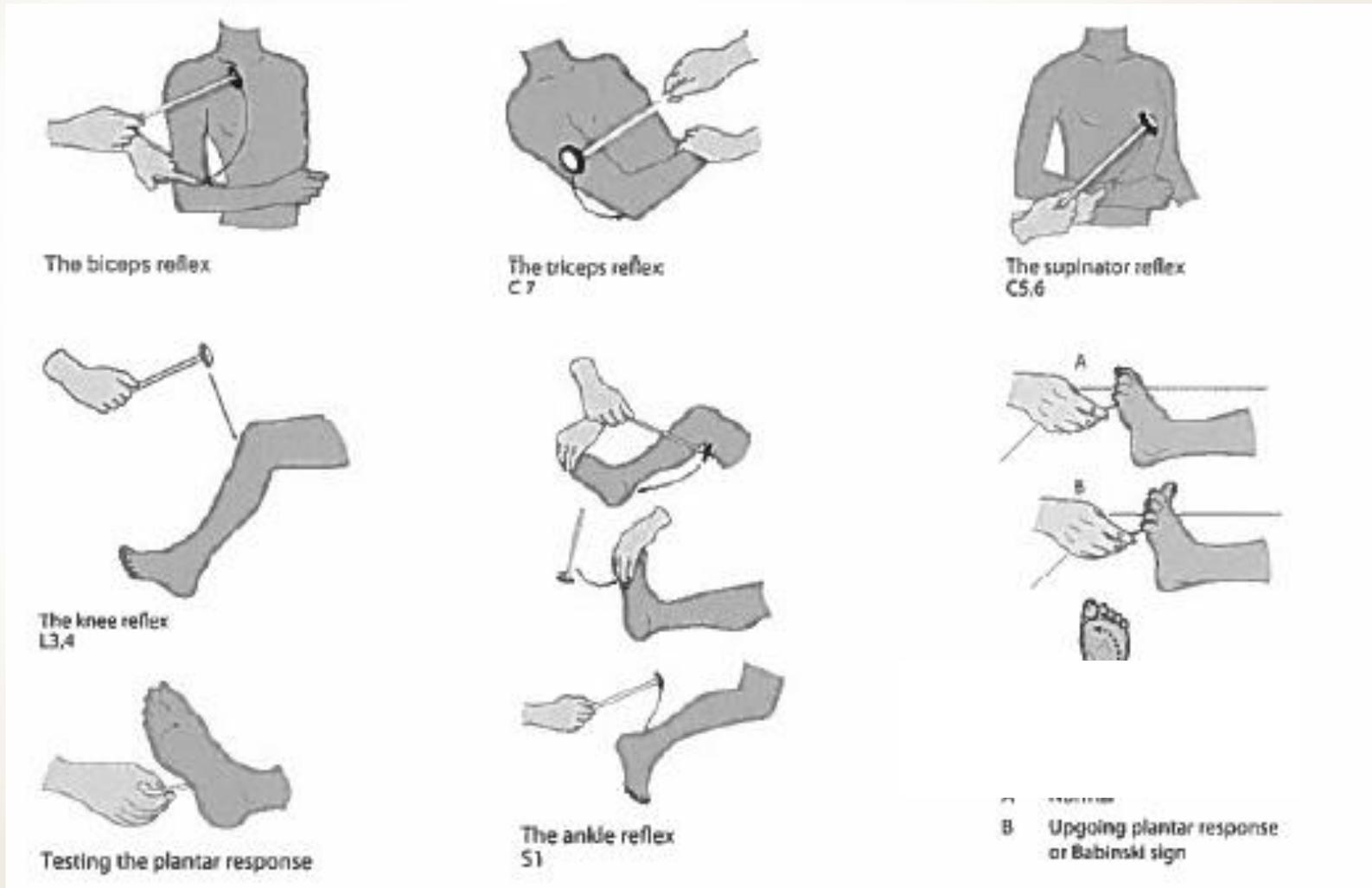


Ankle dorsiflexion
Tibialis anterior
Common peroneal nerve
L4 L5



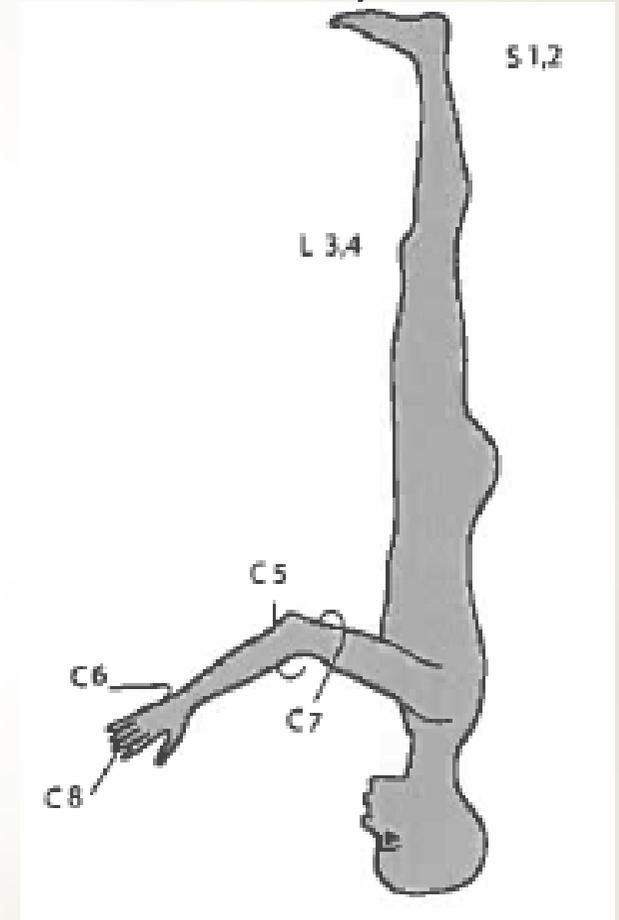
Plantar flexion
Gastrocnemius and soleus
Sacrocaudal nerve
S1 S2

Evaluación de los Reflejos de Estiramiento Muscular



Reflejos de Estiramiento Muscular

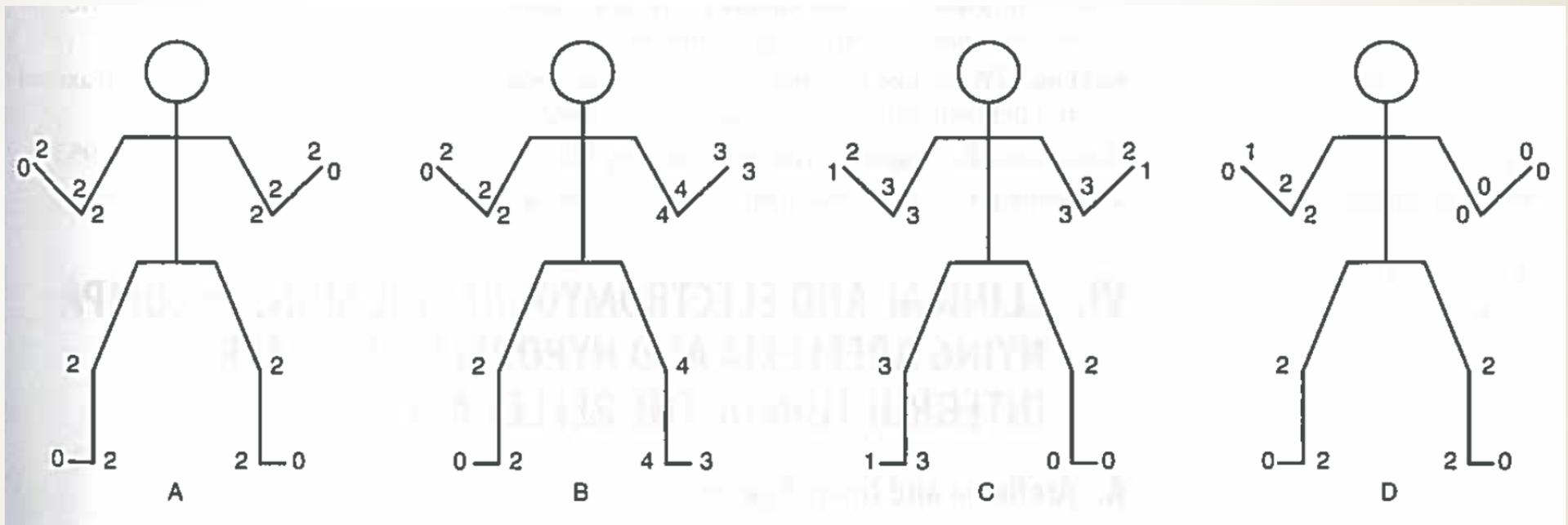
- Sacudida de la mandíbula (CNV aferente; CNV eferente)
- Bíceps (C5-C6)
- Braquioradial (C5-C6)
- Tríceps (C7-C8)
- Flexión de dedos (C7-T1)
- Cuádriceps (rotuliano) (L2-L4)
- Isquiotibiales mediales (L5-S1)
- Tríceps sural (Aquiles; tobillo) (S1-S2)
- Flexión del dedo del pie (S1-S2)



Clasificación de los Reflejos de Estiramiento Muscular

0	Areflexia (sin reflejos)
1	Hiporreflexia (disminución de reflejos)
2	Normal
3	Hiperreflexia (reflejos hiperactivos)
4	Clonus presente (espasmo muscular que implica contracciones rítmicas repetidas)

Método de figuras de palo para registrar los reflejos de estiramiento muscular



Neuropatía Autonómica

- La neuropatía autonómica ocurre cuando hay daño a los nervios que controlan las funciones automáticas del cuerpo.
- Puede afectar la presión arterial, el control de la temperatura, la digestión, la función de la vejiga y la función sexual.

Evaluación de Neuropatías Periféricas

Examen de Electrodiagnóstico

- Una extensión del examen neurológico
- EMG con aguja
- Pruebas de conducción nerviosa (las más informativas)

Evaluación de Neuropatías Periféricas

Pruebas Autonómicas

- Signos vitales ortostáticos
- Prueba de mesa inclinada
- Variabilidad del ritmo cardíaco
- Sudoración cuantitativa

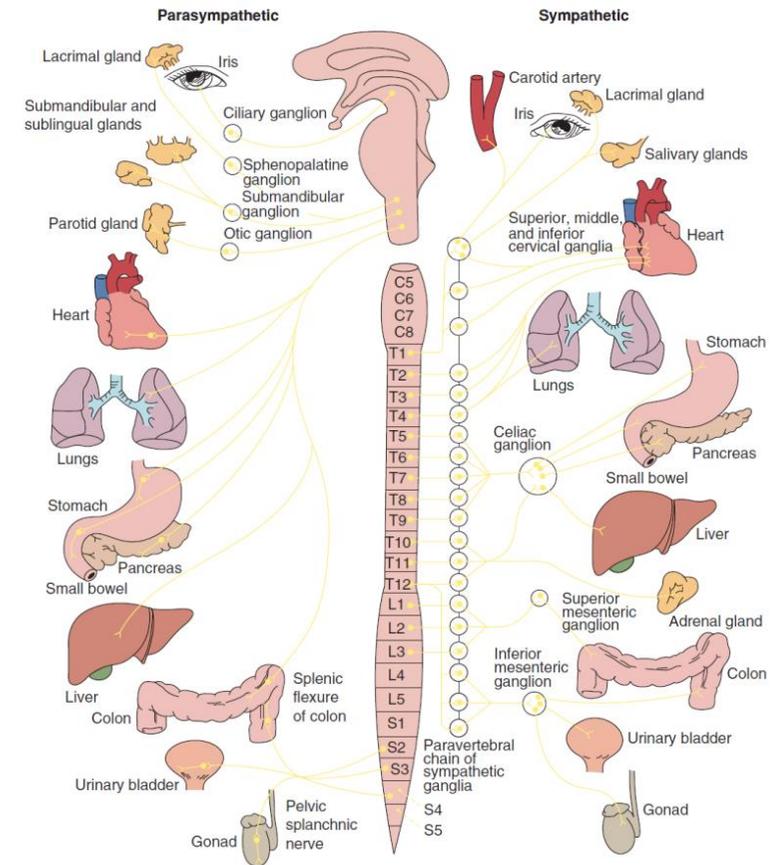
Simpático

Parasimpático

Entérico

Fallo autonómico

Hiperactividad autonómica



Evaluación de Neuropatías Periféricas

Otras Pruebas Auxiliares

- Biopsia de piel (neuropatías de fibras pequeñas)

Neuropatías Dolorosas

- Diabetes mellitus
- Enfermedad del tejido conectivo (p. ej., artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico)
- Vasculítica (inflamación de los vasos sanguíneos)
- Gammapatías monoclonales (proteínas anormales en la sangre)
- Paraneoplásico (reacción del sistema inmunológico observada en algunos pacientes con cáncer)
- Neuropatías amiloides familiares o adquiridas
- Neuropatías de fibras pequeñas

Síndromes de Dolor Neuropático

- Plexopatías
 - Cervical, braquial, lumbosacra, sacra, coccígea (lesión de la red de nervios en el cuello, los brazos, la columna o el coxis)
- Mononeuropatía dolorosa
 - Daño a un solo nervio
- Neuropatía sensorial paraneoplásica
 - Daño nervioso no metastásico asociado con el cáncer

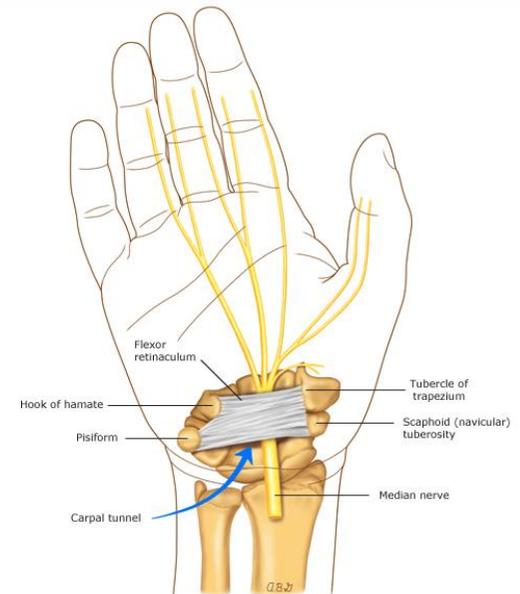
Neuropatía Periférica y Mieloma Múltiple

- Poco común
- Sensorimotor > sensorial puro
- Inicio gradual > agudo/subagudo
- Hipotensión postural, impotencia, dolor, síndrome del túnel carpiano (STC), pérdida sensorial disociada SI amiloidosis sistémica
- Degeneración axonal

Síndrome del Túnel Carpiano

- Neuropatía por atrapamiento más común
- Prevalencia de vida 10%; bilateral en 50%
- Más común en mujeres
- Síndrome clínico
- Síntomas principalmente sensoriales
- Pocas señales
- Dolor no es característica destacada
- Ocasionalmente y en casos graves: agarre débil, caída de objetos, pérdida de destreza
- Signos: Movimiento rápido (movimiento de sacudida de las muñecas), sensación de “hormigueo”

Structures involved with carpal tunnel syndrome



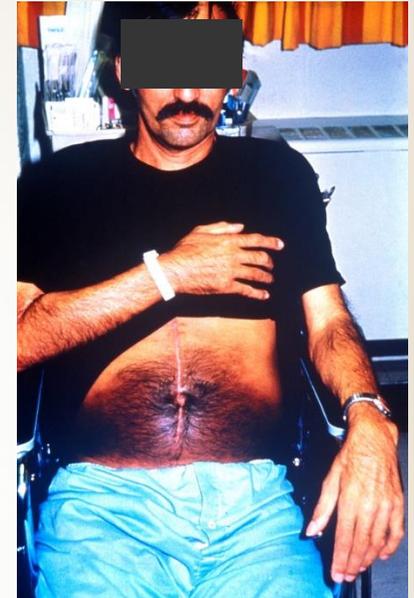
This is a depiction of the volar surface of the right hand showing the relationship of the median nerve to the transverse carpal ligament (flexor retinaculum). The ligament attaches to the carpal bones, including the hamate, pisiform, trapezium, and scaphoid tuberosity (navicular).

Neuropatía Periférica en Mieloma Osteosclerótico (Síndrome POEMS)

- **P**olineuropatía
- **O**rganomegalia
- **E**ndocrinopatía
- **M** proteína
- **S**kin changes (Cambios en la piel)

Neuropatía Periférica en el Síndrome POEMS

- Dos veces más común en hombres que en mujeres
- La neuropatía puede existir 1 o 2 años antes del diagnóstico
- Motor, sensorimotor, distal y simétrica
- Progresión lenta con extensión proximal
- Papiledema
- Hiperpigmentación e hipertrichosis
- Hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía
- Ginecomastia, amenorrea, impotencia, atrofia testicular
- Dedos en palillo de tambor, uñas blancas



Neuropatía Periférica en la Macroglobulinemia de Waldenstrom

- Sensoriomotor
- PLEX (si síndrome de hiperviscosidad)
- Quimioterapia (clorambucilo) sola o en combinación con PLEX

Neuropatía Periférica en Crioglobulinemia

- Neuropatía simétrica, principalmente sensorial, con dolor e hiperestesia prominentes
- En ocasiones, neuropatía multifocal
- Los nervios craneales pueden estar involucrados
- Leve desaceleración de las velocidades de conducción nerviosa (VCN)
- Intercambio de plasma (PLEX)
- Interferón α en pacientes con evidencia serológica de infección por hepatitis C
- Minimizar la exposición al frío

Neuropatía Periférica en Linfoma Maligno

- Sensoriomotor agudo (tipo Síndrome de Gullain-Barré)
- Neuropatía motora subaguda
- Neuropatía sensorial
- Linfoma asociado al VIH

Neuropatía Periférica Asociada con Trasplante de Médula Ósea/Células Madre

- Los síntomas de neuropatía y los calambres musculares son mucho más frecuentes entre los supervivientes después del trasplante de células hematopoyéticas de lo que se pensaba anteriormente
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)
 - Debilidad progresiva y sensación reducida en brazos y piernas
- Polirradiculopatías axonales
- Plexopatías braquiales
 - Daño a los nervios que van desde la parte inferior del cuello hasta el hombro

Neuropatía Periférica Inducida por Quimioterapia (NPIQ)

- ¿El paciente ha recibido un agente neurotóxico?
- Ruta de administración
- Dosis

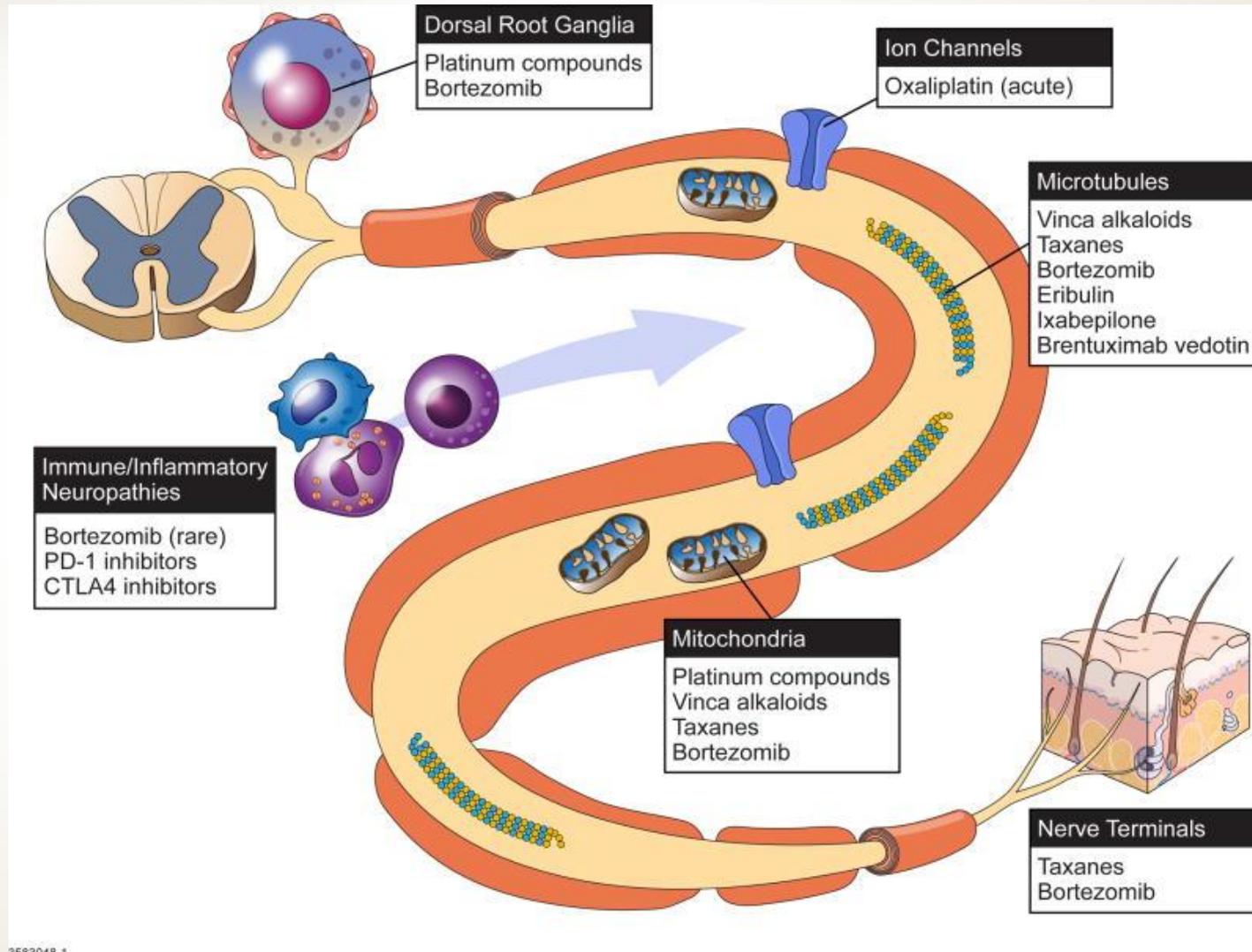
Neuropatía Periférica Inducida por Quimioterapia (NPIQ)

- Cisplatino, carboplatino, oxaliplatino
- Paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel, nab-paclitaxel
- Vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina
- Eribulina
- Ixabepilona
- Brentuximab vedotina
- Bortezomib
- Talidomida, lenalidomida, pomalidomida
- Ipilimumab
- Pembrolizumab
- Nivolumab

Quimioterapia y Neurotoxicidad

- **Alcaloides de la vinca (vincristina):** Polineuropatía axonal, pie caído, arreflexia, parálisis del nervio craneal, disfunción autonómica, ceguera cortical, parkinsonismo, ataxia, mielopatía de la columna dorsal, síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)
- **Carboplatinos (cisplatino):** Polineuropatía axonal, ototoxicidad, desmielinización de columnas posteriores, SEPR
- **Taxanos (paclitaxel):** Polineuropatía de fibras pequeñas y grandes, desmielinización de columnas posteriores, encefalopatía, convulsiones
- **L-asparaginasa, pegaspargasa:** Encefalopatía, trombosis venosa cerebral y del seno dural
- **Inhibidores de la calcineurina (tacrolimus):** Temblores, mioclonías; convulsiones, dolor de cabeza, insomnio, SEPR
- **5-fluorouracilo:** síndrome cerebeloso, encefalopatía aguda, síndrome parkinsoniano poco frecuente, toxicidad ocular
- **Participadores inespecíficos de células T (blinatumomab):** Encefalopatía, afasia, convulsiones
- **Inhibidores de Puntos de Control Inmunológico:** Encefalitis, meningitis aséptica, síndrome de Guillain-Barré
- **Terapia de células CAR T:** edema cerebral difuso, aumento de la presión intracraneal (API), encefalopatía, convulsiones, SEPR
- **Análogos de nucleósidos (citarabina):** Degeneración cerebelosa, meningitis aséptica, mielitis transversa, neuropatía periférica rara, síndrome de Horner, parálisis pseudobulbar, plexopatía braquial, SEPR
- **Metotrexato:** Meningitis aséptica, leucoencefalopatía progresiva, mielopatía transversa, ceguera transitoria, SEPR

Neuropatía Periférica Inducida por Quimioterapia (NPIQ)



3583048-1

Manejo de Neuropatías Periféricas

- Educación del paciente
- Cuidado físico
- Dispositivos para ayudar a la función (por ejemplo, aparatos ortopédicos para tobillo y pie)
- Ejercicio suave

Manejo Farmacológico de las Neuropatías Periféricas

Tratamiento Modificador de Enfermedades

- Corticosteroides
- Inmunoglobulina (intravenosa, subcutánea)
- Intercambio de plasma (PLEX)
- Otros

Tratamiento Farmacológico del Dolor Neuropático

- Gabapentinoides: Gabapentina, Pregabalina
- Otros medicamentos anticonvulsivos: oxcarbazepina, carbamazepina, lamotrigina, valproato
- Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, nortriptilina, desipramina, imipramina
- Inhibidores de la recaptación de serotonina norepinefrina: duloxetina, venlafaxina
- Lidocaína tópica
- Opioides
- Antagonistas del N-metil D-aspartato: ketamina oral o parenteral
- Cannabinoides

Tratamiento del Dolor Neuropático

Drug	Mode of action	Cautions	Major side effects	Other benefits
TCA	Inhibition of reuptake of serotonin and/or norepinephrine, block of sodium channels, anticholinergic	Post-infarct states, arrhythmias	Sedation, anticholinergic effects	Improvement of depression and sleep disturbance
SNRI	Inhibition of both serotonin and norepinephrine reuptake	Hepatic dysfunction, renal insufficiency, alcoholism, cardiac disease	Nausea	Improvement of depression
Gabapentin	Decreases release of glutamate, norepinephrine, and substance P, with ligands on $\alpha 2$ - δ subunit of voltage-gated calcium channel	Renal insufficiency	Sedation, dizziness, peripheral oedema	No clinically significant drug interactions
Pregabalin	See above	See above	See above	See above plus improvement of sleep disturbance and anxiety
Opioids	μ -Receptor agonism, inhibition of norepinephrine and serotonin reuptake	History of substance abuse, suicide risk, driving impairment, concomitant use of SSNRI, tricyclic antidepressant (serotonin syndrome)	Nausea/vomiting, constipation, dizziness	No systemic side effects and rapid onset of analgesic effect

Neuroendocrinology 2013;98:267-280

- TCAs incluyen amitriptilina, nortriptilina y desipramina
- SNRIs incluyen duloxetina y venlafaxina

Ensayos NPIQ patrocinados por el NCI

Prevención

- Ácido alfa lipoico
- IV Calcio/magnesio
- Vitamina E
- Acetil-L-carnitina
- Glutación

Sintomático

- Nortriptilina
- Gabapentina
- Lamotrigina
- Amifostina
- Amitriptilina/ketamina tópica
- Baclofeno/amitriptilina/ketamina tópicos
- **Duloxetina**

Tratamiento de la Neuropatía Periférica Inducida por Quimioterapia (NPIQ)

Mensajes para Llevar a Casa

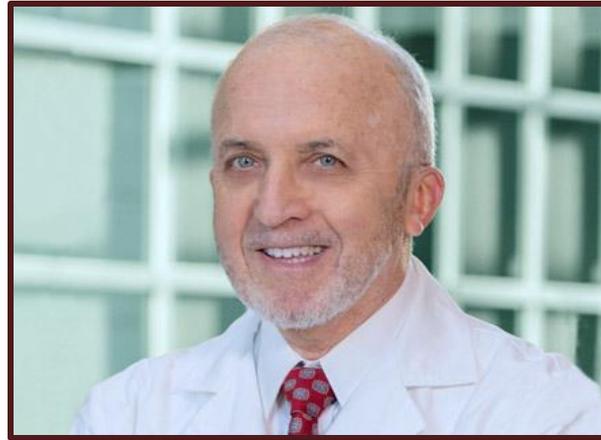
- Minimizar la polifarmacia
- Sólo la duloxetina ha mostrado una eficacia clara en un estudio de fase III
- **Opioides no recomendados para NPIQ**

Procedimientos de Intervención Específicos para NPIQ

- Acupuntura
- Crioterapia
- Terapia de compresión
- Neuro-retroalimentación
- Terapia física
- Entrenamiento sensoriomotor
- Entrenamiento con vibraciones de todo el cuerpo
- Otras intervenciones



¿Preguntas?



**Jose Biller MD, FACP,
FAAN, FANA, FAHA**

Profesor de Neurología y Cirugía
Neurológica y Presidente de Neurología
en la Facultad de Medicina Stritch de la
Universidad Loyola de Chicago

¡Háganos saber cómo BMT InfoNet puede ayudarlo!



Visite nuestro sitio web:

bmtinfonet.org

Envíenos un correo electrónico:

help@bmtinfonet.org

Llámenos al teléfono:

888-597-7674 o 847-433-3313

**¡Estamos aquí para ayudarlo
en cada paso del camino!**