



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

"NEUROPATIA DEL PACIENTE DIABETICO COMPARADA CON LA NEUROPATIA DEL PACIENTE NO DIABETICO, SELECCION DE MEDICAMENTOS Y MANEJO TERAPEUTICO"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO PRESENTA: ROGER ALFREDO HERRERA VICTORIA

ASESOR: M. en F. C. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVANZADA DE
MEXICO

ASUNTO VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

AT'N: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Neuropatía del paciente diabético comparada con la neuropatía del paciente no diabético, selección de medicamentos y manejo terapéutico".

que presenta el pasante: Roger Alfredo Herrera Victoria
con número de cuenta 8218306-6 para obtener el TITULO de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

A T E N T A M E N T E

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 22 de Mayo de 2001

PRESIDENTE	<u>M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	
VOCAL	<u>M. en C. Francisco López Mejía</u>	
SECRETARIO	<u>Q.F.I. Guadalupe Koizumi Castro</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>M. en F.C. Cecilia Hernández Barba</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>M. en F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy</u>	

“La sabiduría no nos viene dada, sino que debemos descubrirla por nosotros mismos, después de un viaje que nadie puede ahorrarnos o hacer por nosotros”

Marcel Proust.

“Por muy grande que sea mi limitación debo perseverar siempre para alcanzar el éxito, el mundo es de quien se atreve y en todo momento debo hallarme ahí para conquistarlo”

Roger A. Herrera Victoria.

Si yo hablase lenguas humanas y angélicas y no tengo amor, vengo a ser como metal que resuena o címbalo que retiñe.

Y si tuviese profecía y entendiese todos los misterios y toda ciencia, y si tuviese toda la fe, de tal manera que trasladase los montes y no tengo amor, nada soy.

Y si repartiese todos mis bienes para dar de comer a los pobres, y si entregase mi cuerpo para ser quemado y no tengo amor, de nada me sirve.

El amor es sufrido, es benigno; el amor no tiene envidia, el amor no es jactancioso, no se envanece;

No hace nada indebido, no busca lo suyo, no se irrita, no guarda rencor; no goza de la injusticia, mas goza de la verdad.

Todo lo sufre, todo lo cree, todo lo espera, todo lo soporta.

Cuando yo era niño, hablaba como niño, pensaba como niño, juzgaba como niño; mas cuando ya fui hombre, dejé lo que era de niño.

La fe, la esperanza y el amor permanecen, pero de los tres el mayor de ellos es el amor.”

(1 Corintios 13: 1-13)

AGRADECIMIENTOS

“Gracias Dios mío por permitir que lográramos este objetivo, te dedico humildemente ésta tesis en reconocimiento a tu infinito amor, paciencia y cariño para conmigo”

Mamá Elsitita: †

El tema de este trabajo de titulación es un pequeño homenaje a tus desvelos, tu lucha diaria, tus consejos, tu paciencia y tu cariño, me diste el mejor ejemplo con tu conducta, aunque físicamente no puedas estar presente sin tu guía jamás hubiera podido lograr nuestro gran sueño.

Todo tu esfuerzo y amor se ha cristalizado y se que en donde te encuentres podrás disfrutar de este logro.

Mami Susi:

Eres lo más delicado y hermoso, gracias a Dios que todavía te encuentras entre nosotros. Parte de este trabajo también te corresponde Que Dios te bendiga madre mía.

Familia Victoria:

A todos los que forman parte de esta familia les corresponde parte de mi éxito, nunca me he sentido solo y al final logramos la anhelada meta.

UNAM y FESC CUAUTITLÁN:

Reconozco el privilegio de ser Universitario, toda la formación académica de excelencia se las debo incondicionalmente, agradezco el permitirme mejorar como persona y fortalecerme como una roca.

Secundaria #245

La escuela es mi segunda casa, me revitaliza día con día ya que cumple con mi sueño y fortalece mi vocación de maestro, enseñar es un privilegio ya que aprendo cosas nuevas todos los días.

ÍNDICE

I.- INTRODUCCIÓN

II.- OBJETIVOS

III.- MARCO TEÓRICO

IIIa.- GENERALIDADES SOBRE SISTEMA NERVIOSO

IIIb.- GENERALIDADES SOBRE SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

IIIc.- NEUROANATOMÍA Y NEUROFISIOLOGÍA DE LA NEURONA

IIId.- NEUROANATOMÍA Y NEUROFISIOLOGÍA DE LAS FIBRILLAS MUSCULARES

IV.- NEUROPATOLOGÍA Y NEUROPATÍAS

IVa.- CLASIFICACIÓN DE LAS NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

IVb.- SÍNDROME DE LANDRY-GUILLAIN-BARRÉ

IVc.- POLINEUROPATÍA ALCOHÓLICA

V.- FÁRMACOS QUE CAUSAN NEUROPATÍAS

VI.- NEUROPATÍA EN EL PACIENTE DIABÉTICO

VIa.- DIABETES MELLITUS

VIb.- ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS

VIc.- POLINEUROPATÍA DIABÉTICA

VIId.- CLASIFICACIÓN DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

VIe.- BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS PRINCIPALES NEUROPATÍAS DIABÉTICAS

VII.- NEUROPATIA EN EL PACIENTE NO DIABÉTICO

VIIa.- NEUROPATÍAS ASOCIADAS A ENFERMEDADES SISTÉMICAS

VIIb.- OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS A LAS NEUROPATÍAS

VIIc.- NEUROPATÍAS RELACIONADAS CON ENFERMEDADES HEREDITARIAS.

VIIId.- NEUROPATÍA POR DEFICIENCIA DE VITAMINA B 12

VIIe.- NEUROPATÍAS AUTOINMUNES

VIIIf.- TABLA COMPARATIVA DE LA NEUROPATÍA DEL PACIENTE DIABÉTICO Y EL PACIENTE NO DIABÉTICO.

VIII.- SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y MANEJO TERAPÉUTICO DE LAS ENFERMEDADES NEUROPÁTICAS.

VIIIa.- ANALGÉSICOS

VIIIb.- CLASIFICACIÓN DE LOS ANALGÉSICOS

VIIIc.- CLASIFICACIÓN QUÍMICA DE LOS AINES

VIII d.- CLASIFICACIÓN DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES.

VIIIe.- CARACTERÍSTICAS GENERALES.

VIII f.- PROPIEDADES QUÍMICAS.

VIII g.- MECANISMOS DE ACCIÓN.

VIII h.- PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

VIII i.- EFECTOS SECUNDARIOS Y REACCIONES ADVERSAS

VIII j.- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

VIII k.- TRATAMIENTO CON OPIOIDES.

IX.- TRAMADOL (INFORMACIÓN DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO)

X.- FÁRMACOS COADYUVANTES

Xa.- ANTIDEPRESIVOS.

Xb.- ANTICONVULSIVOS.

Xc.- FÁRMACOS ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DE CALCIO.

Xd.- AGENTES TÓPICOS.

XI.- EL FUTURO DE LOS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA POLINEUROPATÍA.

XII.- CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE FARMACOTERAPIA

XIIa.- EL PAPEL DE LA POLIFARMACIA

XIIb.- DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

XIIc.- DIFERENCIAS EN EL MANEJO TERAPÉUTICO DE LOS DOS GRUPOS DE ENFERMEDADES NEUROPÁTICAS.

XIId.- FARMACOTERAPIA.

XIII.- TERAPIA NO FARMACOLÓGICA.

XIV.- ANÁLISIS DE RESULTADOS

XV.- CONCLUSIONES

- XVI.- APÉNDICE DE REVISIÓN DE CASOS CLÍNICOS
 - XVIa.- PACIENTES NO DIABÉTICOS
 - XVIb.- CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y JUSTIFICACIÓN.
 - XVIc.- DIAGRAMAS DE MONITOREO DE PACIENTES NO DIABÉTICOS.
 - XVI d.- PACIENTES DIABÉTICOS
 - XVIe.- CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y JUSTIFICACIÓN.
 - XVI f.- FÁRMACOS SELECCIONADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES NEUROPÁTICAS.

- XVII.- APÉNDICE DE PRUEBAS DE LABORATORIO Y TÉCNICAS DE TINCIÓN DE LA MIELINA.

- XVIII - ABREVIATURAS.

- XIX.- ÍNDICE DE ESQUEMAS.

- XX.- BIBLIOHEMEROGRAFÍA.

NEUROPATÍA DEL PACIENTE DIABÉTICO COMPARADA CON LA NEUROPATÍA DEL PACIENTE NO DIABÉTICO, SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y MANEJO TERAPÉUTICO.

I- INTRODUCCIÓN

El presente trabajo de investigación es el resultado de la revisión bibliográfica nacional e internacional, así como de la recolección de datos de prevención, diagnóstico y tratamiento de las polineuropatías del paciente diabético y no diabético en las diversas instituciones del sector salud y del Instituto Nacional de Medicina de Rehabilitación (INMR).

La Neuropatología se centra en la disfunción del sistema nervioso y en la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad neurológica, junto con su diagnóstico y tratamiento.

La Neuropatía es una enfermedad que se produce como resultado del deterioro o daño que sufren las células nerviosas y las fibrillas musculares, se puede presentar por diferentes causas, desde factores genéticos, tóxicos y de exposición al alcohol o drogas, quizá entre los factores que mayor influyen al desarrollo de la enfermedad sean otras enfermedades de carácter inmunológico como la diabetes, enfermedades hereditarias con deficiencias vitamínicas, pudiéndose presentar incluso por errores en el diagnóstico o tratamiento.

Las neuropatías son enfermedades que afectan los nervios periféricos, se puede reducir la velocidad de conducción de los nervios motores, frecuentemente a menos de 40m/s.

También es posible que ocurra bloqueo de la conducción por el cual los impulsos nerviosos no logran propagarse más allá de un punto de lesión axónica. La reducción de la velocidad de conducción puede observarse en términos del tiempo de conducción incrementado entre la estimulación del nervio y la contracción muscular y en la duración más prolongada del potencial de acción muscular.

La lentitud notoria de la velocidad de conducción aparece en neuropatías cuando hay desmielinización aguda, como en los síndromes de Guillain - Barré y Charcot Marie

Tooth, en algunas neuropatías crónicas o heredofamiliares y durante la regeneración de nervios (en tanto ocurre mielinización y todavía no está madura). (1)

En el proceso de desarrollo de esta patología es importante hacer notar que la mielina es el componente de las células nerviosas que se ve desgastado o alterado. La mielina es la sustancia grasosa, aislante que rodea a los cilindroejes, está compuesta de diversas sustancias lipídicas, como cerebrosidos, fosfolípidos (esfingomielina) y colesterol, muchas de ellas unidas a proteínas (lipoproteínas).

La neuropatía diabética por su frecuencia, ha sido objeto de múltiples trabajos de investigación con el fin de dilucidar los mecanismos fisiopatológicos involucrados en su origen. Desde entrada la década de los ochentas se ha sugerido lo siguiente, para la comprensión de la neuropatía de acuerdo a varias investigaciones. Que la inducción de cambios en la membrana celular del nervio (probablemente debido a la glicosilación de las proteínas), lleva estimulación o inhibición del transporte axonal retrógrado, lo que influye desfavorablemente en la síntesis de proteínas, cambiando su producción total en el cuerpo celular nervioso, con el resultado final de cambios en la estructura y función de las células nerviosas, traduciéndose en anomalías del transporte axonal rápido y lento

Los conceptos anteriores y la literatura al respecto apoyan la consideración de una probable alteración de la membrana celular nerviosa, por cambios en la glicosilación no enzimática de proteínas estructurales de los tejidos del organismo, incluyendo las células nerviosas y de mielina, lo que trae como consecuencia alteraciones en su funcionamiento. Este probablemente sea el mecanismo fisiopatológico que explica las complicaciones tardías en la diabetes mellitus, entre ellas, las polineuropatías.

En relación con la glicosilación no enzimática de proteínas, la unión de glucosa a proteínas se conoce como reacción de Maillard, el primer paso es la formación de una base de Schiff, luego un producto de Amadori, ambos reversibles. Si dos productos de Amadori se unen forman enlaces cruzados, irreversibles, denominándose productos finales de glicosilación avanzada (PFGA), o productos de la edad, los cuales distorsionan la estructura normal de las proteínas de los tejidos, alterándose su función y otras propiedades.

Se ha demostrado que cualquier proteína estructural puede sufrir glicosilación, aún la mielina de nervios periféricos, explicándose con esto, algunas alteraciones histopatológicas presentes en nervios periféricos y su repercusión en la Velocidad de Conducción Nerviosa (VCN) (2)

La formación de mielina se inicia aproximadamente a la mitad de la vida intrauterina; pero la mielinización de las fibras del sistema nervioso central dista mucho de ser completa al nacimiento; sigue teniendo lugar durante los primeros dos años. No todas las fibras nerviosas poseen mielina y los distintos tipos de fibras tienen cubiertas mielínicas de espesor variable. La lesión de una célula nerviosa o de su fibra (cilindroeje) tiene por consecuencia la degeneración de la mielina alrededor de dicha fibra. En algunas enfermedades (por ejemplo, anemia perniciosa no tratada, tabes dorsal), se presenta degeneración de la mielina en ciertos haces de fibras musculares; a veces las enfermedades de la infancia y las vacunaciones pueden ir seguidas de pérdidas difusas de mielina en el sistema nervioso central, estos cuadros también pueden presentarse espontáneamente.

Por su naturaleza grasosa la mielina es disuelta por los solventes de grasa que se utilizan durante el montaje en parafina cuando se realizan tinciones histológicas. (3)

Debido a su importancia la vaina de mielina resulta fundamental para el buen funcionamiento de las interconexiones neuromusculares, su daño o deterioro pueden ser responsables de la aparición de un grupo de enfermedades del sistema nervioso que en el inicio de el siglo XXI han acaparado la atención del neurólogo y todos los miembros del equipo de salud ya que con el ritmo de vida moderno, el deterioro ambiental, el manejo de tóxicos en la industria metalúrgica, factores hereditarios y carencias nutricionales por una mala alimentación han favorecido la aparición de las neuropatías.

Este trabajo presenta el marco teórico de las investigaciones realizadas a nivel internacional sobre este grupo de enfermedades, incluyendo los resultados obtenidos por instituciones del sector salud de nuestro país como lo es el Instituto Nacional de Medicina de Rehabilitación.

OBJETIVOS

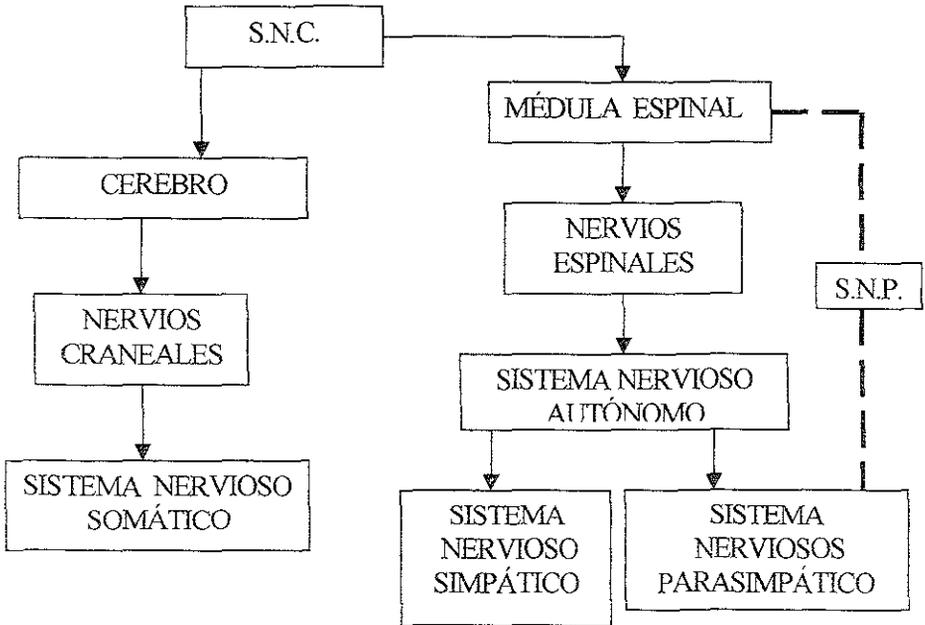
- A través de una revisión bibliohemerográfica clasificar a las neuropatías según su etiología y elegir algunos casos clínicos con la finalidad de comparar a los dos grupos de pacientes neuropáticos (diabéticos y no diabéticos) y proponer su manejo terapéutico.
- Establecer criterios en base a las necesidades sintomatológicas del paciente, para la selección de medicamentos y su manejo en los pacientes con neuropatía diabética y no diabética.

IIIa. GENERALIDADES SOBRE SISTEMA NERVIOSO

ANATOMÍA:

El sistema nervioso humano anatómicamente es un complejo que incluye dos subdivisiones:

1. - SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC): El SNC, que comprende a los siguientes órganos, el encéfalo y la médula espinal está circundado por hueso y envuelto por cubiertas protectoras (meninges) y espacios llenos de líquido.
2. - SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO (SNP): Está formado por los nervios craneales y raquídeos.



ESQUEMA #1 SISTEMA NERVIOSO

FISIOLOGÍA:

Funcionalmente, el sistema nervioso está dividido en dos sistemas:

1. - SISTEMA NERVIOSO SOMÁTICO: Inerva las estructuras de la pared del cuerpo (músculos, piel y mucosas).
2. - SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO (VISCERAL) (SNA): Contiene partes de los sistemas central y periférico. Funciona para controlar las actividades de los músculos y glándulas de los órganos internos (vísceras) y vasos sanguíneos, así como para enviar de vuelta información sensitiva al cerebro. (1)

UNIDADES FUNCIONALES

El encéfalo que es casi el 2% del peso corporal, está formado por billones (quizá un trillón) de neuronas y células gliales.

Las neuronas, o células nerviosas, son células especializadas que reciben y envían señales a otras células por medio de sus prolongaciones y sinápsis (fibras nerviosas o axones). La información se procesa y codifica en una secuencia de pasos eléctricos o químicos que ocurren, casi siempre, con mucha rapidez (en milisegundos). Muchas neuronas tienen cuerpos celulares relativamente grandes y extensiones prolongadas que transmiten impulsos con rapidez en una distancia considerable. Por otro lado, las interneuronas tienen cuerpos celulares pequeños y axones cortos, transmiten impulsos en el ámbito local. Las células nerviosas que tienen una función común, a menudo con el mismo blanco, suelen agruparse en núcleos. Estos pueden originar, transmitir, modificar o multiplicar los impulsos dentro del sistema nervioso. Las células nerviosas con una forma, función y conexiones comunes, agrupadas fuera del SNC, se denominan ganglios.

Otros elementos celulares que apoyan y hacen más expedita la actividad de las neuronas son las células gliales, de las cuales hay varios tipos. El número de células gliales con respecto a las neuronas es de 10 : 1. (1)

CONEXIONES

Las neuronas envían señales entre sí a través de la sinapsis. Los transmisores químicos encontrados en la mayor parte de las sinapsis están relacionados con las funciones de excitación o inhibición. Una neurona dada puede recibir miles de señales a través de la sinapsis, que le llevan información que proviene de muchas fuentes. El mensaje resultante es propio para cada neurona y actúa como un dispositivo de procesamiento de información.

Las vías o conexiones entre grupos de neuronas en el SNC se encuentran en haces (fascículos); estos fascículos también pueden tener distribución difusa. Los conjuntos de fascículos en la médula espinal se ubican en forma de columnas (funiculos). Pueden descender, desde el cerebro hasta el tallo encefálico o la médula espinal o pueden ascender en dirección opuesta. Estas vías son conexiones verticales que en su trayecto pueden cruzar de lado a lado del SNC. Las conexiones horizontales (laterales) se denominan comisuras.

El sistema nervioso presenta una conformación cruzada es decir que el lado derecho del encéfalo recibe información y controla la función motora referente al lado izquierdo del cuerpo, en tanto que el lado izquierdo funciona de la misma forma pero con el lado derecho del cuerpo. Hay excepciones ocasionales de este patrón de inervación cruzada por ejemplo, el músculo esternocleidomastoideo izquierdo está controlado por la corteza encefálica izquierda. Nótese que, como resultado de esta biomecánica inhabitual, la contracción de dicho músculo gira el cuello hacia la derecha. Incluso para el músculo anómalo, entonces, el control de los movimientos pertinentes para el lado derecho del cuerpo se origina en el hemisferio encefálico izquierdo contralateral, según predice el principio de conformación cruzada.

Los primeros haces de fibras nerviosas aparecen aproximadamente en el segundo mes de vida fetal; las vías motoras descendentes principales aparecen mas o menos en el quinto mes. La **mielinización** (recubrimiento con mielina) de las fibras nerviosas de la médula espinal se inicia casi a la mitad de la vida fetal, algunos haces no están mielinizados por completo sino hasta los 20 años. (1)

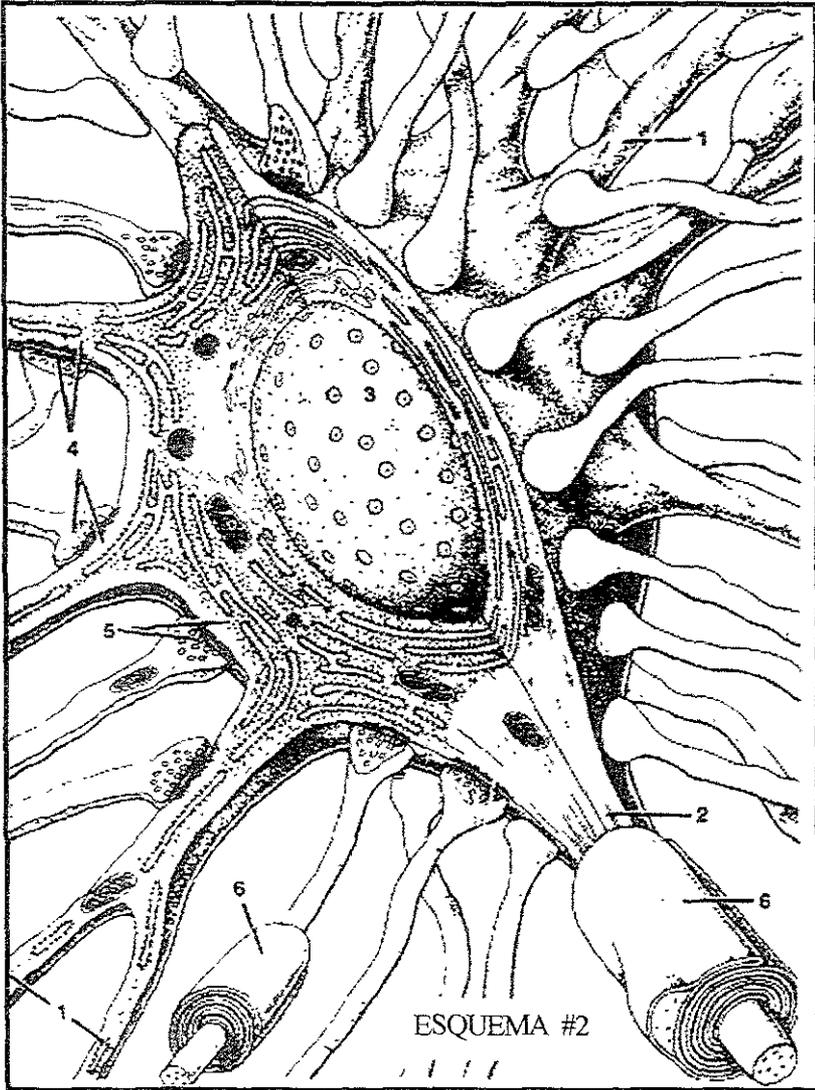
IIIb. SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO (SNP)

Está formado por los nervios raquídeos, los nervios (pares) craneales y sus ganglios acompañantes (grupos de células nerviosas fuera del sistema nervioso central). Los nervios tienen fibras nerviosas que conducen información hacia (aférente) o de (eferente) el sistema nervioso central. En general, las fibras eferentes están relacionadas con las funciones motoras: contracción de los músculos o secreción de las glándulas; las fibras aferentes generalmente conducen estímulos sensitivos desde la piel, las mucosas y las estructuras profundas. (1)

IIIc. NEURONAS

Las neuronas varían de tamaño y complejidad. Por ejemplo, los núcleos de un tipo de neuronas pequeñas de la corteza cerebelosa (célula granular) son ligeramente más grandes que los nucleolos de otro tipo de neuronas grandes adyacentes llamadas células de Purkinje. Las neuronas motoras son generalmente más grandes que las sensitivas. Algunas neuronas se extienden desde la corteza cerebral hacia la porción inferior de la médula espinal, otras tienen prolongaciones muy cortas que llegan solamente de célula a célula en la corteza cerebral. Estas neuronas pequeñas, con axones cortos que terminan a nivel local, se denominan interneuronas

Por lo general hay varias prolongaciones ramificadas denominadas axones y dendritas que se extienden desde el cuerpo de la célula nerviosa (*como se observó en el esquema #2*) La parte receptora de la neurona es la dendrita o zona dendrítica; la parte conductora (de propagación o transmisión) es el axón, que puede tener una o más ramas colaterales. El extremo terminal de la neurona se llama terminal sináptica, zona terminal o arborización. El cuerpo celular de la neurona se llama soma o pericarion. (1)



Esquema #2. Neurona prototipo. Las dendritas (1) se irradian desde el cuerpo celular neuronal, que contiene el núcleo (3). El axón surge a partir del cuerpo celular en el segmento inicial (2). Hay sinápsis axodendríticas (4) y axosomáticas (5). Se observan vainas de mielina (6) alrededor de algunos axones

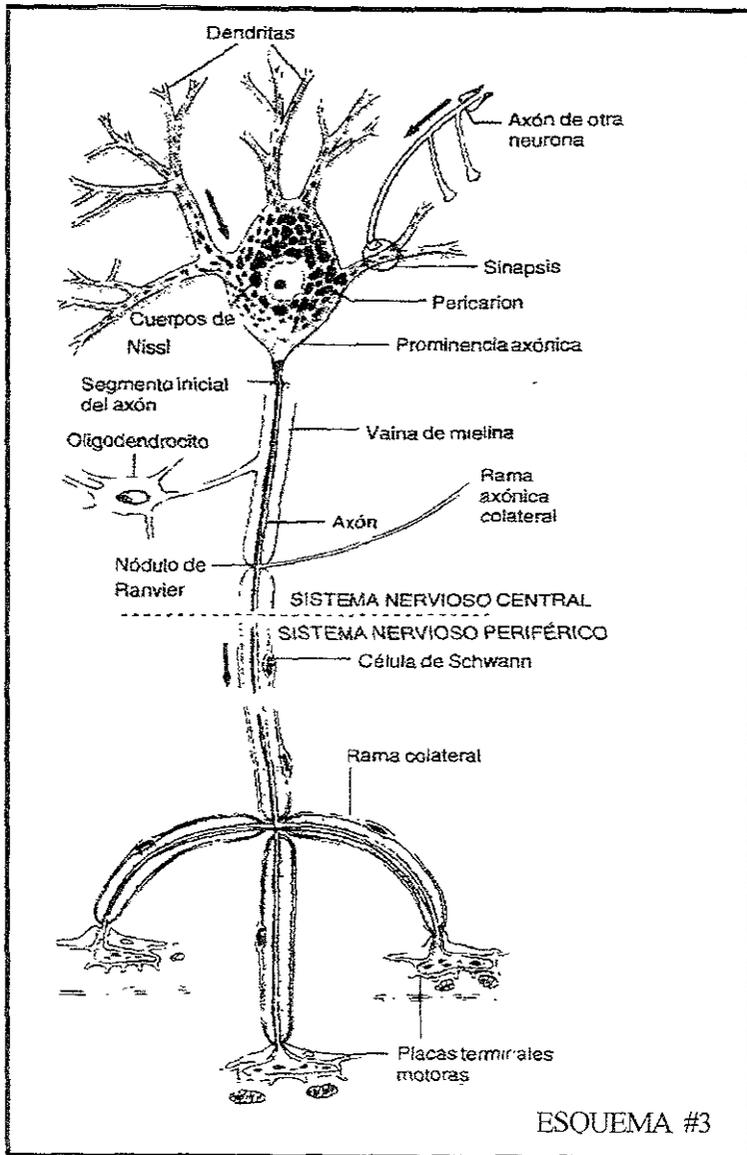
AXONES

Una neurona tiene un solo axón el cual es un tubo cilíndrico de citoplasma cubierto por una membrana, el axolema. Hay un citoesqueleto, que consta de neurofilamentos y microtúbulos, que corre a través del axón. Los microtúbulos proporcionan una armazón para transporte axónico rápido. Los motores moleculares especializados (moléculas de kinesina) se unen a vesículas que contienen moléculas (neurotransmisores) destinadas para transporte y se desplazan por una serie de pasos que consumen energía ATP a lo largo de los microtúbulos.

El axón es una estructura especializada que conduce señales eléctricas, normalmente desde el segmento inicial hasta las terminales sinápticas. El segmento inicial tiene características morfológicas distintivas; difiere tanto del cuerpo celular, como del axón. El axolema del segmento inicial contiene una alta densidad de vías del sodio, que permite que el segmento inicial actúe como una zona desencadenante. En esta zona, se generan potenciales de acción de modo que pueden moverse a lo largo del axón. En neuronas grandes, el segmento inicial surge de manera sobresaliente desde la prominencia axónica, una porción del cuerpo celular en forma de cono. La longitud de los axones varía desde algunos micrómetros (en interneuronas) hasta bastante más de un metro, y el diámetro desde 0.1 hasta más de 20 μm . *(1) Como se observa en el esquema #3.*

MIELINA

Muchos axones están cubiertos por múltiples capas concéntricas de mielina, material rico en lípidos producido por las células de Schwann en el sistema nervioso periférico y por oligodendrocitos (un tipo de células gliales) en el SNC. La vaina de mielina en nervios periféricos se divide en segmentos de alrededor de 1mm. de largo por intervalos pequeños (1 μm de largo) donde no hay mielina; estas se llaman nodos u nódulos de Ranvier. Los axones más pequeños son amielínicos. *(1) Como se observa en el esquema #4.*



Esquema #3 Neurona clásica y las partes que la constituyen. Nótese las tres placas terminales motoras que transmiten los impulsos nerviosos a las fibras musculares.

TRANSPORTE AXÓNICO

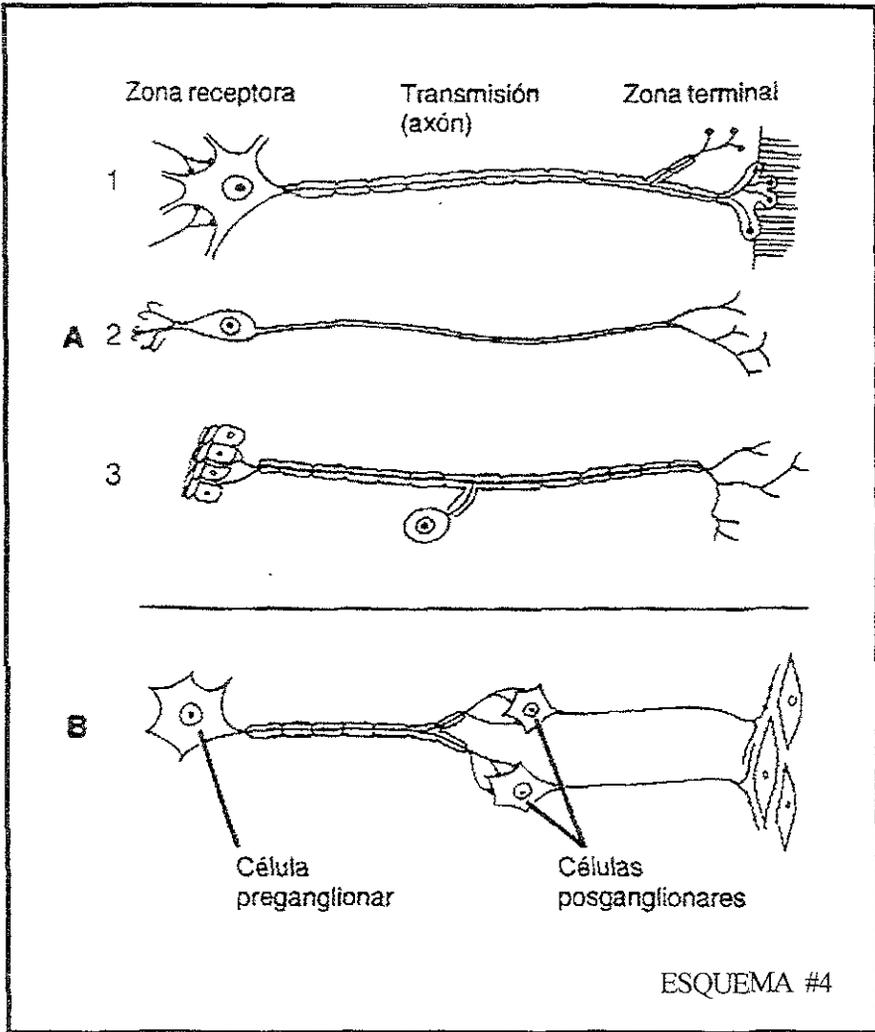
Además de conducir potenciales de acción, los axones transportan materiales desde el cuerpo celular hasta las terminales sinápticas (transporte anterógrado) y de ellas al cuerpo celular (transporte retrógrado). Dado que no hay ribosomas en el axón, la proteína nueva se debe sintetizar y mover hacia el axón. Esto ocurre mediante varios tipos de transporte axónico, que difieren en cuanto a la velocidad y el material transportado. El transporte anterógrado puede ser rápido (hasta 400mm / día) o lento (aproximadamente 1mm / día). El transporte retrógrado es similar al transporte anterógrado rápido. El transporte rápido incluye a los microtúbulos (neurotúbulos) que se extienden a través del citoplasma de la neurona.

Ambos transportes se utilizan experimentalmente para determinar cómo se interconectan los grupos de neuronas. Las sustancias radioactivas o fluorescentes inyectadas en un área aparecen en posición anterógrada en otra área después de algunas horas. La peroxidasa de rábano se utiliza en experimento del registro del transporte retrógrado.

Un axón puede dañarse al cortarlo o separarlo, al estrujarlo o comprimirlo. Luego de daño al axón, el cuerpo neuronal responde por medio de entrada de una fase denominada cromatólisis. En general, los axones dentro de nervios periféricos pueden regenerarse con rapidez después del daño, en tanto los axones dentro del SNC no tienden a regenerarse. (1)

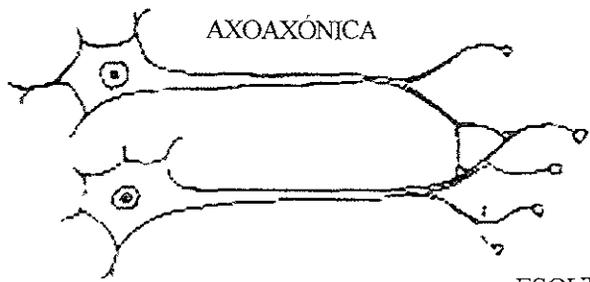
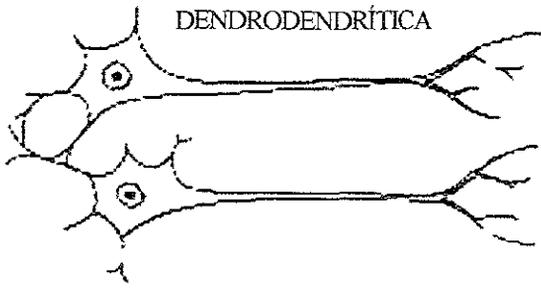
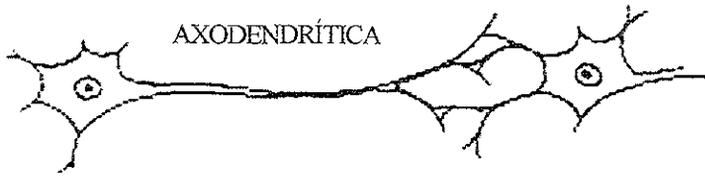
SINÁPSIS

La comunicación entre las neuronas generalmente ocurre desde la terminal de la neurona transmisora (lado presináptico) a la región receptora de otra neurona (lado postsináptico). *Como se observa en el esquema #5.*



Esquema # 4. Diferentes tipos de células nerviosas, 1,2, 3 son células clásicas del SNC, 4 es una célula clásica del SNA para músculo liso.

- (1) Neurona motora que se proyecta hacia el músculo estriado
- (2) Neurona sensitiva especial
- (3) Neurona sensitiva general de la piel
- (4) Célula del SNA para músculo liso

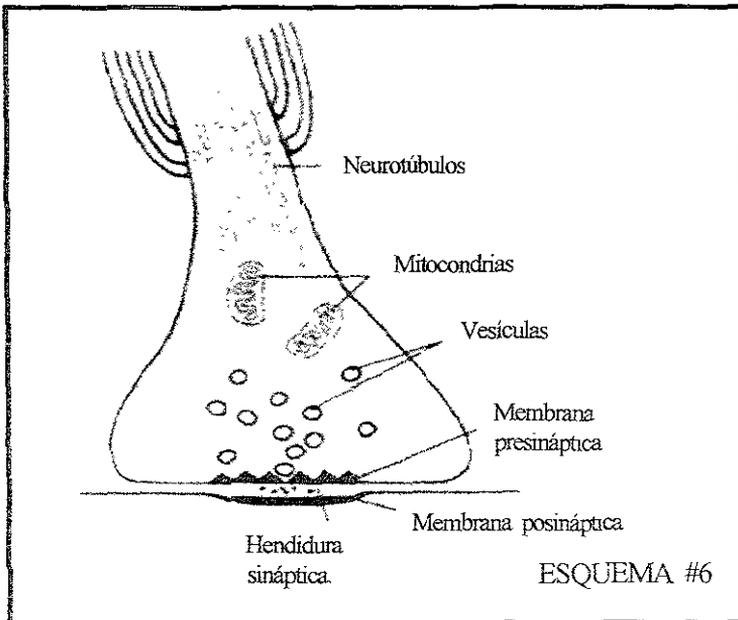


ESQUEMA #5

Esquema #5. Comunicación entre las neuronas.

Este complejo interneuronal especializado en la sinapsis o unión sináptica, se localiza entre un axón y una dendrita (sinapsis axodendríticas que tienden a ser excitadoras) en tanto otras se localizan entre un axón y un cuerpo de célula nerviosa (sinapsis axosomáticas, que tienden a ser inhibitorias). Aún otra sinapsis están localizadas entre una terminal de axón y otro axón; esas sinapsis axoaxónicas regulan la liberación del transmisor por el axón postsináptico. Algunos cuerpos celulares pueden recibir numerosas sinapsis.

La transmisión del impulso en la mayor parte de las sinapsis incluye la liberación de un transmisor químico; en otras, la corriente pasa directamente de una célula a otra a través de uniones especializadas llamadas sinapsis eléctricas o uniones de abertura. Las sinapsis eléctricas son más frecuentes en sistemas nerviosos de invertebrados, si bien se encuentran en un pequeño número de sitios en el SNC de los mamíferos. Las sinapsis químicas tienen algunas características distintivas: vesículas sinápticas sobre el lado presináptico, una hendidura sináptica, y un denso engrosamiento tanto en la célula receptora como en el lado presináptico. *Como se observa en el esquema #6*

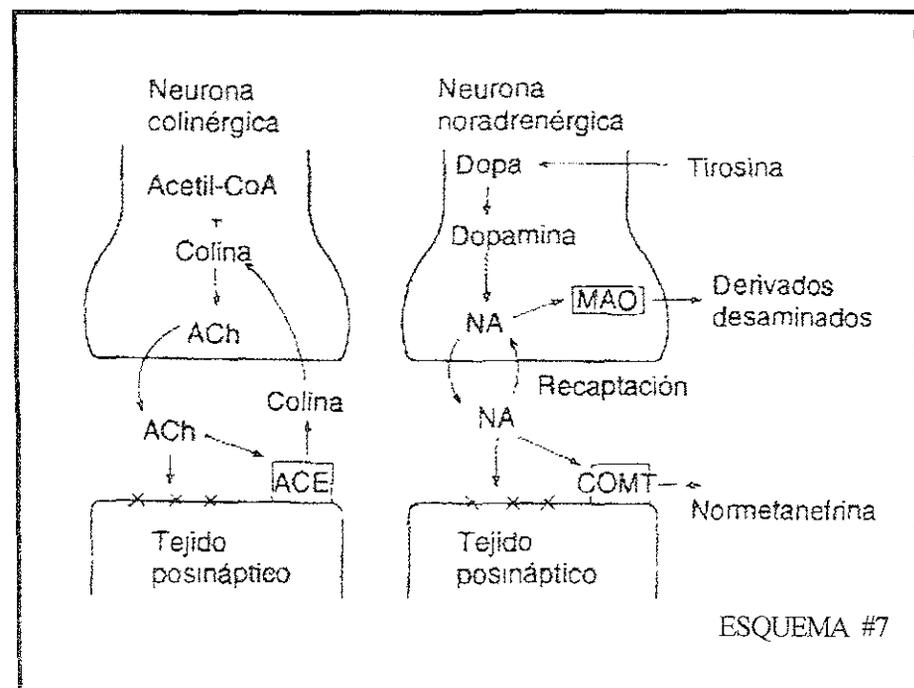


Esquema #6 Partes de una terminal sináptica.

Las vesículas se fusionan con la membrana presináptica y liberan moléculas transmisoras hacia la hendidura sináptica, de modo que pueden unirse a receptores de la membrana posináptica.

Las vesículas sinápticas contienen neurotransmisores (cada vesícula contiene un pequeño paquete o cuanta de transmisor). Cuando se despolariza la terminal sináptica, las vesículas sinápticas se fusionan con la membrana presináptica que encara la hendidura sináptica y liberan su transmisor.

Las sinápsis son muy diversas en forma y otras propiedades: unas son inhibitoras, otras excitadoras; en algunas el transmisor es acetilcolina; en otras es una catecolamina, un aminoácido u otra sustancia. Algunas vesículas sinápticas son grandes, otras son pequeñas; y algunas tienen un núcleo denso, mientras que otras carecen de él. Las vesículas sinápticas planas parecen contener un mediador inhibitor, las vesículas de centro denso contienen catecolaminas. (1). *Como se observa en el esquema #7.*



Esquema #7 Intercambio de catecolaminas en la sinápsis.

TRANSMISIÓN DE SEÑALES EN EL SISTEMA NERVIOSO

Las neuronas son las estructuras básicas que constituyen el SNC. Junto con las células musculares, las neuronas son singulares por cuanto son **excitables**, es decir responden a estímulos al generar impulsos eléctricos. Las neuronas hacen esto al alterar las diferencias de potencial eléctrico que existen entre las superficies interna y externa de sus membranas. Las respuestas eléctricas de neuronas (modificaciones del potencial eléctrico a través de sus membranas) pueden ser **locales**, es decir, restringidas al sitio que recibió el estímulo, o ser **propagadas**, esto es pueden viajar a través de la neurona y su axón.

Las neuronas se comunican entre sí mediante impulsos eléctricos propagados o potenciales de acción.

POTENCIAL DE MEMBRANA

Las membranas de las células, incluyendo las de las neuronas, están estructuradas de manera que existe una diferencia de potencial eléctrico entre el interior de la célula (negativo) y el exterior (positivo). Esto da por resultado un potencial de reposo a través de la membrana celular, que normalmente es de alrededor de -70mV .

El potencial eléctrico a través de la membrana de la célula neuronal es resultado de su permeabilidad selectiva a ciertos iones cargados. Las membranas celulares son altamente permeables a la mayoría de todos los iones orgánicos, pero son casi impermeables a las proteínas y muchos otros iones orgánicos. La diferencia (gradiente) de la composición de iones dentro y fuera de la membrana celular se conserva por medio de bombas de iones en la membrana, que mantienen una concentración casi constante de iones inorgánicos dentro de la célula.

En la membrana de neuronas en reposo, la permeabilidad al potasio es mucho más alta (aproximadamente 20 veces) que la permeabilidad al sodio, esto es la proporción de $P_K: P_{Na}$ es de alrededor de veinte. Así, la ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz está dominada por la permeabilidad al K^+ , de manera que el potencial de membrana está cerca al potencial de equilibrio para el Potasio. Esto explica el potencial de reposo de alrededor de -70mV . (1)

POTENCIAL DE ACCION

La secuencia de fenómenos eléctricos que ocurren cuando un impulso se propaga se denomina potencial de acción. Cuando un impulso lo suficientemente fuerte se aproxima a lo largo de una fibra nerviosa sensitiva o motora, la membrana empieza a despolarizarse.

Cuando la despolarización inicial llega aproximadamente a 15mV, una cantidad suficiente de vías del sodio sensibles al voltaje se activa (abre) y se alcanza un umbral de modo que la velocidad de despolarización aumenta hasta formar una espiga : hay una inversión del nivel isopotencial (potencial cero) de cerca de 35mV a medida que el potencial de membrana se aproxima al potencial de sodio.

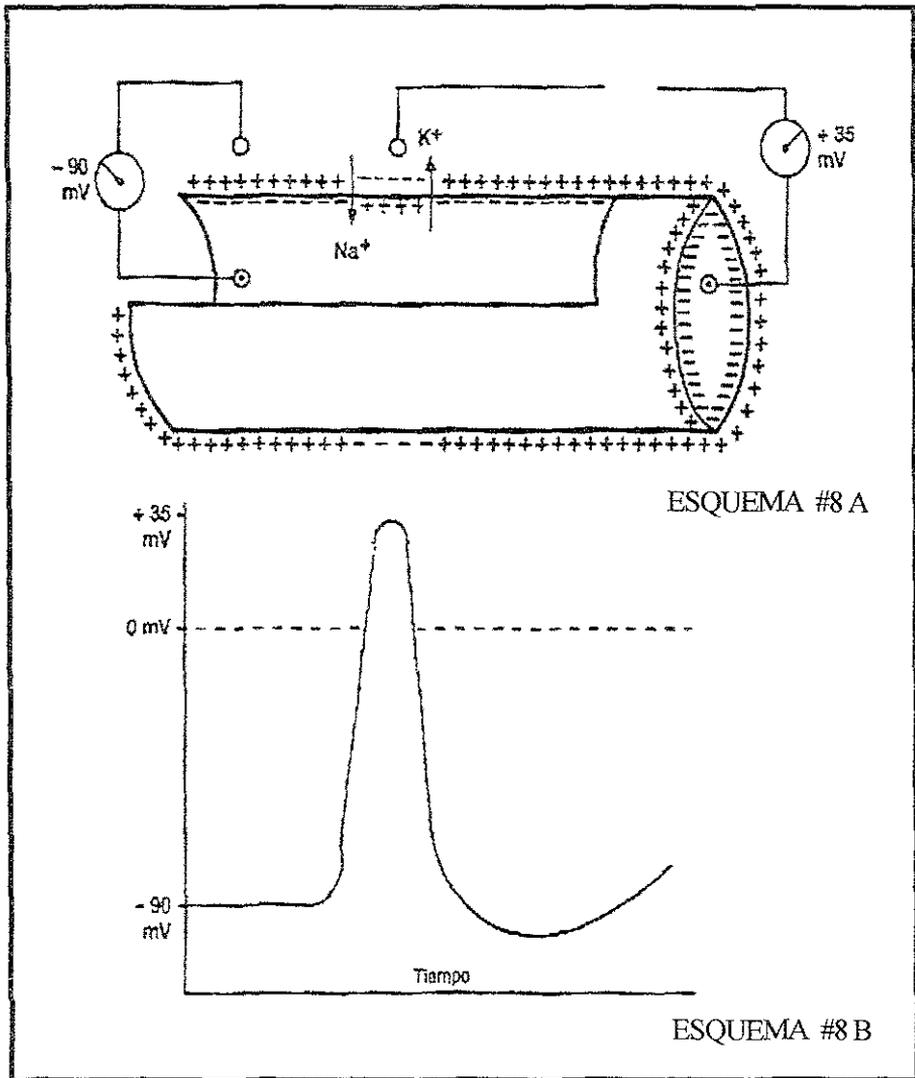
Conforme pasa el impulso, el cambio se revierte y ocurre la repolarización al principio rápidamente y después de modo más lento.

De esta manera, el potencial de membrana regresa al potencial de reposo; en algunas fibras, en realidad, el potencial de membrana queda hiperpolarizado de modo transitorio como resultado de la abertura de las vías del potasio que tienden a impulsar el potencial de membrana hacia el E_k .

Al principio de un potencial de acción, hay un periodo refractario de excitabilidad disminuida. Esto tiene dos fases:

El periodo refractario absoluto inicial, en el transcurso del cual no es posible generar otro potencial de acción, y el periodo refractario relativo (que dura hasta unos milisegundos) durante el cual es posible generar un segundo potencial de acción pero la velocidad de conducción está disminuida y el umbral incrementado.

El periodo refractario limita la capacidad del axón para conducir series de alta frecuencia de potenciales de acción. (1) *Como se observa en los esquemas #8A y #8B.*



Esquemas #8A. y 8B. muestran la conducción del impulso nervioso, a través de una fibra nerviosa amielínica.

Esquema #8A muestra el intercambio de Sodio en el potencial de acción, el axón en reposo muestra un valor de -90 mV entre su interior y la superficie de su membrana (potencial en reposo), al cambiar al potencial de acción adquiere un valor positivo de $+35$ mV.

Esquema #8B (inferior) se observa un impulso registrado en un EEG, en donde la polaridad de la membrana cambia, se vuelve positiva sobre su superficie interna y el potencial de reposo de la membrana es reemplazado por un potencial de acción (umbral máximo 35 mV).

III.d. PRINCIPIOS DE LA TRANSMISION NEUROMUSCULAR

La activación del sistema musculoesquelético (SME), así como de las pequeñas y largas fibras musculares se presenta cuando las neuronas de la médula espinal envían señales para activar los potenciales de acción de los grupos de fibras musculares. El papel central de la acetilcolina y sus receptores para la activación de la señal neuromuscular incluye varios mecanismos hoy en día bien conocidos. Estos mecanismos incluyen el funcionamiento para el entendimiento de las enfermedades neuromusculares y para su racionalización con I finalidad de llevar a cabo una terapia exitosa.

Todos los actos concientes del movimiento tales como: caminar, lanzar un balón, jugar, tocar el piano o platicar necesitan de la activación de los músculos así como de sus neuronas motoras y de los potenciales de acción generados en la médula espinal quienes estimulan a los grupos de nervios motores de las fibras musculares. Un nervio motor individual puede inervarse solamente en unas cuantas fibras de un pequeño músculo o en miles de fibras en un músculo de mayor tamaño. Un músculo contiene muchas unidades motoras, cada una de ellas comprimiendo a una neurona motora y a las fibras musculares en las que ésta se apoya, y tiene un amplio rango de fuerza contráctil, dependiendo de la frecuencia en que cada unidad motora sea activada y de la relación con las unidades motoras progresivas como la fuerza para llevar a cabo una contracción.

Cuando los potenciales de acción en un nervio motor llegan a las ramas terminales, la excitación se lleva a cabo a través de la sinápsis química de las funciones neuromusculares dentro de las fibras musculares. El potencial de acción logra que el nervio motor terminal libere acetilcolina, la cual se despolariza por debajo de la fibra muscular, produciendo un potencial de acción y contracción del músculo. (4)

LA SINAPSIS NEUROMUSCULAR

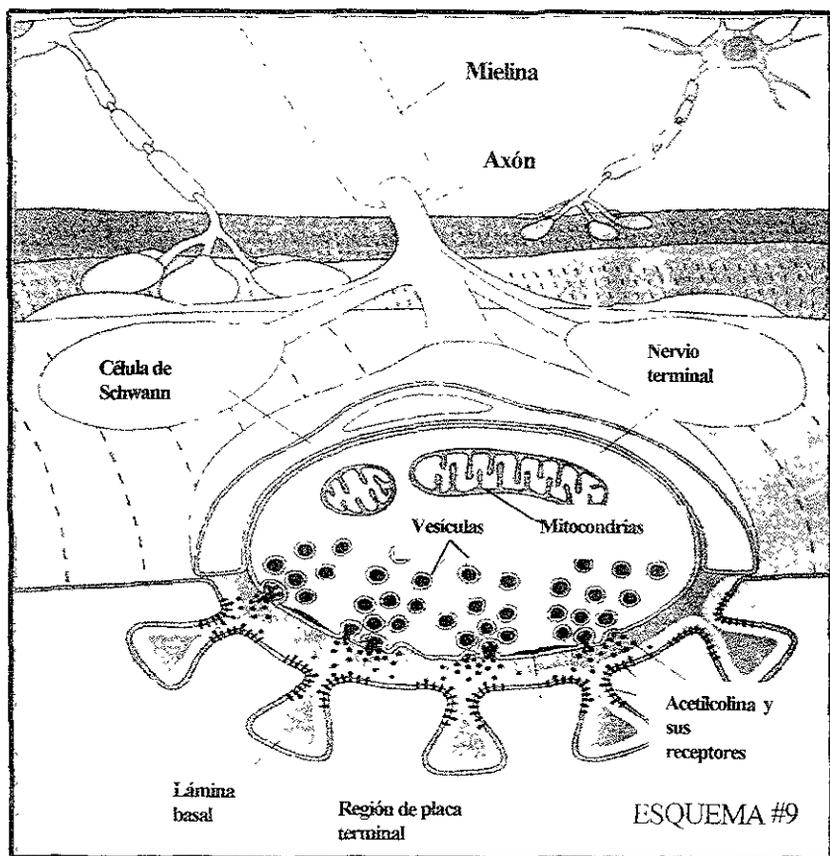
Como se ha mencionado anteriormente la sinápsis consta de dos elementos funcionales: la terminal nerviosa presináptica y una especialización postfuncional en el músculo que está relacionada con la placa motora terminal. La terminal consiste de pequeñas ramas mielinizadas parcialmente, las cuales se encuentran parcialmente vinculadas a la superficie de la placa terminal y una cubierta con una capa de células de Schwann. La membrana plasmática de la placa muscular terminal que se encuentra inervada a través de las ramificaciones nerviosas terminales. Las vesículas sinápticas entran en contacto con la densa membrana presináptica en lo que se conoce como zona activa, la cual descansa sobre cada terminal postfuncional. Entre las membranas presináptica y postsináptica se encuentra una capa de glicoproteínas que constituyen la lámina basal. La microscopía electrónica de barrido revela varios rasgos importantes: en la membrana presináptica, se hallan partículas regulares, las cuales se encuentran en contacto con los canales de calcio, así como zonas activas en la membrana postsináptica, representadas por partículas c cuyos receptores son para acetilcolina y nicotina los cuales se hallan concentrados cerca de la orilla de las terminales postfuncionales.

Las moléculas de acetilcolinesterasa se hayan embebidas en la membrana postsináptica y la lámina basal. *Como se observa en el esquema #9.*

Los dos principales componentes de la función neuromuscular son la terminal nerviosa presináptica y la región de fibra musculoesquelética localizada en la placa terminal posináptica.

En la terminal presináptica se encuentra la vaina de mielina que protege al axón del exterior, cada terminal contiene a una célula de Schwann y mitocondrias que en su interior contienen numerosas vesículas de acetilcolina.

Algunas vesículas también se hallan localizadas en las hendiduras sinápticas de las zonas activas, en estos sitios se libera acetilcolina la cual cruza a través de la hendidura sináptica y la lámina basal para entrar en contacto con los receptores específicos.



Esquema #9. Componentes intracelulares de una fibra muscular

Los principios de farmacología general subrayan la transmisión neuromuscular la cual fue identificada y sus elementos estructurales reconocidos en 1936 por Henry Dale y sus colegas quienes determinaron que la acetilcolina aparece en el músculo en respuesta a la estimulación de los nervios motores y a la transformación que la acetilcolina inoculada dentro de la arteria provoca una contracción muscular.

Ellos recolectaron acetilcolina durante la estimulación nerviosa, hallando que era necesario añadir un inhibidor de colinesterasa como puede ser la fisostigmina o la neurostigmina en el flujo de fluidos musculares. Además la adición de curare a la perfusión permitía que la acetilcolina podía ser recolectada por el músculo sin contraerse en otras palabras, el curare bloquea la acción de la acetilcolina pero no su liberación. (4)

EL POTENCIAL DE LA PLACA TERMINAL

Los primeros registros eléctricos del músculo curarizado revelaron que le estimulación del nervio motor resultó en una despolarización de la región de la placa terminal. Esta despolarización fue llamada el potencial de placa terminal. La introducción de técnicas de registro intracelular usando microelectrodos de vidrio permitió un estudio detallado de este potencial de placa terminal particularmente por Bernard, Katz y sus colaboradores. Sus experimentos incluían colocar a un músculo (por ejemplo el músculo satorio diseccionado de la pierna de una rana), con su nervio motor elevado y conectado a un par de electrodos para su estimulación, en una cámara conteniendo una solución salina isotónica. Como el electrodo de vidrio fue manipulado la penetración de la membrana de la fibra muscular en la placa terminal es señalado por la aparición repentina de un potencial negativo a la respuesta del potencial de estimulación. **En la mayoría de las fibras musculares, este es entre -70 y -90 mV.** La estimulación de las fibras nerviosas produjo un descenso en el potencial de acción del músculo. La caída posterior a la estimulación y a la acción del potencial muscular es debido a dos factores: 1) el tiempo que toma el potencial de acción del nervio para viajar a través del electrodo de estimulación hacia las terminales nerviosas, y 2) Un descenso sináptico de cerca de 1ms. el cual es el tiempo que toma la acetilcolina para ser liberado de la terminal hacia la membrana de la placa terminal.

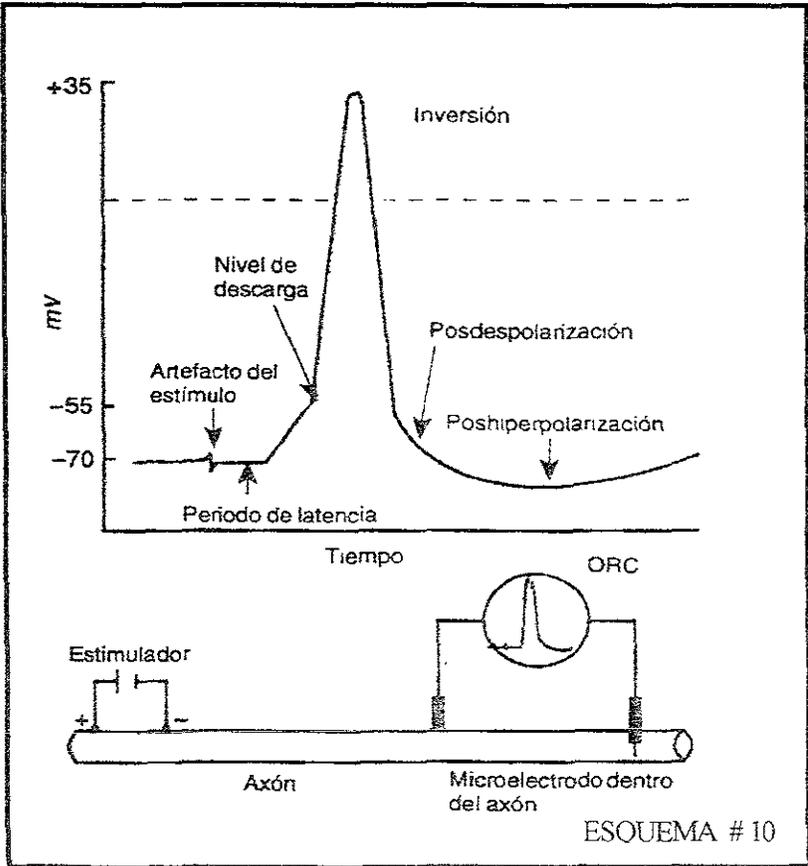
No existe una señal de un potencial de placa terminal como resultado de un solo experimento ya que el potencial de placa terminal es de mayor amplitud ya que resulta suficiente para desencadenar un potencial de acción. Sin embargo el potencial de placa terminal es visto después de la adición de curare como resultado de que su amplitud no exceda de el límite necesario de despolarización para iniciar un potencial de acción; esto es que la estimulación nerviosa no produce una mayor contracción muscular, siempre que el potencial de la placa terminal esté presente. Si la concentración de curare es incrementada, el potencial de la placa terminal

comienza a disminuir hasta desaparecer por completo a concentraciones lo suficientemente altas.

Así el curare compite con la acetilcolina por los receptores postsinápticos pero no activa a los receptores. En otras palabras es un inhibidor competitivo de la acetilcolina.

El potencial de placa terminal tiene dos características eléctricas: 1) después de la despolarización inicial, este disminuye pasivamente a un porcentaje determinado por las propiedades eléctricas de la fibra muscular; 2) desafortunadamente el potencial de acción el cual es propagado a lo largo y en la totalidad de la longitud e la fibra muscular, se esparce pasivamente a través de la región de la placa terminal de acuerdo al potencial de la misma y va disminuyendo con respecto a la distancia. (4)

Como se observa en el esquema #10.



Esquema # 10. Potencial de espiga registrado con un electrodo intracelular. En el estado de reposo del potencial de membrana (potencial de reposo) es de -70 mV.

Cuando se estimula el axón hay una despolarización pequeña. Si esta despolarización alcanza el nivel de activación (umbral), hay despolarización de todo o nada (potencial de acción).

El potencial de acción se aproxima al E_{Na} y excede el nivel de 0 mV. El potencial de acción termina cuando el axón se repolariza, y se establece de nuevo el potencial de reposo.

MEMBRANA POSTSINÁPTICA Y LA ACETILCOLINA

Una de las razones por la que estudiamos al potencial de la placa terminal es para encontrar exactamente como es la acetilcolina liberada desde el nervio terminal y como produce la despolarización del músculo. Las rápidas despolarizaciones son producidas por cambios en la permeabilidad de la membrana, usualmente por un incremento en la permeabilidad del sodio.

Cuando la permeabilidad se incrementa en la placa terminal, la concentración extracelular relativamente alta de los iones sodio y el potencial de membrana negativo manejado por los iones sodio localizados a través de la membrana. Durante el movimiento de intercambio de iones sodio, la membrana comienza a despolarizarse en los iones positivos que se encuentran acumulados en la superficie interna. La concentración intracelular de sodio no cambia significativamente durante el potencial de placa terminal; el número de iones que se acumulan sobre la superficie interna de la membrana para cambiar el potencial de membrana es infinitesimalmente pequeño comparado con el total del número de iones sodio en el mioplasma.

Cambios en el voltaje hacen esto posible para poder registrar en la placa terminal los cambios producidos por la acetilcolina en el potencial de membrana. La placa terminal se encuentra normalmente con un flujo de sodio, el cual alcanza su máximo durante la fase de incremento de potencial de la placa terminal y disminuye exponencialmente con una constante de tiempo de cerca de 1 ms. Después que se acumulan las cargas positivas en exceso sobre la superficie interna de la membrana de la placa terminal gradualmente disminuyen y el potencial de la placa terminal

disminuye ligeramente hasta llegar a cero. La hidrólisis de la acetilcolina por la acción de la colinesterasa en la región sináptica normalmente limita la cantidad de acetilcolina alcanzada por los receptores postsinápticos y la duración de su acción sobre los sitios receptores.

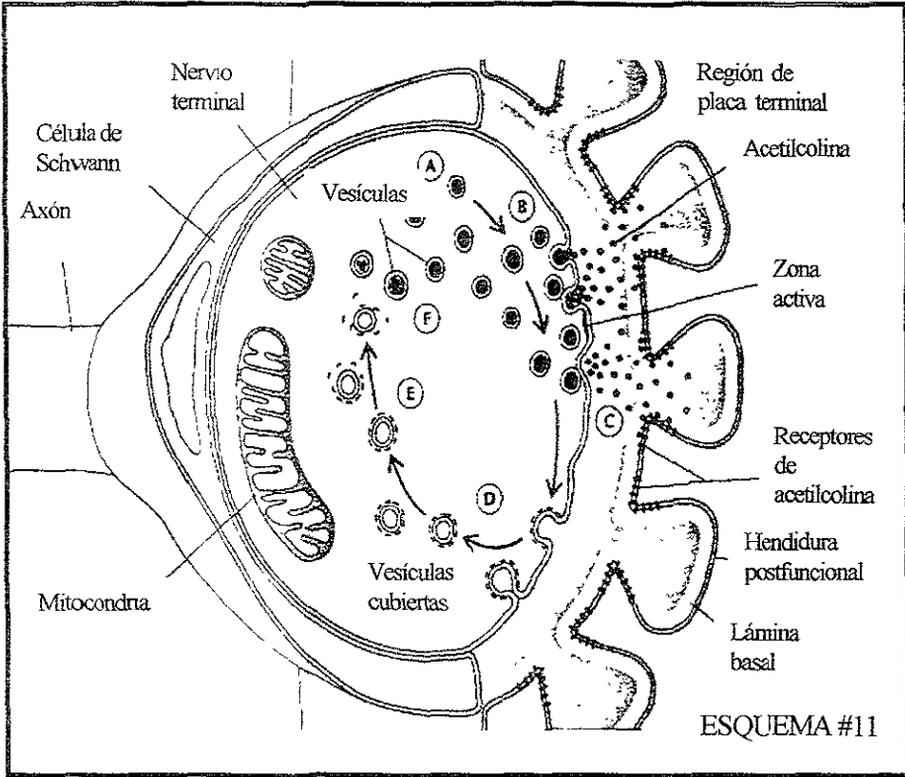
Cuando la hidrólisis de la acetilcolina es prevenida, se incrementan tanto la amplitud como la duración en lo que corresponde a la placa terminal pudiendo incrementarse el potencial de la placa terminal.

Las anticolinesterasas así incrementan la efectividad de transmisión y son tan importantes como herramientas para el tratamiento de los defectos neuromusculares.

Cuando la concentración de sodio extracelular es reducida, la placa terminal y su potencial comienzan a disminuir como es lo esperado. Sin embargo el incremento del potasio extracelular o de las concentraciones de calcio extracelular también afecta al potencial de placa terminal.

Esto explica el porqué la acetilcolina hace más permeable a la membrana de la placa terminal para un amplio rango de cationes. Los cationes mayores normalmente presentes son el sodio, potasio, y una pequeña cantidad de calcio.

Durante el incremento en la permeabilidad, el sodio y una parte del calcio se mueven hacia el interior cruzando la membrana para causar despolarización, la cual está limitada por el flujo de iones potasio. *(4) Como se observa en el esquema #11.*



Esquema # 11. Interior de una neurona motora al ser estimulada.

Cuando una neurona motora es estimulada, las vesículas de las terminales nerviosas son llenadas con acetilcolina (A) migran a la membrana plasmática en forma de poros de fusión (B), y liberan su contenido en la hendidura sináptica (C). Las vesículas recubren a la membrana formando una cubierta (D), las vesículas se acoplan para formar sus cubiertas (E) y se rellenan con acetilcolina (F).

EL RECEPTOR ACETILCOLINA-NICOTINA

La acetilcolina incrementa la permeabilidad de cationes postsinápticos por la acción sobre los receptores en la membrana de la placa terminal. Los receptores de acetilcolina activados forman canales acuosos, permitiendo a los cationes moverse a través de la membrana. El receptor acetilcolina-nicotina en el músculo esquelético es un miembro de una familia de proteínas formadoras de canales sensibles a la acetilcolina, variedades de las cuales también han sido encontradas en los ganglios autonómicos y en el cerebro (los receptores muscarínicos a diferencia de la familia de receptores de la acetilcolina no forman canales cuando son activados).

La familia de receptores nicotínicos es parte de una superfamilia de proteínas formadoras de canales, los cuales son activados por enlaces específicos tales como ciertos aminoácidos como el glutamato y el ácido gama aminobutírico (GABA). (Los canales de iones activados por voltaje constituyen otra superfamilia). El receptor acetilcolina-nicotina en el músculo mamario adulto está formado de cinco subunidades polipeptídicas, dos de ellas idénticas: $\alpha, \alpha, \beta, \epsilon, \delta$. Cada subunidad α tiene un sitio receptor para la acetilcolina y la apertura del canal cuando ambos están ocupados. (4)

Las subunidades son similares en la composición de aminoácidos; cada una contiene varias secuencias de cerca de 20 aminoácidos que forman predominantemente estructuras helicoidales hidrofóbicas, las cuales se encuentran embebidas en los lípidos de la membrana para formar los segmentos transmembranales del canal.

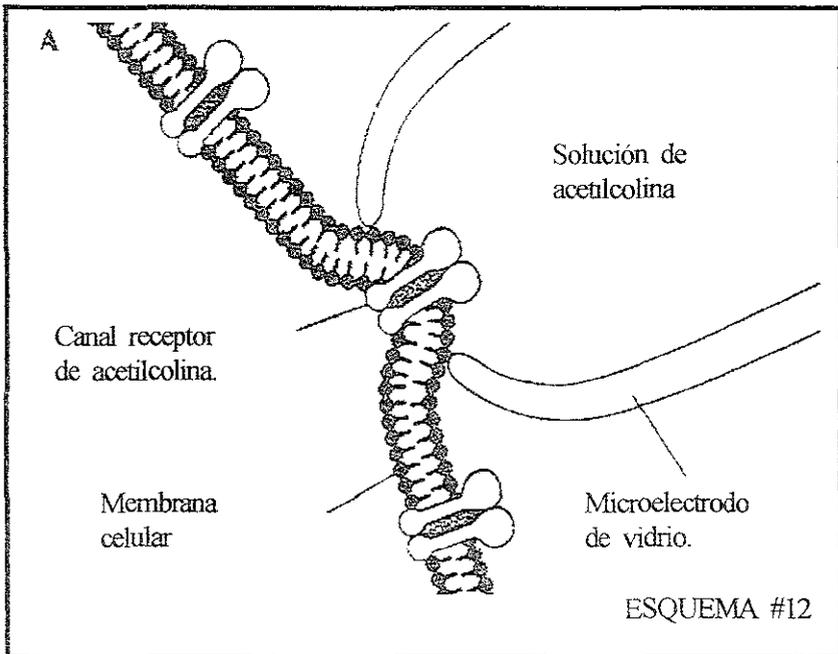
Se han desarrollado técnicas que hacen posible el estudio de la respuesta del receptor de acetilcolina ya que dicho receptor repara el intercambio de acetilcolina a nivel molecular.

En el laboratorio con una micropipeta se puede succionar el material genético del interior de la célula. El extracto natural debe sellar la superficie de la membrana lipídica cuyo mecanismo es muy bien conocido, la resistencia y efectividad de los extractos succionados permitirá el intercambio iónico y de fluidos a través de un simple canal el cual puede registrar las entradas y salidas. La sensibilidad de la membrana a la acetilcolina y el electrodo que contiene a dicha sustancia química muestra que hay un bombardeo sobre los sitios receptores por las moléculas de acetilcolina.

Hoy en día se han realizado observaciones detalladas del comportamiento de los receptores de acetilcolina en numerosos modelos en donde se incluye la apertura del canal y su reparación. El número de canales abiertos determina la amplitud de la corriente existente en la placa terminal y la cinética de los canales determina el tiempo de esta reacción química o tiempo de curso.

Bajo circunstancias normales cada canal se abre sólo en una ocasión ya que la acetilcolina en la hendidura sináptica desaparece rápidamente después de ser liberada, algunos hidrolizados por la acetilcolinesterasa y el resto se distribuye rápidamente en todos los canales y sitios de acción.

Cuando la acetilcolinesterasa es agregada, la concentración de acetilcolina en la hendidura permanece relativamente alto por largos periodos de tiempo y las moléculas pueden interactuar más de una vez con los canales, así se incrementa y se prolonga el potencial de acción de la placa terminal. (4) *Como se observa el esquema #12*



Esquema # 12 Intercambio de catecolaminas en un receptor nicotínico.

La familia de receptores nicotínicos es parte de una superfamilia de proteínas formadoras de canales. Los enlaces específicos son activados con una solución de acetilcolina aplicada con un microelectrodo de vidrio, esta es depositada en la membrana de un cultivo de células aisladas y por succión es aplicada hasta formar un sello impenetrable (A). Cuando un líquido en el electrodo es conectado a un amplificador apropiado, los iones del fluido atraviesan un canal que puede abrirse o cerrarse (B). Estos registros muestran típicamente pulsos frecuentes que varían de amplitud y duración, todo esto sucede en el interior de la célula.

ACCIÓN DEL CALCIO

El curare y el calcio bloquean la transmisión neuromuscular por diferentes mecanismos: la acción del curare consiste en competir con la acetilcolina por los sitios receptores en la membrana postsináptica; el calcio en la membrana presináptica se libera de forma lenta y reducida.

Las diferencias son reflejadas en los diferentes tipos de enfermedades neuromusculares: **miastenia gravis** es una enfermedad causada por la reducción en la sensibilidad postsináptica a la acetilcolina y **el síndrome miastémico o enfermedad de Eaton Lambert** resulta que la liberación de acetilcolina se ve reducida sobre todo en las terminaciones nerviosas y motoras.

Experimentos de ionoforesis por Katz y Ricardo Miledi demostraron que la liberación requiere de la presencia de calcio cuando el potencial de acción presináptico invade a los nervios terminales, el calcio entra al nervio terminal durante la acción del potencial. Además el magnesio extracelular se eleva lo cual interfiere con la entrada de calcio a la terminal presináptica, bloqueando la liberación de acetilcolina.

Otros experimentos sobre la función neuromuscular mostraron que se puede despolarizar la membrana de manera artificial desencadenando la liberación de acetilcolina de la terminal nerviosa motora, cuando el potencial de acción presináptico es bloqueado con tetrodotoxina.

En otras palabras, se lleva a cabo una breve despolarización. El efecto de la despolarización se abre a los canales de calcio en las zonas activas permitiendo que el calcio entre a las terminales. El calcio se filtra a través de los canales usando un

mecanismo de exocitosis en el contenedor de las vesículas sinápticas para la liberación de acetilcolina.

A nivel presináptico bajas concentraciones de calcio sérico inhiben la liberación de acetilcolina y altas concentraciones de magnesio sérico inhiben la entrada de calcio al nervio terminal.

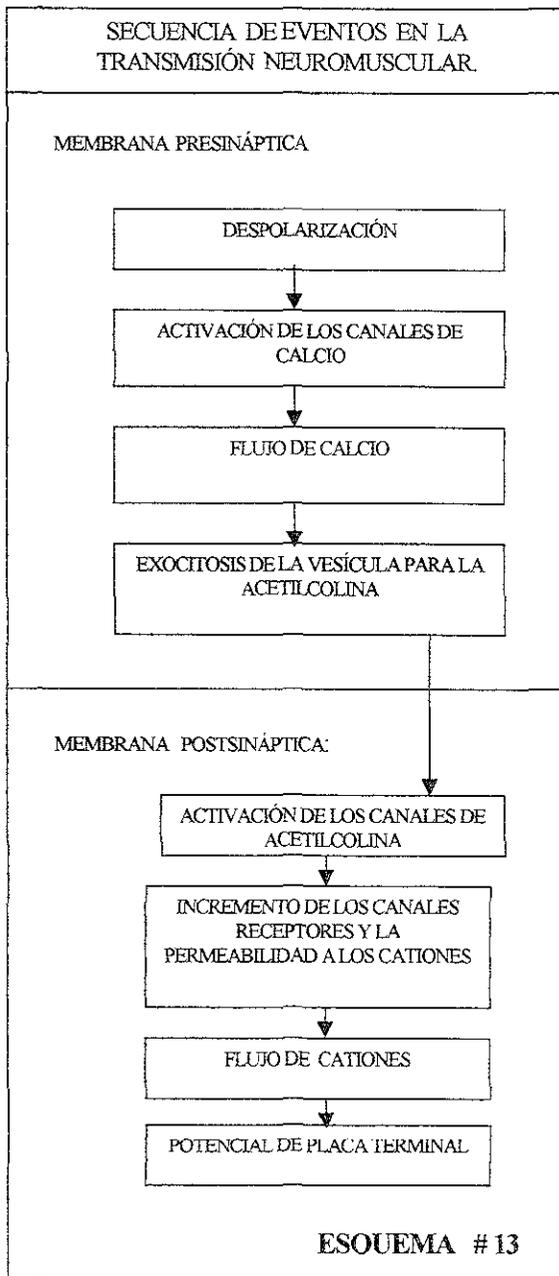
El curare bloquea el potencial de placa terminal por un mecanismo de antagonismo competitivo con la acetilcolina luchando por los sitios receptores. Varios compuestos de amonio cuaternario tienen efectos similares y algunos son usados como relajantes musculares en compañía de anestésicos.

La anticolinesterasa previene la hidrólisis de la acetilcolina en los espacios sinápticos, por lo consiguiente se aumenta y prolonga la acción del proceso de transmisión.

En las enfermedades neuromusculares, la anticolinesterasa puede ser útil en la restauración de las fallas del proceso de transmisión sináptico sin importar del sitio donde se halla el defecto ya sea presináptico o postsináptico.

Un punto importante de observar es la neostigmina y otros anticolinesterásicos ya que debido a su enorme similitud estructural con la acetilcolina pueden unirse y también bloquear a los receptores de acetilcolina de la membrana postsináptica, siempre y cuando las concentraciones sean moderadas ($>10\mu\text{mol} / \text{l}$) que es lo que conocemos como efecto curarizante.

Los cuidados deben ser tomados en cuenta para usar apropiadamente dosis terapéuticas. (4) *Como se observa en el esquema #13.*



Esquema #13 Secuencia de eventos en la transmisión neuromuscular

V.- FÁRMACOS QUE CAUSAN NEUROPATÍAS

El tipo de neuropatía causado por fármacos es por lo común una forma de degeneración axonal predominantemente. Una lista de los fármacos más comunes incluye: *fármacos anticonvulsivos, depresores, antineoplásicos, antimicrobianos, cardiovasculares, antireumáticos, psicotrópicos y antiparasitarios.*

Algunos nombres comerciales y principios activos han sido reconocidos por causar en tratamientos prolongados neuropatías, entre los cuales podemos mencionar: *La Vincristina*, que causa una neuropatía autonómica; *La Nitrofurantoina* y *la Isoniazida* que son antimicrobianos que deben ser usados con el apoyo de vitamínicos que contengan Piridoxina; *El maleato de Perhexilene*, *La Hidralazina* (en dosis altas) y *la Amiodarona* que son fármacos cardiovasculares, la *Imipramina* que es un psicotrópico y los anticonvulsivos tales como la *Fenitoína* y algunos antiparasitarios como el *Metronidazol*. (54) *Como se observa en la tabla # 14.*

FARMACOS QUE CAUSAN NEUROPATIAS

AMIÓDARONA
CLORANFENICOL
CLOROQUINA
COLCHICINA
DABSONA
DIDEOXICITIDINA, DIDEOXINOSINA
DISULFIRAM
ORO
ISONIACIDA
METRONIDAZOL
NITROFURANTOINA
PERHEXILENO
cis-PLATINO
PIRIDOXINA
SIMVASTINA
SURAMIN
TAXOLS (DOCETAXEL, PACLITAXEL)
TALIDOMIDA
ALCALOIDES

TABLA # 14

(54)

evidencia de regeneración nerviosa parcial. Tras degeneración axonal, la regeneración es lenta e incompleta; de ocurrir recuperación después de la desmielinización, es rápida y más completa. Los ejemplos de degeneración predominante de fibras nerviosas incluyen las neuropatías resultantes de aplastamiento, isquemia, neuropatías nutricionales y venenos tales como el triortocresilfosfato, plomo, arsénico, talio y acrilamida. La desmielinización segmentaria se produce predominantemente en la polineuropatía diftérica, diabetes, leucodistrofia metacromática y el síndrome de Guillain - Barré.

Los estudios por microscopía electrónica de aplastamiento experimental y neuropatías tóxicas en animales arrojaron nueva luz sobre la patología de las neuropatías. La degeneración axonal se produce después de una lesión focal en el nervio diferente del traumatismo. En algunas de estas neuropatías, las terminales distales de las fibras más largas, quizá debido a flujo axónico alterado, parecen más afectados, son las denominadas neuropatías de "muerte retrógrada", de las que son ejemplos las neuropatías tóxicas. Se demostró una inhibición inicial de la síntesis de proteínas antes de la aparición de degeneración distal en neuropatía tóxica experimental.

La neuropatía tóxica experimental con la acrilamida sugirió que el daño neuronal es rápidamente reversible cuando es leve, pero cuando es más severo parece progresar por un tiempo inclusive después del retiro de la toxina.

A menudo es difícil distinguir entre un proceso que afecta a la parte terminal de las fibras más largas y un proceso que solamente afecta a las neuronas con las fibras más largas, como en la porfiria. A veces están afectados tanto la neurona como el axón. Lesiones pequeñas diseminadas tales como las que se producen en la poliartritis nodosa darán como resultado un daño proporcionalmente mayor de las fibras más largas. Una característica de las neuropatías desmielinizantes segmentarias recurrentes es el desarrollo de neuropatía hipertrofica. Cada proceso de desmielinización causa separación adicional de las células de Schwann y las nuevas células son incapaces de encontrar un lugar sobre el axón, produciéndose una formación en "bulbo de cebolla" y a veces engrosamiento clínicamente palpable de los nervios. Esto sucede en la polineuropatía recurrente que responde a esteroides y también en la neuropatía sensitiva hereditaria. (5)

SÍNTOMAS

La forma de comienzo varía de acuerdo con la causa oscilando desde la aguda o subaguda en la mayor parte de las alteraciones infecciosas y en algunas metabólicas hasta lentamente incidiosa. En un caso típico las alteraciones sensitivas juegan generalmente una parte prominente en el cuadro clínico. En los estudios tempranos el paciente se queja de adormecimiento, hormigueo y parestesias en las manos y pies y a menudo de dolor en las extremidades que puede ser intenso y compromete tanto las estructuras superficiales como las profundas. En las pantorrillas se producen dolores de tipo calambre y a menudo son molestos por la noche. Después de las alteraciones de la sensibilidad, los miembros se toman débiles, y los inferiores por lo general están más notablemente afectados que los superiores.

Tanto los síntomas motores como los sensitivos afectan predominantemente la periferia de los miembros, en forma simétrica. En casos severos están presentes la caída de la muñeca y del pié causando la última una marcha con retardo y existe cierto grado de atrofia de los músculos periféricos de los cuatro miembros. La debilidad es más acentuada en los segmentos periféricos. Si el paciente puede mover los miembros, habitualmente puede demostrarse ataxia y en una forma de la enfermedad la variedad llamada "seudotabética" la ataxia es evidente en los miembros inferiores y se debe a pérdida de la sensibilidad postural. Existe un embotamiento de todas las formas de sensibilidad en la periferia de los miembros, extendiéndose habitualmente la anestesia y analgesia cutáneas hasta los codos y rodillas. En los dedos de los pies y las manos están alteradas la sensibilidad postural y la apreciación del movimiento pasivo. También se pierde el sentido de vibración. La presión sobre los músculos, especialmente los de las pantorrillas, por lo general es intensamente dolorosa y el raspado de la planta también puede despertar dolor severo, en ambos casos tras un ligero retraso.

Los reflejos tendinosos están disminuidos o perdidos, desapareciendo los reflejos aquilianos antes que los patelares. Los reflejos plantares también pueden perderse, pero si están presentes son flexores. La piel de las extremidades a menudo está edematosa y sudorosa. Rápidamente se desarrollan contracturas musculares y pueden producirse adherencias fibrosas en las vainas tendinosas y alrededor de las articulaciones. Los esfínteres generalmente no están afectados.

Los músculos inervados por los nervios craneales también pueden ser afectados, más frecuentemente los músculos faciales, pero a veces se produce oftalmoplejía o parálisis bulbar.

Los estudios electrofisiológicos muestran una leve reducción de la velocidad de conducción motora en neuropatías degenerativas, pero la reducción de la velocidad es notable en neuropatías desmielinizantes. (5)

IVa.- CLASIFICACIÓN DE LAS NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

La clasificación de las neuropatías periféricas aún no puede basarse en el conocimiento preciso y sistemático de los defectos metabólicos. En algunos casos la causa aún es desconocida inclusive después de exhaustiva investigación. Sin embargo, se da a continuación una lista de algunas causas importantes y luego algunas neuropatías serán consideradas con más detalle.

1. CAUSA INFECCIOSA:

Sólo raramente existe compromiso directo por bacterias, como en la lepra o por algún virus conocido como en el herpes zoster o paperas. Es más común que la relación con la infección sea indirecta, por ejemplo el resultado de la endotoxina como en la difteria o de una interferencia más incierta por una infección como en la "polineuropatía infecciosa", también llamada síndrome de Landry-Guillain-Barré en el que las vainas de mielina de los nervios periféricos son atacadas por células activadas inmunológicamente después de sensibilización asociada con una infección reciente. En muchos casos aparece un título creciente de anticuerpo citomegalovirus o a veces existe un anticuerpo Ig G específico que es un buen marcador de infección aguda. No se sabe de qué forma un agente viral puede causar una respuesta autoinmune

2. - CAUSAS METABÓLICAS:

A) LA FALTA DE VITAMINAS ESENCIALES tales como la B₁ la coenzima para el metabolismo del piruvato y también de otros factores nutricionales, como en la polineuropatía alcohólica y el beriberi.. También la falta de vitamina B₁₂ puede causar polineuropatía.

B) LOS VENENOS, particularmente los metales pesados tales como el arsénico, cobre, talio, mercurio y oro; componentes orgánicos, triortocresilfosfato, acrilamida y disulfiram.

C) LOS FÁRMACOS PUEDEN PRODUCIR UNA POLINEUROPATÍA como efecto adverso de su acción deseada, por ejemplo la isoniazida (por causar deficiencia de piridoxina), talidomida, sulfonamidas y nitrofurantoina.

D) **PORFIRIA.** En la porfiria intermitente aguda puede haber neuropatía periférica consecutiva a periodos prolongados de confusión y dolor abdominal durante los cuales se elimina orina que tiene la apariencia de color vino oporto si se le deja sedimentar. Durante los periodos de latencia entre los ataques existe usualmente un exceso de porfobilinógeno G y ácido δ -aminolevulínico en la orina. Los ataques pueden ser precipitados por fármacos particularmente barbitúricos. Se produce compromiso autonómico.

E) **UREMIA.** El uso cada vez más común de la diálisis para el tratamiento de la insuficiencia renal ha llevado al reconocimiento de una polineuropatía crónica causada por la alteración metabólica en la insuficiencia renal.

F) **PERTURBACIONES ENDÓCRINAS.** La diabetes es la más común de estas causas de polineuropatía.

3. - TRASTORNOS VASCULARES.

Estos pueden ser el resultado de ateroma, a veces complicado por la presencia de diabetes, enfermedad de Buerger o una alteración del colágeno.

4. - ENFERMEDADES GENERALIZADAS:

En las que existen anomalías en el metabolismo de proteínas séricas. Incluyen las enfermedades del colágeno, particularmente la poliartritis nodosa, ocasionalmente la artritis reumatoide y lupus eritematoso diseminado, la reticulosis, enfermedad amiloide, sarcoidosis y carcinomas.

5. - ENFERMEDADES DETERMINADAS GENÉTICAMENTE:

Estas son también alteraciones metabólicas en que los defectos precisos hasta el momento no siempre son conocidos. Incluyen la atrofia muscular peronea y las enfermedades mucho más raras polineuropatía intersticial hipertrófica y síndrome de Refsum. En las dos últimas los nervios periféricos están engrosados debido a exceso de colágeno alrededor de cada fibra. En el síndrome de Refsum se produce una polineuropatía motora y sensitiva crónica con otros signos que incluyen sordera, ataxia cerebelosa y retinitis pigmentaria atípica. Se hereda por medio de un gen recesivo raro y recientemente ha sido descrito un defecto específico del metabolismo lipídico en pacientes con esta alteración. El defecto puede ser evitado mediante el uso de una dieta especial que no incluya ácido fitánico y puede ser disminuido el nivel plasmático de ácido fitánico.

Otras neuropatías genéticamente determinadas incluyen la neuropatía sensitiva hereditaria, que puede ser de comienzo tardío y lentamente progresiva y neuropatías asociadas con deficiencia hereditaria de lipoproteínas de alta densidad (enfermedad de Tangier). Todos estos trastornos son heredados por mecanismos recesivos.

Indudablemente en el futuro serán reconocidos otros síndromes en vista del número de neuropatías en las que, a pesar de investigaciones exhaustivas, no puede encontrarse la causa en la actualidad (5).

IVb.- POLINEUROPATÍA "INFECCIOSA" AGUDA, SÍNDROME DE LANDRY-GUILLAIN-BARRÉ

La polineuropatía generalizada puede desarrollarse en forma aguda o subaguda, aparentemente en forma espontánea o después de un procedimiento de inoculación o una infección viral. Se piensa que este síndrome se debe a una respuesta autoinmune del sistema nervioso periférico. En muchos casos no pueden ser identificadas causas infecciosas. Cuando el contenido de proteína del líquido cefalorraquídeo está aumentado sin ningún incremento en las células "disociación albúmino - citológica" el síndrome es denominado SÍNDROME DE GUILLAIN - BARRÉ. Otros casos de comienzo similar pero en los que existe compromiso puramente motor con una forma ascendente de parálisis fueron denominados antes SÍNDROME DE LANDRY. Quizá sea más sensato considerar estos síndromes meramente como formas particulares de polineuropatía "infecciosa" aguda y utilizar la denominación SÍNDROME DE LANDRY-GUILLAIN-BARRÉ. En ciertos casos puede haber evidencia de compromiso de la médula espinal o inclusive del tronco encefálico además de las raíces nerviosas y nervios periféricos. Quizá podría pensarse en ellos como la variedad periférica de reacciones "alérgicas" agudas del sistema nervioso, aunque con algunos rasgos en común con la variedad más central: encefalomiелitis diseminada aguda.

El modelo de la enfermedad humana "neuritis alérgica experimental" es causado por inyección de material que incluye nervio periférico mielinizado con coadyuvante, del que ha sido aislada una proteína básica de la mielina llamada P₂. En la enfermedad natural y en la experimental el suero y las mononucleares pueden causar desmielinización in vitro y existe una pronunciada elevación de las proteínas en LCR. El efecto del suero se debe a un anticuerpo que se une a las células de Schwann.

El comienzo de los síntomas es generalmente agudo o subagudo y con frecuencia febril. En contraste con otras formas de polineuropatía, los músculos proximales de los miembros pueden sufrir tanto como los distales y también pueden estar afectados los músculos del tronco. Los cambios en la sensibilidad pueden ser severos o leves

y en ocasiones, inclusive no se observan. Los nervios craneales sufren a menudo, a veces inclusive están afectados los nervios ópticos con papiledema, así como el octavo nervio, lo cual causa sordera.

La proteína en líquido cefalorraquídeo a menudo está muy elevada, hasta 2 o 3 g/l o inclusive más y éste puede ser amarillo. No hay exceso de células. La presión del líquido también puede estar elevada. Existen pacientes que no se diferencian clínicamente, en los que hay exceso de células, por lo general monocíticas, con un aumento leve de la proteína en proporción con el recuento celular. En algunos casos la presión del líquido también puede estar elevada.

Este es un trastorno serio que puede resultar fatal, especialmente por parálisis respiratoria. Con respecto a la traqueotomía es mejor equivocarse por actuar temprano que demasiado tarde si existe debilidad bulbar y respiratoria progresiva. La hipotensión severa debida a alteraciones autonómicas puede requerir tratamiento con fármacos depresores, en particular en pacientes ancianos. Las remisiones leves no son infrecuentes y a menudo van seguidas por recaídas graves. En la mayoría de los casos, sin embargo, la perspectiva es buena aunque la mejoría es lenta y una vez llegada al máximo la parálisis tiende a permanecer estacionaria durante semanas o, a veces, meses. (5-21)

En ocasiones la recuperación es incompleta y se producen recurrencias. En los casos más favorables no es probable que el paciente entre en el período de convalecencia en menos de tres a seis meses.

La atención de enfermería es la habitual para la polineuropatía. Las parálisis bulbar y respiratoria requieren tratamiento especial. El tratamiento que aspira a interferir en el presente trastorno autoinmune no ha mejorado significativamente el pronóstico. Se ha intentado el recambio plasmático y en la actualidad se ha demostrado que la Prednisona que era administrada frecuentemente no es beneficiosa.

DIAGNÓSTICO: Las características que permiten el diagnóstico incluyen criterios clínicos de laboratorio y electrodiagnóstico cuyas bases han sido dadas por diferentes instituciones entre las cuales tenemos principalmente al comité del Instituto Nacional de Desórdenes y Parálisis Neurológicas y de la Comunicación.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO: El síndrome de Guillain-Barré puede presentarse como una forma clínica leve, moderada o severa.

A su vez cada una de estas formas clínicas presentan :

Un periodo de latencia, periodo de progresión de síntomas y un periodo de remisión de síntomas.

El periodo de latencia es el intervalo que ocurre entre el padecimiento previo (que generalmente es una infección respiratoria o digestiva) en el 75% de los casos y la aparición de los síntomas es de 1 a 2 semanas.

El periodo de progresión de síntomas y signos ocurren en .

- 2 semanas en el 50% de los pacientes.
- 3 semanas en el 80% de los pacientes.
- 4 semanas en el 90% de los pacientes.

El periodo de remisión ocurre de 2 a 4 semanas después del paro de progresión de síntomas y signos y se puede alargar 4 meses

Las alteraciones en la marcha dependerán del periodo en que se encuentra el paciente así podemos encontrar desde el que no la realiza, el que la realiza con asistencia o el que la realiza en forma independiente y claudicante a expensas de ambos miembros inferiores, presentan dificultad o imposibilidad para realizar marcha de talones lo que evidencia paresia o parálisis de los músculos dorsiflexores.

Una variante que se puede encontrar es una marcha atáxica por implicación del SNC.

EQUILIBRIO.- Este puede ser bueno o nulo y también dependerá del periodo en que se encuentre el paciente.

Una variante que podemos encontrar es un Romber positivo en estos pacientes.

PARESIA FACIAL.- Esta existe en el 50% de los casos y es bilateral es más frecuente en la forma moderada y grave.

Se han encontrado alteraciones de los pares craneales IX , X y ocasionalmente del III y el VI . (6)

SENSIBILIDAD.- En el 50% hay dolor o parétesis, hipoestesia, anestesia estas alteraciones pueden apartecer tanto en la forma leve como en la moderada y grave y pueden preceder a la parálisis, suelen ser intermitentes.

Se encuentra alterado el sentido de la posición, hay alteraciones en la percepción encontrando incapacidad para reconocer objetos familiares puestos en la mano (estereognosia) hay alteraciones de la vibración tacto dolor y temperatura.

Puede existir como variante alteraciones en la coordinación como dismetria.

El examen clínico muscular nos dará datos de diagnóstico, pronóstico, evolución y *tratamiento por medio de éste podremos detectar la parálisis facial* ya mencionada y además una debilidad que evoluciona a parálisis de neurona motora inferior simétrica, ascendente más evidente en músculos distales y en mayor grado a músculos extensores que puede progresar hasta producir cuadriplejia y puede abarcar músculos intercostales y diafragma. Cada caso en particular se expresa de acuerdo a las calificaciones obtenidas en el examen clínico muscular. (6)

La escala a utilizar va del 5 al 0 según sea el deterioro que presenta el paciente en orden regresivo:

ESTADO CLÍNICO DEL PACIENTE	CALIFICACIÓN ASIGNADA
100% de músculos con potencia normal	5.0
75% de músculo que realiza el movimiento contra la gravedad y menor resistencia que el normal.	4.0
50% del músculo realiza el movimiento contra la gravedad sin vencer resistencia.	3.0
25% de músculo que realiza movimiento a favor de la gravedad.	2.0
10% de movimiento muscular.	1.0
0% ausencia completa de acción muscular.	0.0

Se ha observado que de acuerdo a la forma de presentación clínica podemos encontrar lo siguiente:

En la forma leve.- Es más frecuente que encontremos al efectuar el examen muscular parálisis distal de las cuatro extremidades.

- Que encontremos únicamente esta parálisis en los miembros inferiores.
- Que solo encontremos una parálisis distal de miembros superiores.

En la forma moderada los datos que sean más frecuentes de acuerdo a lo reportado en el examen clínico muscular corresponden a una cuadriparesia.

- Podemos encontrar únicamente una parálisis distal de las 4 extremidades.
- Únicamente una parálisis total de los miembros inferiores o sólo una parálisis total de los miembros superiores.

En la forma grave lo que más frecuentemente se presenta es una cuadriplejia flácida, parálisis de músculos intercostales y diafragma.

En las formas moderada y grave pueden existir síntomas urinarios en un 20%, que se pueden manifestar por *incontinencia o retención* y se presenta en la fase aguda de la enfermedad.

En las formas moderada y grave también puede ocurrir paresia intestinal.

El síndrome de Guillain-Barré puede presentar además disfunción autonómica caracterizada por taquicardia, bradicardia, otras arritmias, hipotensión postural e hipertensión. (6)

IVc.- POLINEUROPATIA ALCOHOLICA

Aunque puede producirse polineuropatía en alcohólicos crónicos, su relación con el alcoholismo no es de ninguna manera clara. Se pensó que es una forma de beriberi, la deficiencia de vitamina B₁, *aneurina*, debidas principalmente a absorción alterada. Mientras esto puede ser cierto en algunos casos, en otros probablemente actúen otros factores. La polineuropatía alcohólica puede ser consecuencia del consumo de bebidas espirituosas o vino a lo largo de períodos prolongados. La mayor parte de los pacientes son de edad mediana y los hombres resultan afectados más a menudo que las mujeres.

El cuadro clínico es el de la polineuropatía y el dolor y la sensibilidad de los músculos son habitualmente síntomas prominentes. En la neuropatía periférica alcohólica también existe compromiso selectivo de fibras vagales y de la cadena simpática paravertebral. La encefalopatía de Wernecke, delirium tremens, psicosis de Korsakoff o demencia alcohólica también pueden estar presentes. La gastritis es común y el hígado a menudo está agrandado.

El tratamiento es el de la polineuropatía en general, combinado con el de la adicción al alcohol y por eso el objetivo es el retiro gradual del alcohol. Debe administrarse rápidamente un preparado de vitamina B (tal como el parentrovite) por inyección parenteral, con una dieta completamente balanceada tan pronto como el paciente pueda comer. Conviene administrar, además, vitamina B₁₂, hidroxicobalamina. (5)

VI.- NEUROPATÍA EN EL PACIENTE DIABÉTICO

Via.- DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es una enfermedad adquirida frecuentemente y se considera un síndrome de evolución crónica con fuerte predisposición hereditaria. La característica principal es una falla en la reserva pancreática con la consiguiente disminución cuantitativa y /o cualitativa de insulina circulante, ocasionando alteraciones en el metabolismo intermedio. Tiene dos componentes fisiopatológicos: metabólico y vascular; ambos interrelacionados. El síndrome metabólico está caracterizado por una excesiva elevación de la glucosa sanguínea, acompañada de alteraciones en el metabolismo de lípidos y proteínas. Los dos componentes (metabólico y vascular), conducen a complicaciones en diferentes aparatos y sistemas, como: **retinopatía, nefropatía, artereosclerosis, mononeuropatía, polineuropatía simétrica distal, neuropatía autonómica, y otras que se relacionan con la hiperglicemia de estas, la neuropatía es de mayor frecuencia.**

Se calcula que hay unos 200 millones de diabéticos en el mundo, constituyéndose en esta forma un problema de salud mundial. En México se estimó la mortalidad en 1996 en 23.2 % y la morbilidad en 2.5 % en 1996, según datos proporcionados por diversas instituciones de salud.

La prevalencia de neuropatía diabética varía de menos del 5% hasta aproximadamente un 60%, estas variaciones son debidas a diferencias en edad, sexo, tipo y duración de la diabetes. La neuropatía diabética se refiere a un grupo heterogéneo y frecuentemente entrecruzado de síndromes neurológicos, cuyos síntomas no están presentes al inicio. La disfunción nerviosa periférica (dolor, sensación de toque leve) están presentes en cerca del 10% de los pacientes, y la velocidad de conducción nerviosa (VCN) es anormal en todos; estos signos y síntomas son más severos conforme aumenta la duración del estado diabético, encontrándose en la mitad de los pacientes con una evolución de 30 años. (8)

El término neuropatía se restringe a los pacientes con síntomas clásicos de quemadura, dolor, hormigueo, entumecimiento del pie, asociados con pérdida de la sensación al dolor, toque leve, sensación de vibración en orfejos, y reflejos aquileos disminuidos o ausentes, relacionados con el control glicémico.

Se estima que la prevalencia de neuropatía diabética es del 10% con control glicémico adecuado y del 70% después de 25 años con estados diabéticos, aunado a pobre control glicémico. Un buen control glicémico no solo mejora la VCN, sino también el dolor.

La alteración del sistema nervioso periférico por la diabetes se manifiesta como polineuropatía o mononeuropatía múltiple. Aunque generalmente el paciente se sabe diabético, la neuropatía periférica puede aparecer en pacientes con diabetes no detectada. Puede ayudar al diagnóstico el hallazgo de glucosuria, de glucosa elevada en ayunas o de una curva de tolerancia a la glucosa anormal. (7-8)

VII.- ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS

Los estudios electrofisiológicos como la VCN motora y sensitiva, han demostrado repetidamente estar disminuidas en pacientes con y sin evidencia clínica de neuropatía, por tanto es utilizado como un criterio mínimo para el diagnóstico de neuropatía diabética, y como evidencia de mejoría en el tratamiento farmacológico (por ej. suplementos de mioinositol en la dieta, hipoglucemiantes orales, inhibidores de la aldosa reductasa, etc.). Así mediciones en la VCN podrían ser suficientes para evaluar la eficacia de los recursos terapéuticos utilizados. Los mecanismos fisiopatológicos propuestos en la neuropatía diabética son alteraciones en la concentración de mioinositol y derivados fosfolípidos axonales, incremento de la actividad poliol y transporte anormal en las proteínas del axón. Los mecanismos enunciados es posible que operen separadamente o en conjunto con otros factores para producir daño tisular, responsables de las complicaciones tardías vistas en este padecimiento.

Vic.- POLINEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética por su frecuencia, ha sido objeto de múltiples trabajos de investigación con el fin de dilucidar los mecanismos fisiopatológicos involucrados en su origen. Desde 1982 se ha sugerido lo siguiente, para la comprensión de la neuropatía de acuerdo a varias investigaciones en donde la inducción de cambios en la membrana celular del nervio (probablemente debido a glicosilación de las proteínas), lleva estimulación o inhibición del transporte axonal retrógrado, lo que influye desfavorablemente en la síntesis de proteínas, cambiando su producción total en el cuerpo celular nervioso, con el resultado final de cambios en la estructura y función de las células nerviosas, traduciéndose en anomalías del transporte axonal rápido y lento.

Los conceptos anteriores y la literatura al respecto apoyan la consideración de una probable alteración de la membrana celular nerviosa, por cambios en la glicosilación no enzimática de proteínas estructurales de los tejidos del organismo, incluyendo las células nerviosas y de mielina, lo que trae como consecuencia alteraciones en su funcionamiento. Este, probablemente sea el mecanismo fisiopatológico que explica las complicaciones tardías en la diabetes mellitus, entre ellas las polineuropatías.

En relación con la glicosilación no enzimática de proteínas, la unión de glucosa a proteínas se conoce como reacción de Maillard ; el primer paso es la formación de una base de Schiff, luego un producto de Amadori, ambos reversibles . Si dos productos de amadori se unen, forman enlaces cruzados, irreversibles, denominándose productos finales de glicosilación avanzada (PFGA), o productos de la edad, los cuales distorsionan la estructura normal de las proteínas de los tejidos, alterándose su función y otras propiedades.

Se ha demostrado que cualquier proteína estructural puede sufrir glicosilación, aún la mielina de nervios periféricos, explicándose con esto, algunas alteraciones histopatológicas presentes en nervios periféricos y su repercusión en la VCN. (5)

La neuropatía en la diabetes puede adoptar varias formas.

1. - La forma más común es la de una neuropatía motora y sensitiva simétrica y crónica, que afecta particularmente las extremidades inferiores. A veces es un síntoma destacable el dolor severo quemante en las piernas. La alteración de la sensibilidad puede estar asociada con lesiones tróficas de la piel y articulaciones que a diferencia de las de las tabes, usualmente son distales. Esta forma de neuropatía se

recupera en forma parcial con mejor control de la diabetes y es causada probablemente por la perturbación metabólica de la diabetes.

2. - Es probable que el comienzo repentino de parálisis craneales o periféricas en diabéticos sea el resultado de lesiones vasculares, ya sea debido a ateroma asociado o microangiopatía diabética.

3. - Los nervios periféricos y las raíces nerviosas en la diabetes son anormalmente susceptibles a los efectos de la presión y traumatismo, lo que explica la propensión de los diabéticos al síndrome del túnel carpiano y a radiculopatía secundaria a espondilosis cervical y lumbar.

4. - En diabéticos se produce una neuropatía autonómica y puede conducir a impotencia y perturbaciones del control intestinal. Ocasionalmente se produce hipotensión postural como resultado de la pérdida de reflejos autonómicos que compensa normalmente la tendencia de la sangre a acumularse en las piernas durante la permanencia de pié.

5. - Ocasionalmente la atrofia puede estar sorprendentemente restringida a los músculos proximales de la pierna, en la denominada amiotrofia diabética, con dolor proximal en la pierna y pérdida de reflejos tendinosos. Los estudios electrofisiológicos han demostrado conducción más lenta en los nervios de los músculos atrofiados en tales pacientes, de modo que se trata de hecho de una forma de neuropatía. (5)

VId.- CLASIFICACIÓN DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

1.- Polineuropatía simétrica distal progresiva y crónica.

- a) Sensitomotora mixta.
- b) Sensitiva predominantemente.
- c) Autonómica predominantemente

2.- Polineuropatía axonal aguda.

- a) Pobre de control, pérdida de peso, dolorosa y aguda.
- b) De buen control y peso, dolorosa y aguda (neuritis insulínica).

3.- Neuropatía proximal motora (amiotropía)

4.- Mononeuropatías.

- a) Mononeuropatía múltiple.
- b) Craneal.
- c) Truncal o Toracolumbar.

5.-Neuropatías de compresión.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS NEUROPATÍAS DIABÉTICAS

NEUROPATÍA AUTONÓMICA

La neuropatía autonómica en el diabético (DAN) es frecuentemente asociada con los diabéticos principalmente cuando la neuropatía es sensorial. Es frecuente que pueda ser diagnosticado sobre bases clínicas. La severidad y el grado de disfunción autonómica son rangos para medir la pérdida de la capacidad motora pudiendo ser desde asintomática hasta severa. Las manifestaciones clínicas de la neuropatía autonómica incluyen la pérdida de la función de los ojos, el tracto gastrointestinal, y los sistemas genitourinario y cardiovascular. Las manifestaciones más comunes son: Aumento del tamaño pupilar y reducción de la respuesta a la luz, diarrea nocturna episódica, constipación y atonía gástrica, hipotensión ortostática, disnea, taquicardia, arritmia cardíaca e infarto al miocardio silencioso. A nivel genitourinario se pueden presentar: atonía de la vejiga, distensión, infección recurrente e impotencia. DAN es visto frecuentemente en la diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM), y el incremento en la incidencia de los casos está relacionada con la edad y la duración de la enfermedad. Además los pacientes con DAN tienen un enorme riesgo de desarrollar infecciones renales y fallas cardiorespiratorias con un porcentaje de mortalidad elevado. (10)

NEUROPATÍA AXONAL AGUDA

Esta neuropatía es rápida y progresiva ya que afecta el pobre control de los diabéticos. Los síntomas comienzan con dolor de cabeza severo y dolor en las plantas de los pies, con mayor frecuencia durante la noche. El síndrome es más común en varones adultos con una historia de pérdida significativa de peso (de 40 a 60 lb). La pérdida de peso se debe en parte a la anorexia y parcialmente a la depresión. La impotencia es un rasgo común. La pérdida de la sensibilidad o la

debilidad muscular también son comunes. Los síntomas mejoran con la ganancia de peso restableciendo una dieta balanceada, el uso de antidepresivos y un control adecuado del dolor. (10)

NEUROPATÍA ASOCIADA A LA INSULINA

Este síndrome ocurre frecuentemente cuando hay un desajuste en el control de la glicemia. Clínicamente se presenta con parestesias dolorosas distales y simétricas, usualmente un mes después de iniciar la terapia de insulina. Una explicación dada para el desarrollo de este síndrome es que los nervios de estos pacientes se hallan en condiciones generales de hipoxia y el uso de glucosa es en condiciones anaeróbicas. Una vez que la glucosa se ha normalizado en la sangre y los nervios ésta no resulta lo suficientemente nutritiva y disponible por lo consiguiente los nervios sufren degeneración axonal. La normalización de la glucosa sanguínea y algunos de estos signos mejoran con la insulina. (10)

NEUROPATÍA PROXIMAL MOTORA

La neuropatía proximal motora en el diabético puede ser simétrica o asimétrica. Las extremidades bajas son las que se hallan comprometidas más frecuentemente. El término "Amiotropía diabética" es frecuentemente usado y asociado a esta forma de neuropatía.

Históricamente, la descripción inicial fue realizada en 1890 por Ludwig Bruns en Alemania bajo la descripción de "Parálisis neurítica en diabetes mellitus". El describió pacientes de diferentes edades mayores a 55 años de edad quienes presentaron debilidad muscular en la región proximal de ambas piernas asociada con la producción del dolor. Más de medio siglo después Garland y Taverner, describieron pacientes similares con debilidad muscular en las extremidades bajas y dolor, todos ellos en la década de los años cuarentas y cincuentas de su vida.

Algunos pacientes tuvieron positiva la respuesta al reflejo de Babinski, la patología presentaba daño en la médula espinal. Esta es la razón por la cual los investigadores la bautizaron con el nombre de "Mielopatía diabética". En 1961, Garland reportó una mayor cantidad de pacientes y acuñó el término "Amiotropía diabética", con la única diferencia de que el reflejo de Babinski no se presentó en la mayoría de los pacientes.

Hoy en día dentro de estas neuropatías se incluyen algunos síndromes neurológicos relativamente frecuentes como la "Neuropatía femoral diabética" y la "Poliradiculopatía diabética".

La incidencia de diabéticos con amiotropía se estima que es del 1.1% en los diabéticos tipo II y el 0.3% en los diabéticos tipo I. La edad es un factor recurrente ya que aparece en las décadas de los cincuentas y sesentas de la vida de los pacientes siendo en la mayoría de los casos varones, sólo existen casos aislados en pacientes más jóvenes. La asociación de estos pacientes con nefropatía y retinopatía es raro. (10)

MONONEUROPATÍAS

Dentro de esta categoría se hallan la mononeuropatía diabética múltiple y la neuropatía diabético-craneal. (10)

MONONEUROPATÍA DIABÉTICA MÚLTIPLE

Este tipo de mononeuropatía se caracteriza por debilidad motora, parestesia y dolor. Los axones son las estructuras afectadas principalmente. El diagnóstico se basa en dos o tres nervios motores en lugares e intervalos al azar para hallar la disfuncionalidad. (10)

NEUROPATÍA DIABÉTICO CRANEAL

Dentro de las características del diabético la oftalmoplejia es una característica bien descrita en este tipo de pacientes. El III nervio craneal comúnmente se halla involucrado, seguido en frecuencia del IV al VI nervio craneal. Se presenta dolor retroocular y del globo ocular severo. Raramente se ha reportado otro tipo de dolor. Es común que los pacientes se quejen de dolor en el ojo y diplopía. Es característico que exista una alteración en el tamaño de pupila y la reacción es normal a la luz.

Esta neuropatía se presenta en pacientes de más de 50 años y frecuentemente es unilateral. La causa del dolor se atribuye a las terminaciones nerviosas en el perineo

y posiblemente involucre al nervio trigémino que es el factor que desencadena la oftalmoplejía. El pronóstico para pacientes con este tipo de daño es bueno siempre y cuando el periodo de recuperación parcial o completo se logre de 3 a 6 meses. *(10)*

NEUROPATÍA DEL TRONCO

La neuropatía toracoabdominal o toracolumbar es un tipo de radiculopatía que afecta a los diabéticos ancianos (>50 años). Se presenta más frecuentemente en los diabéticos de tipo II, la mayoría de los pacientes registran en su historia médica pérdida significativa de peso. Este síndrome fue descrito por primera vez por Longstreth.

Entre los síntomas existe dolor abdominal o del pecho, con mayor intensidad durante la noche. El dolor puede alcanzar a la espalda y al cuello ocasionalmente. La piel en el pecho y el abdomen suele ser sensible al tacto. Sin embargo el diagnóstico si se realiza oportunamente en la mayoría de los pacientes puede tener buen pronóstico, en caso contrario además de ser invasivo es costoso y en algunas ocasiones puede degenerar en cáncer. El dolor en la mayoría de los casos es intermitente y se distribuye del tórax a los nervios de las vértebras lumbares. *(10)*

NEUROPATÍA DE COMPRESIÓN

Las mononeuropatías pueden presentar algunas alteraciones en los túneles de los huesos de la mano y el brazo, ocurren más frecuentemente en los pacientes diabéticos. El síndrome del túnel carpiano en diabéticos se estima que es hasta del 23.3%. Los estudios electrofisiológicos revelan esta sintomatología en la mayoría de los pacientes siendo de carácter asintomático (27% del total). En la mayoría de los casos el nervio del codo se encuentra comprometido. *(10)*

VII.- CLASIFICACIÓN DE LAS POLINEUROPATÍAS DE LOS PACIENTES NO DIABÉTICOS

VIIa.- NEUROPATÍAS ASOCIADAS A ENFERMEDADES SISTÉMICAS

NEUROPATÍA CARCINOMATOSA

Se produce ocasionalmente una neuropatía en asociación con un carcinoma fuera del sistema nervioso, por lo común un carcinoma de células en avena del pulmón, menos frecuentemente un carcinoma de estómago u ovárico o reticulosis. La neuropatía puede ser primariamente motora, sensitiva y motora o puramente sensitiva en cuanto a su tipo. Puede ser sólo parte del síndrome neurológico, puede existir degeneración cerebelosa, polimiositis o una miopatía. También puede haber un síndrome miasténico, enfermedad de la neurona motora, encefalomiелitis o alteraciones metabólicas, por lo general hipercalcemia o hiponatremia con secreción inadecuada de hormona antidiurética.

La relación con el carcinoma es complicada. La neuropatía a veces precede a los primeros síntomas del carcinoma, ocasionalmente en más de un año.

A menudo la neuropatía progresa con el crecimiento del carcinoma y remite después de la extirpación del tumor. En ocasiones la neuropatía remite antes de la remoción del tumor y en raras ocasiones la neuropatía puede progresar a pesar de ello. El mecanismo de la producción de los efectos neurológicos distantes es desconocido, pero parece más probable una alteración de la "autoinmunidad" que cualquier efecto tóxico o metabólico del propio tumor. (5)

POLINEUROPATÍA DIFTÉRICA

La exotoxina de *Corynebacterium diphtheriae* tiene afinidad con los nervios periféricos. Se desarrolla parálisis del paladar, habitualmente el primer síntoma nervioso, durante la tercera o cuarta semana después de la infección. Hace que la voz tome un carácter nasal y lleva a regurgitación de los líquidos a través de la nariz al deglutir. Se desarrolla parálisis de la acomodación por lo común durante la cuarta a sexta semana y esto produce visión borrosa para los objetos cercanos.

Ocasionalmente hay debilidad de los rectos externos. La polineuritis generalizada es menos común y tiende a hacer su aparición entre la quinta y la octava semana después de la infección. El cuadro clínico en los miembros es típico de polineuritis.

La sensibilidad postural a menudo está muy alterada, llevando a ataxia de los miembros inferiores: la denominada "forma pseudotabética". Los esfínteres generalmente están intactos. La parálisis de la faringe y la laringe y músculos respiratorios constituye una complicación seria. Además, puede producirse una forma local de parálisis de los músculos inervados por el mismo segmento espinal cuando el organismo infecta una herida en la piel.

Las complicaciones nerviosas de la difteria son muy raras si se administran dosis adecuadas de antitoxina el primer día de la enfermedad. Si ya se ha administrado antitoxina es dudoso que una dosis adicional tenga algún valor cuando aparece polineuropatía. Las parálisis bulbar y respiratoria requerirán tratamiento en las mismas líneas de la poliomiелitis. (5)

POLINEUROPATÍA TETÁNICA

Se estimó que el tétanos es la causa de muerte en medio millón de personas en el mundo anualmente. La toxina viaja a lo largo de nervios periféricos hasta el cerebro y causa probablemente espasmos bloqueando la liberación de glicina que tiene una acción inhibitoria en las sinapsis.

Tras limpiar la herida y comenzar el tratamiento con penicilina, se administra inmunoglobulina tetánica humana (30-300 UI/kg de peso corporal) por vía intramuscular para neutralizar la toxina circulante. No anula la toxina que ya ha

comenzado a ejercer su efecto y no penetra en el SNC. Los espasmos menores pueden ser controlados con Diazepam IV (valium).

En casos severos serán necesarias intubación y traqueotomía y también la curarización parcial. Los trastornos autonómicos son comunes y los causados por sobreactividad simpática pueden ser controlados con agentes bloqueantes β - adrenérgicos. (5)

NEUROPATÍA POR PLOMO

La neuropatía por plomo se encuentra habitualmente entre trabajadores que lo usan, como fontaneros, pintores y despachadores de gasolina, pero su incidencia se ha reducido mucho por restricciones legales. Sigue ocasionalmente a contaminación del agua, cerveza o sidra, pasadas a través de caños de plomo. El plomo tiene predilección por las fibras motoras de los nervios que abastecen los músculos utilizados en una ocupación determinada. Afecta por lo general a los músculos extensores de la muñeca y dedos, bilateralmente, causando caída de la muñeca y dedos pero respeta a otros huesos de la mano. Un tipo de parálisis de la parte superior del brazo afecta a los músculos infraespinoso, supraespinoso, deltoides, bíceps, braquial anterior y supinador largo. Es raro que ataque a los miembros inferiores, no existe pérdida de sensibilidad. Ocasionalmente se produce un deterioro progresivo de las células del asta anterior de la médula espinal que causa atrofia muscular progresiva y a veces hay también degeneración de los tractos corticoespinales.

En la intoxicación crónica por plomo, la neuropatía del componente motor de los nervios periféricos deja a menudo sin alteración a los componentes de los elementos sensoriales. Las extremidades superiores se afectan mucho más que las inferiores y por razones desconocidas, el nervio radial parece ser el más susceptible.

El diagnóstico se apoya en la presencia de otros signos de envenenamiento crónico con plomo, una anemia con punteado basófilo de los glóbulos rojos y un alto nivel de plomo en la sangre.

Algunos hallazgos de laboratorio, como la anemia y el punteado basófilo de los eritrocitos, son útiles para redondear el diagnóstico el cual se confirma plenamente cuando se encuentran cantidades anormales de plomo en la sangre ($> 40 \mu\text{g} / \text{dl}$) o en muestras de orina acumuladas durante 24 hrs. ($> 150 \mu\text{g}$). (5-7)

POLINEUROPATIA POR ARSÉNICO

Puede producirse por ingestión aguda o crónica de arsénico. Aunque es una polineuropatía sensitiva motora, destacan las manifestaciones sensoriales como dolor, parestesias y adoloramiento muscular a la presión. En la fase aguda se detecta una excreción anormalmente alta de arsénico en la orina; hallazgo que no es común en la exposición crónica. En esta se encuentran concentraciones elevadas de arsénico en el pelo (cabeza o pubis), lo cual ayuda a confirmar el diagnóstico. (7)

VIII.- OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS A LAS NEUROPATÍAS

ALCOHOLISMO

Es una neuropatía nutricional y no un efecto directo del alcohol en el sistema nervioso periférico. Se encuentra polineuropatía distal con parestesias, dolor y debilidad. Las pruebas funcionales hepáticas son las únicas que se alteran en esta enfermedad. (7)

CIRROSIS BILIAR HEPÁTICA

Aunque poco frecuente, se han publicado casos de neuropatía sensorial en pacientes con cirrosis biliar primaria. La hipercolesterolemia, los Xantomas cutáneos y la disfunción hepática ayudan al diagnóstico, pero lo confirma más el hallazgo de neuropatía xantomatosa por medio de la biopsia del nervio. (7)

UREMIA

La frecuencia de neuropatía periférica es elevada en la uremia crónica. También puede aparecer al mejorar la función renal con hemodiálisis. A menudo los síntomas principian con dolor, parestesias quemantes calambres en las extremidades; la disfunción motora, por su parte, existe casi siempre. El hallazgo de daño renal con creatinina sérica elevada o depuración de creatinina anormal ayudan al diagnóstico de neuropatía urémica. (7)

PORFIRIA

La porfiria aguda intermitente y la porfiria variegata (porfiria genética sudafricana) son enfermedades hereditarias dominantes autosómicas. En la primera hay, típicamente, síntomas gastrointestinales intermitentes, mientras que en la segunda la dermatitis crónica es característica. Puede haber manifestaciones neuropáticas con o sin síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo convulsiones y psicosis. Aunque pueden encontrarse síntomas sensitivos discretos, es más común la polineuropatía motora parecida al síndrome de Guillain-Barré. Las pruebas de laboratorio necesarias para confirmar el diagnóstico de porfiria han sido en la sección referente a las encefalopatías. (7)

AMILOIDOSIS

Puede haber neuropatía periférica en pacientes con amiloidosis primaria. Si se encuentra en un miembro de una familia con amiloidosis hereditaria dominante, el diagnóstico puede hacerse por la historia clínica. De otra manera, la enfermedad debe tomarse en cuenta siempre que haya polineuropatía asociada a hepatoesplenomegalia, insuficiencia cardíaca, macroglosia e insuficiencia renal. La neuropatía amiloidea también acompaña el mieloma múltiple. Las biopsias de tejido rectal, gingival, hepático, renal o de médula ósea, con tinción para amiloide pueden ser muy útiles para identificar la enfermedad, pero en algunos casos la biopsia del nervio poplíteo puede ser la única muestra tisular donde puedan ser localizables los depósitos de amiloide. (7)

NEOPLASIAS

La polineuropatía sensorial se presenta principalmente en pacientes con carcinoma broncogénico, mientras que la neuropatía mixta sensitivomotora es más común en carcinomas de otros órganos. También puede haber polineuropatía asociada a mieloma múltiple, leucemia y linfoma por efecto a distancia de la enfermedad maligna. El mecanismo bioquímico de producción es desconocido y ninguna prueba es confiable aisladamente para el diagnóstico. (7)

VIIc.- NEUROPATÍAS RELACIONADAS CON ENFERMEDADES HEREDITARIAS

LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA

Es una lipidosis con acumulación sistémica de cerebrósido sulfatado. Aunque generalmente los síntomas revelan la alteración del sistema nervioso central, puede haber disminución o ausencia de los reflejos tendinosos, la velocidad de conducción nerviosa puede estar considerablemente disminuida. Si bien la demostración de metacromasia o de acumulación de cerebrósido sulfatado era indispensable para confirmar el diagnóstico, la técnica más usual hoy en día es la detección de una insuficiencia de arilsulfatasa A en los leucocitos (o en la orina) por medio de un sustrato sintético. (7)

ENFERMEDAD DE KRABBE

Esta variedad de lipidosis, por acumulación de galactocerebrósido. Se circunscribe al SNC y afecta en particular a las células globoides. No existen síntomas clínicos de neuropatía periférica, aunque con frecuencia se encuentra hiporeflexia. Las velocidades de conducción nerviosa están comúnmente disminuidas y en la biopsia de nervios se encuentra desmielinización segmentada y fibrosis endoneural. No existe acumulación de células globoides en los nervios periféricos. El diagnóstico puede hacerse investigando la deficiencia de la

galactocerebrósido- β -galactosidasa. En los leucocitos por medio, ya sea de un sustrato radioactivo nativo o bien en un sustrato sintético. (7)

ENFERMEDAD DE FABRY

Es una lipidosis hereditaria ligada al cromosoma X. Uno de los síntomas sobresalientes es el dolor quemante intenso en las extremidades. Aunque la etiología del dolor no es clara y las velocidades de conducción nerviosa no han sido anormales en los casos publicados, el examen con microscopio electrónico de las biopsias de nervio ha mostrado tanto depósitos de lípidos como degeneración de axones.

El lípido acumulado es el trihexósido de ceramida. La deficiencia enzimática puede demostrarse midiendo la actividad de la α -galactosidasa en los leucocitos por medio de un sustrato sintético. (7)

ENFERMEDAD DE TANGIER

Tradicionalmente esta enfermedad ha sido denominada α hipolipoproteinemia pero actualmente, se sabe que la anomalía genética consiste en una disminución o ausencia de lipoproteínas de alta densidad. Se ha informado de casos con grados variables de polineuropatías motoras y sensitivas, de distribución frecuentemente asimétrica. Puede conducir al diagnóstico la presencia de amígdalas hipertróficas y anaranjadas, hepatoesplenomegalia, hipocolesterolemia y disminución marcada de lipoproteínas de alta densidad en el plasma. (7)

SÍNDROME DE BASSEN-KORNZWEIG

Esta enfermedad ha sido también denominada "abetalipoproteinemia". La anomalía bioquímica, en la terminología actual, consiste en la ausencia de quilomicrones plasmáticos y la presencia de lipoproteínas de baja o muy baja densidad. Se encuentra debilidad muscular, pérdida de sensibilidad cutánea y disminución de los reflejos osteotendinosos, así como signos de disfunción del SNC tales como degeneración espinocerebelosa, oftalmoplejía, signo de Babinski, retinitis pigmentosa y retraso mental. La presencia de cifoscoliosis, esteatorrea, acantosis, hipocolesterolemia e hipertrigliceridemia pueden llevar al diagnóstico después de demostrar la ausencia de quilomicrones y el hallazgo de lipoproteínas de muy baja

densidad y disminución de las lipoproteínas séricas. En algunos laboratorios, la prueba de apolipoproteína B puede resultar demostrativa de la deficiencia de esta proteína. (7)

ENFERMEDAD DE REFSUM (HEREDOPATÍA ATÁCTICA POLINEURITIFORME)

En esta enfermedad existe neuropatía crónica sensitivomotora junto con retinitis pigmentosa atípica (ceguera nocturna y disminución concéntrica del campo visual), ataxia cerebelosa y con frecuencia sordera neural. En el examen de LCR se encuentra disociación albuminocitológica. La mejor prueba bioquímica para confirmar este diagnóstico es el hallazgo de una cantidad aumentada de ácido fitánico (ácido 3,7,11,15-tetrametil-hexadecanoico) en los lípidos séricos por medio de cromatografía gas-líquido ó HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución). (7)

ENCEFALOPATÍA DE WERNICKE

El síndrome parece deberse principalmente a la deficiencia de tiamina. Las causas son las mismas que las del beriberi e incluyen vómitos persistentes del embarazo y malnutrición asociada con carcinoma de estómago. En el alcohólico en general se asocia con el síndrome de Korsakoff. Las lesiones se presentan en la parte paraventricular de los núcleos talámico medial e hipotalámico, los cuerpos mamilares, la región gris periacueductal alrededor del cuarto ventrículo y el vermis anterosuperior del cerebelo. Las lesiones posterior y posterolateral hipotalámicas son probablemente la causa de la hipotermia que se produce a veces. Los pacientes también tienen un alto gasto cardíaco, baja resistencia periférica y baja presión sanguínea que se deben a la lesión simpática eferente e hipersensibilidad por desnervación asociada con fármacos simpaticolíticos. (7)

NEUROPATÍA ATÁXICA TROPICAL

Se ha descrito una neuropatía generalizada asociada con atrofia óptica en los pueblos indígenas del sur de Nigeria. Esta "neuropatía atáxica tropical" es de gran interés debido a que el elemento principal en la dieta de estos pacientes es la mandioca, que contiene el glucósido cianogénico, linamarina, y su nivel plasmático de cianuro es anormalmente alto. La neuropatía puede, en consecuencia, ser el resultado de interferencia en el metabolismo de la vitamina B₁₂.

Otros trastornos nutricionales tropicales causan síndromes neurológicos. Por ejemplo, en el centro de la India la ingestión de semillas del guisante dulce (*Lathyrus sativus*) causa una paraparesia espástica. El factor tóxico es la oxalil aminoalanina. (7)

ATROFIA ÓPTICA Y NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Estas se deben a deficiencia de tiamina parecida al beriberi con un componente autonómico prominente. Probablemente una deficiencia asociada al ácido nicotínico contribuye tanto a la neuropatía como a los cambios mentales que son similares a los que se producen por deficiencia pura de ácido nicotínico en la pelagra. Otros cambios degenerativos centrales cuya causa precisa es desconocida y que se producen en el alcoholismo incluyen la atrofia cortical cerebral difusa, degeneración cerebelosa, mielopatía, miopatía y asterixis.

Los trastornos centrales raros incluyen el deterioro mental asociado con degeneración de la sustancia blanca central, en especial del cuerpo calloso (enfermedad de Marchiafava-Bignami), causada posiblemente por algún factor tóxico que se encontraría en ciertos vinos tintos italianos.

La mielinólisis protuberancial central es un deterioro rápidamente progresivo hasta el coma y la muerte con desmielinización del centro de la protuberancia que se produce también en carcinomas terminales y otras enfermedades debilitantes.

Otras alteraciones neurológicas en el alcohólico incluyen la intoxicación aguda, traumatismo cefálico, hematomas subdurales, encefalopatía hepática y deficiencia de vitamina B₁₂.

Los estados de abstinencia en el alcohólico incluyen alucinaciones, delirium tremens, temblores y ataque epilépticos. Muchos de los síntomas de abstinencia son esencialmente sobre actividad simpática con pupilas dilatadas, temblor, taquicardia, sudoración, ansiedad y colapso circulatoria. Pueden inducirse temblores similares con adrenalina o isoprenalina.

El síndrome de abstinencia puede ser en parte el resultado de sobreactividad de receptores β -adrenérgicos en las fibras intrafusales de los husos musculares, aunque el efecto beneficioso de los β -bloqueantes es probablemente el resultado de una acción central y no periférica. También es posible que el alcohol cause un bloqueo progresivo de receptores adrenérgicos centrales y ante la abstinencia de alcohol los receptores se tomen hipersensibles a las catecolaminas. (7)

VIII.- NEUROPATÍA POR DEFICIENCIA DE VITAMINA B₁₂ (DEGENERACIÓN COMBINADA SUBAGUDA DE LA MÉDULA ESPINAL)

La vitamina B₁₂ o cianocobalamina parece ser esencial para la hematopoyesis normal y para la nutrición del SN. Su absorción a partir del intestino depende en principio de la presencia de una glucoproteína secretada por las células parietales de la mucosa gástrica normal conocida como factor intrínseco. El factor intrínseco también es un constituyente normal de la dieta y junto con la vitamina B₁₂ es necesario para la síntesis normal del DNA que a su vez, es necesario para la división normal de las células de la médula ósea. La deficiencia de vitamina B₁₂ puede en consecuencia, deberse a una ausencia del factor intrínseco o a una falla de absorción por alguna otra causa. La causa más común de ausencia del factor intrínseco es la anemia perniciosa addisoniana, en la que existe una tendencia hereditaria a la atrofia de las glándulas de la mucosa gástrica que lleva a aclorhidria gástrica y más tarde, a la desaparición del factor intrínseco. El mismo resultado puede seguir a otros desórdenes que causan atrofia de la mucosa gástrica y a la gastrectomía total, menos frecuentemente a la gastrectomía parcial y en ocasiones al carcinoma de estómago.

La absorción defectuosa de vitamina B₁₂ puede ser el resultado de enfermedad del intestino delgado, en especial esprue tropical y esteatorrea ideopática, ileitis, diverticulosis y fistulas del intestino delgado o, en países tales como Finlandia, la infestación con la tenia de los peces, *Diphyllobothrium latum*. Muy ocasionalmente

la ingesta de vitamina B₁₂, puede ser inadecuada en vegetarianos estrictos. Alteraciones neurológicas similares a las de la neuropatía por vitamina B₁₂ han sido descritas a veces en pacientes con una anemia megaloblástica debida a anticonvulsivos o síndromes de mala absorción, en los que existe deficiencia de folato pero no de vitamina B₁₂.

Los síntomas neurológicos asociados con la deficiencia de vitamina B₁₂ no se deben probablemente a un proceso interrelacionado con el folato, ya que la anemia y la degeneración combinada subaguda se presentan con frecuencia en forma independiente una de otra. También a diferencia de la anemia, la degeneración combinada subaguda no se asocia con deficiencia de folato y mientras la deficiencia de B₁₂ responde a terapia con ácido fólico, la degeneración combinada subaguda no responde o empeora. La naturaleza precisa del proceso dependiente del proceso de B₁₂ que subyace a la degeneración combinada subaguda todavía es desconocida. La deficiencia de folato se produce en el embarazo, después de una dieta deficiente y como resultado de fármacos, incluyendo los anticonceptivos orales y los anticonvulsivos. (7)

VIIe.- NEUROPATÍAS AUTOINMUNES

Como resultado de la aparición de nuevas enfermedades en donde el sistema inmunológico se ve deteriorado, tal y como sucede en el SIDA, entre el 30% y el 90% de todos los pacientes con esta enfermedad reportan dolor, en un 20% de los estudios realizados el dolor es neuropático.

La intervención psicológica es altamente recomendada a los pacientes ya que no solo se trata el dolor físico sino que también es necesario fortalecer la autoestima del paciente. Smith y Balaban demostraron la efectividad de varias técnicas de comportamiento e inteligencia las cuales incluyeron relajación, sensibilización, hipnosis y psicoterapia para reducir el dolor en los pacientes, tanto los que padecían SIDA así como otras enfermedades inmunológicas tales como el lupus eritematoso sistémico. (7)

**VIII.- TABLA COMPARATIVA DE LA NEUROPATÍA DEL PACIENTE
DIABÉTICO Y EL PACIENTE NO DIABÉTICO**

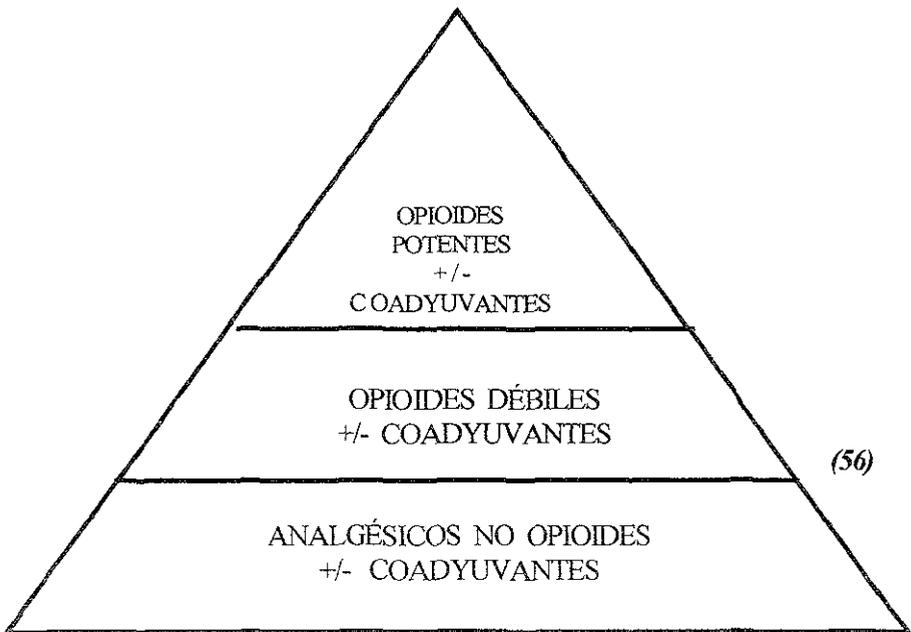
PACIENTE DIABÉTICO	PACIENTE NO DIABÉTICO
<p>La etiología está relacionada con el exceso de los niveles de Glucemia por lo tanto estas neuropatías involucran principalmente a los pares nerviosos craneales.</p>	<p>La etiología es diversa ya que el consumo de alcohol, la exposición a metales pesados, las deficiencias vitamínicas y la secuela de otras enfermedades crónicas y hereditarias pueden ser causantes de la aparición de las enfermedades neuropáticas.</p>
<p>Los cambios en la membrana celular del nervio se deben a la glicosilación de proteínas.</p>	<p>Los cambios en la membrana celular del nervio no se deben a la glicosilación de proteínas</p>
<p>La glicosilación no enzimática de proteínas se lleva a cabo a través de una reacción de Mallard formándose PFGA (Productos finales de glicosilación avanzada).</p>	<p>El daño en las proteínas musculares no siempre es de origen enzimático.</p>
<p>Las PFGA dañan la estructura normal de las proteínas de los tejidos alterando su funcionalidad.</p>	<p>El daño en la estructura muscular es ocasionado por traumatismos o deficiencias vitamínicas.</p>
<p>El control de los niveles de glicemia es esencial para poder iniciar el tratamiento de estas enfermedades</p>	<p>No es necesario realizar controles de glicemia .</p>
<p>El uso del aminoácido glicina proporciona excelentes resultados administrado a dosis terapéuticas e individualizado según las necesidades de cada paciente</p>	<p>El tratamiento es diferente para cada paciente tomando en cuenta los antecedentes clínicos y las posibles enfermedades causantes de estas neuropatías.</p>
<p>Las perturbaciones metabólicas de la diabetes hacen susceptible al paciente de daños por traumatismo.</p>	<p>Generalmente las enfermedades neuropáticas son por exposición o traumatismo y no por daños inherentes al metabolismo de los azúcares.</p>
<p>El medicamento de mejor elección es la gabapentina ya que ha demostrado su eficacia en el tratamiento neurológico de pacientes diabéticos.</p>	<p>Los tratamientos más utilizados incluyen compensaciones vitamínicas (B₁, B₆ y B₁₂) así como la aplicación de Ig LV</p>
<p>Los estudios electrofisiológicos han demostrado que la VCN es más lenta en los músculos de estos pacientes.</p>	<p>Los estudios electrofisiológicos muestran disminución de la VCN pero no tan notoria como la que presentan los pacientes diabéticos</p>

VIII.- SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y MANEJO TERAPÉUTICO DE LAS ENFERMEDADES NEUROPÁTICAS

VIIIa.- ANALGÉSICOS

El médico está capacitado para elegir dentro de una amplia gama de analgésicos, los que presumiblemente correspondan a las necesidades terapéuticas del paciente. La naturaleza u origen del dolor deberá ser tomada en cuenta para la selección del medicamento y también la variabilidad biológica del paciente. (56)

Se recomienda tomar en cuenta la escalera analgésica de la OMS para dolor crónico que se muestra en el *esquema* # 15:



ESQUEMA # 15

Esquema # 15 Escalera analgésica de la OMS para dolor crónico.

VIIIb.- CLASIFICACIÓN DE LOS ANALGÉSICOS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone la siguiente clasificación:

- ANALGÉSICOS NO OPIOIDES también llamados analgésicos periféricos o analgésicos y antiinflamatorios no esteroides (AINES).
- ANALGÉSICOS OPIOIDES que a su vez se clasifican en:
 - a) Opioides potentes.
 - b) Opioides débiles.

ANALGÉSICOS OPIOIDES

CLASIFICACIÓN	PRINCIPIO ACTIVO
OPIOIDES DÉBILES	Dextropropoxifeno
	Dihidrocodeína
	Tramadol
OPIOIDES POTENTES Agonistas puros	Morfina
	Metadona
	Meperidina
	Tilidina
Agonistas parciales	Buprenorfina
Agonistas-antagonistas	Pentazocina

(56)

VIIIc.- CLASIFICACIÓN QUÍMICA DE LOS AINES

- Derivados del ácido salicílico:
Aspirina, Salicilato de Sodio, Trisalicilato de Magnesio y Colina, Salsalato, Diflunisal, Ácido salicilsalicílico, Sulfasalazina, Olsalazina.
- Derivados del p-aminofenol:
Acetaminofén.
- Indol y ácidos indenacéticos:
Indometacina, Sulindac, Etodolac.
- Ácidos heteroarilacéticos:
Tolmetín, Diclofenaco, Ketorolaco.
- Ácidos arilpropiónicos:
Ibuprofeno, Naproxeno, Flurbiprofeno, Ketoprofeno, Fenoprofeno, Oxaprocina.
- Ácidos antranílicos (fenamatos):
Ácido mefenámico, Ácido meclofenámico.
- Ácidos enólicos:
Oxicam (Piroxicam y Tenoxicam), Pirozolidindionas (Fenilbutazona, Oxifenbutazona).
- Alcanonas.

(58)

VIII d.- CLASIFICACIÓN DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

Los opioides son fármacos químicamente relacionados con la estructura de la morfina.

Algunos de los derivados de la morfina son los siguientes:

- Heroína
- Hidromorfona
- Oximorfona
- Levorfanol
- Codeína
- Hidrocodona
- Oxycodona
- Nalmefeno
- Nalorfina

- Naloxona
- Naltrexona
- Buprenorfina
- Butorfanol
- Nalbufina
- Tramadol

(58)

VIII.-CARACTERÍSTICAS GENERALES

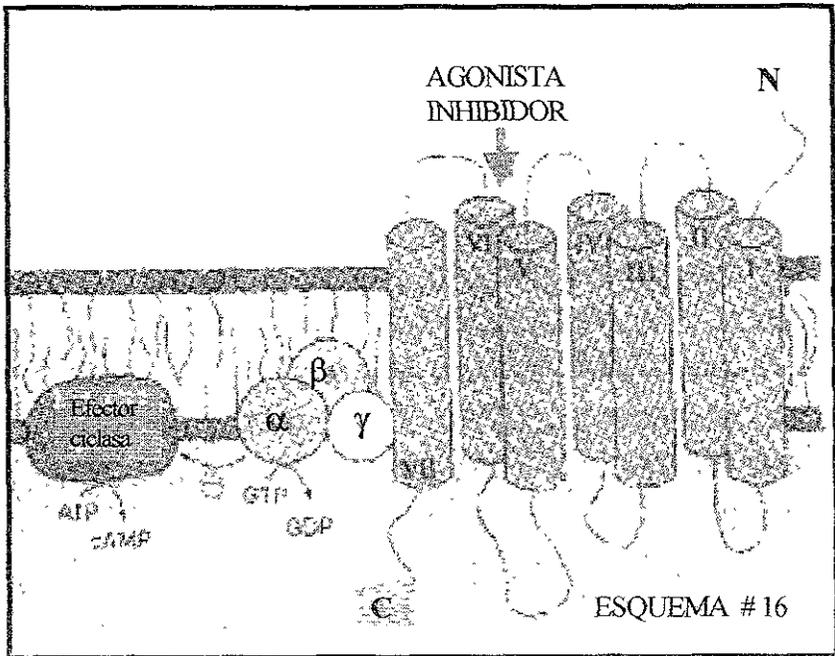
En 1937, Acheson designó como opioides, a todos aquellos compuestos sintéticos y semisintéticos, que tienen propiedades farmacológicas semejantes a la morfina y empleó el término de opiáceos para referirse a los alcaloides del opio y sus derivados; sin embargo, con el advenimiento de estructuras morfínicas totalmente sintéticas, los términos de opiáceo y opioide se usaron indistintamente.

En la actualidad, el término opioide se aplica en forma genérica, a todos los fármacos naturales y sintéticos con acciones semejantes a la morfina e incluye a los antagonistas de los opiáceos, a los receptores específicos de estos sistemas y a los pépticos que se consideran ligando endógenos de dichos receptores. Por otro lado, la denominación de analgésicos opioides ha sustituido a la de analgésicos narcóticos, ya que la última palabra se aplica a cualquier fármaco capaz de producir sueño y legalmente a las sustancias que producen dependencia. (59), (62)

Los analgésicos opiáceos son un grupo de fármacos que poseen las siguientes características:

- Son analgésicos potentes.
- Producen una serie de efectos en el sistema nervioso.
- Tienen la posibilidad de inducir dependencia física, psíquica y tolerancia.
- Actúan sobre receptores farmacológicos específicos llamados “receptores opioides”.
- Estos receptores se encuentran distribuidos de una manera irregular en el SNC y el SNP.
- La clonación de genes ha llevado a la caracterización molecular de tres proteínas receptoras.

- El receptor es una proteína que atraviesa la membrana citoplasmática y que posee siete dominios transmembranales, tres intracelulares y cuatro extracelulares.
- Las cadenas o dominios extramembranales, difieren en secuencia entre los receptores opioides y juegan un importante papel en la discriminación de los ligandos, μ y δ . *Como se observa en el esquema # 16.*
- Se ha sugerido que estos dominios actúan como una compuerta que permite la unión de algunos ligandos y excluye a otros.
- La analgesia es consecuencia de la interacción de los opioides con algunos de los receptores.
- Producen dependencia física que se caracteriza por que el fármaco empieza a formar parte de los sistemas fisiológicos y al suspenderse origina un síndrome de carencia.
- Los opioides también producen depresión respiratoria, que en la mayoría de los casos guarda relación con la dosis del fármaco y su efecto agonista. (57), (59)



Esquema # 16 Estructura molecular de un receptor de un ligando inhibidor, como lo son los opioides.

VIII.- PROPIEDADES QUÍMICAS

Los analgésicos opiáceos actúan directamente en el SNC. Sus efectos más importantes y útiles son aliviar el dolor severo.

Todos los derivados de la morfina son obtenidos sintéticamente mediante la sustitución de diferentes radicales químicos en la molécula de morfina.

La codeína es metilmorfina y la sustitución metilo se encuentra sobre el grupo hidroxifenólico. La tebaína difiere de la morfina sólo en que ambos grupos hidroxilo están metilados y en que el anillo tiene dos enlaces dobles.

La tebaína tiene poca acción analgésica, pero es un precursor de diversos compuestos con sustitución de hidroxilo en la posición 14 tales como la oxicodona y la analoxona. Ciertos derivados de la tebaína son más de 1000 veces más potentes que la morfina.

La diacetilmorfina o heroína se elabora a partir de la morfina por acetilación a nivel de las posiciones 3 y 6. La hidromorfona, oximorfona, hidrocodona y oxicodona se elaboran también mediante modificaciones de la molécula de la morfina. (58)

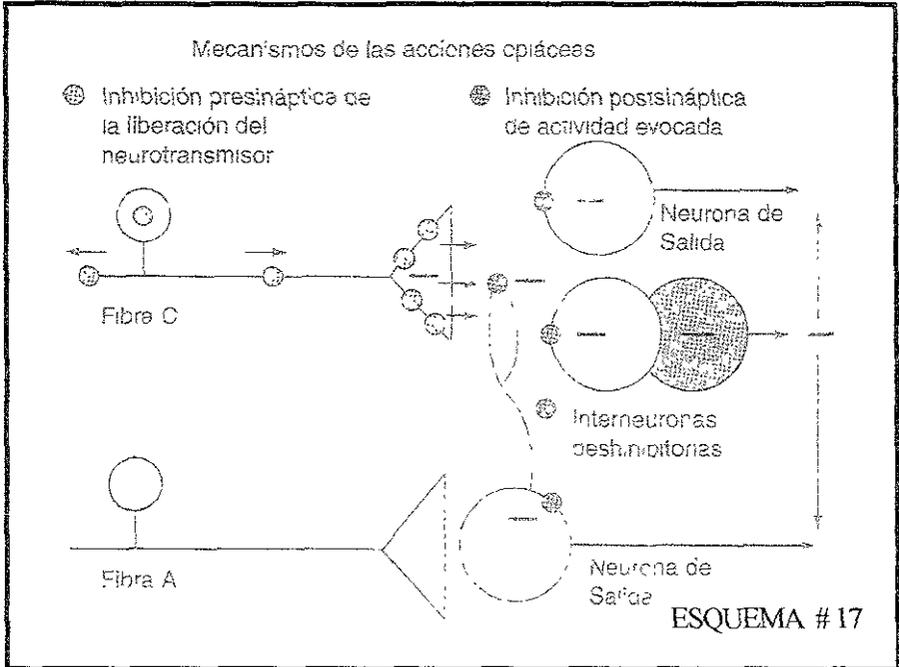
VIIIg.- MECANISMOS DE ACCIÓN

La analgesia inducida por los opioides se debe a ciertas acciones que se producen sobre diversos sitios **receptores opioides** del SNC; se han identificado sitios tanto raquídeos como suprarraquídeos múltiples. La morfina y otros agonistas de los receptores μ de los opioides inhiben de manera selectiva diversos reflejos e inducen analgesia profunda cuando se administran por vía intratecal o se instalan localmente en el LCR hasta la espina dorsal de la médula espinal.

Los opioides actúan por tres mecanismos comunes:

1. Una acción presináptica, en donde la activación de los receptores opioides reduce la liberación de transmisores de las terminales nerviosas.

2. Una hiperpolarización postsináptica que puede afectar el reflujó de la neurona desde los cuerpos celulares hasta las dendritas y reducir la actividad evocada en las vías nerviosas.
3. Una desinhibición en un circuito de dos neuronas inhibitorias.
Como se observa en el esquema # 17.



Esquema # 17. Tres diferentes niveles de analgesia producida por opiáceos en el Sistema Nervioso.

La acción presináptica resulta de la apertura de canales de potasio o el cierre de canales de calcio, lo que lleva a una reducción en el influjo de calcio y disminuye la liberación del neurotransmisor. Las fibras C liberan varios neurotransmisores, incluyendo las taquininas, aminoácidos excitatorios y péptidos. La acción de los opiáceos es la de reducir la liberación de los neurotransmisores debiendo ser altamente efectiva para producir analgesia.

La acción postsináptica resulta de la apertura de los canales de potasio o el cierre de los canales de calcio. El efecto depende del sitio celular que se hiperpolarize (dendritas de neuronas de proyección, interneuronas, cuerpo celular).

Una acción postsináptica indirecta es el efecto desinhibitorio de los opioides mediado a través del GABA y las neuronas encefalínérgicas en la sustancia gelatinosa lo que conduce a inhibición del influjo neuronal.

Una acción sobre las aferentes y eferentes periféricas. Se ha señalado que los opioides no poseen acciones periféricas en tejidos no dañados, pero el daño somático, incluyendo a la inflamación es capaz de inducir receptores opioides que aparecen rápidamente y que regulan la actividad de las aferentes periféricas. La síntesis de éstos receptores se lleva a cabo en las células ganglionares de la raíz dorsal, se transportan en ambas direcciones dentro de las fibras aferentes del gada; los centrales se convierten en receptores presinápticos y los periféricos se activan después del daño. Así mismo el estímulo inflamatorio puede incrementar la síntesis de péptidos opioides por células del sistema inmune.

Los receptores opioides son la base anatomofisiológica sobre la que actúan los opioides endógenos (endorfinas y encefalinas) para el control del dolor. Así mismo es el sitio donde actúa la morfina y demás opioides exógenos.

Se encuentran ampliamente distribuidos por el SNC y el SNP y de su activación dependen tanto la analgesia como la aparición de determinados efectos farmacológicos y secundarios.

Los fármacos opioides se pueden clasificar en **agonistas, agonistas-antagonistas, agonistas parciales y antagonistas puros. (60)**

- **AGONISTAS:** Son los opiáceos que poseen una amplia afinidad por el receptor y actividad intrínseca completa, es decir que se unen al receptor y lo activan. pertenecen a este grupo la morfina, heroína, meperidina, metadona, fentanil, sulfentanil, dextropropoxifeno, tramadol, codeína, oxicodona.
LOS AGONISTAS TAMBIÉN SE CLASIFICAN DE ACUERDO A SU EFICACIA COMO ANALGÉSICOS DÉBILES, INTERMEDIOS O POTENTES.
- **AGONISTAS-ANTAGONISTAS.** Son aquellos opiáceos capaces de actuar sobre más de un tipo de receptor opioide, de forma tal que sobre uno

de ellos se comporta como agonista (con afinidad y actividad intrínseca, aunque a veces esta actividad es parcial) y sobre el otro se comporta como antagonista. Su principal representante fue la nalorfina; en presencia de morfina se comporta como antagonista de sus principales acciones opiáceas, pero si se administra sola produce analgesia y depresión respiratoria. Actualmente se considera que sus acciones agonistas son consecuencia de su actividad agonista sobre los receptores μ^k . productos de este tipo son la pentazocina, el butorfanol y la nalbufina.

- **AGONISTAS PARCIALES:** Éstos fármacos poseen afinidad; a veces tienen alta afinidad pero poca actividad intrínseca, de hecho, en algunas ocasiones se pueden comportar como antagonistas si se utiliza conjuntamente con agonistas que poseen una menor afinidad. Esto quiere decir que su actividad intrínseca es inferior a la máxima y que, por tanto, nunca podrán obtener el máximo efecto alcanzable con un agonista puro como es la morfina; tendrán, por tanto, un efecto que se conoce como "techo". Además, si el producto se administra en presencia de un agonista puro y consigue desplazarlo, reducirá la acción de éste y manifestará un cierto antagonismo. El ejemplo clínico más conocido de un agonista parcial es la buprenorfina.
- **ANTAGONISTAS PUROS:** Son opiáceos que tiene afinidad por los receptores opioides pero carecen de actividad intrínseca. Clínicamente se utilizan dos, la naloxona y la naltrexona, que presentan afinidad por todos los tipos de receptores opioides, aunque en mayor o menor grado debido a la amplia distribución de los receptores opiáceos en el SN tanto SNC como SNP, así como de la distribución de los ligandos endógenos de los receptores opiáceos, se infiere que los fármacos opioides como la morfina producen una gran variedad de efectos, algunos de los cuales se consideran de valor terapéutico, mientras que otros son los efectos adversos que presentan este tipo de medicamentos.
Está ampliamente demostrado que la morfina antagoniza los efectos de la sustancia P administrada de manera exógena al ejercer acciones inhibitorias postsinápticas sobre las interneuronas y sobre las neuronas de salida del haz espinalámico que transmite la información hacia los centros superiores del cerebro. (60)

VIIIh.- PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

En el ser humano, los fármacos derivados de la morfina producen analgesia, somnolencia cambios del estado de ánimo y embotamiento mental.

Cuando se administran dosis terapéuticas de morfina a los pacientes que experimentan dolor, éste se manifiesta de forma menos intensa, les molesta menos o desaparece por completo; acompañado a menudo de somnolencia.

Los analgésicos opioides producen constricción pupilar (miosis). Esta constricción es el signo más obvio de dependencia.

Las dosis terapéuticas de morfina incrementan el poder de adaptación y disminuyen la tensión intraocular en ojos tanto normales como glaucomatosos. (57)

VIIIi.- EFECTOS SECUNDARIOS Y REACCIONES ADVERSAS

Podemos dividir las según su acción en: estimulantes y depresoras.

Entre los efectos estimulantes podemos mencionar: euforia, miosis, náusea, vómito, aumento del tono del músculo liso intestinal, aumento del tono del esfínter de Oddi, aumento del tono del músculo detrusor de la vejiga, aumento del tono del esfínter vesical, aumento de la liberación de hormona antidiurética y de la prolactina, efecto proconvulsivante a dosis altas.

Los efectos depresores son: analgesia, sedación, depresión respiratoria, disminución de la demanda de oxígeno por el miocardio, efecto antitusivo, disminución de la peristalsis intestinal, disminución de la acumulación de líquidos y electrolitos en el lumen intestinal, disminución de la secreción gástrica, inhibición del centro emético en el bulbo raquídeo, disminución de la temperatura corporal y disminución de la liberación de hormonas LH y FSH.

En algunos individuos pueden presentarse manifestaciones alérgicas (urticaria, erupción cutánea, prurito y estornudos). El medicamento atraviesa la barrera placentaria y deprime la respiración del recién nacido. (61)

VIIIj.- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

INTERACTOR	INTERACCIÓN
Alcohol etílico	Se suman o se potencian los efectos depresores sobre el SNC. El uso de concomitante puede causar somnolencia, letargia, estupor, colapso respiratorio, coma o muerte.
Antidepresivos tricíclicos	Aumenta la depresión respiratoria inducida por los opioides.
Metotrimopracina	Potencia la depresión sobre el SNC.
Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)	Posible potenciación de los efectos de los inhibidores de la monoaminooxidasa (excitación, hipertensión) o de los opiáceos (hipotensión, coma).
Tranilcipromina	Se han reportado casos de muerte.
Relajantes músculoesqueléticos	Aumento de la depresión respiratoria y aumento de la relajación muscular.

(57)

VIIIk.- TRATAMIENTO CON OPIOIDES

Existen datos de pruebas clínicas controladas que aseguran su eficacia, aunque es necesario considerar el perfil de efectos secundarios y la tolerancia con el uso de estos fármacos para el tratamiento de la polineuropatía dolorosa. Basado en la experiencia personal, el uso de opioides para el tratamiento de los dolores neuropáticos periféricos debe ser prescrito con algunos otros fármacos coadyuvantes.

La mayoría de los pacientes experimentan un alivio al dolor significativo sin efectos secundarios intolerables. Inesperadamente, la mayoría de los pacientes reporta alivio relevante al dolor con bajas dosis de opioides prescritos diariamente, por ejemplo con una dosis diaria de metadona de 1-15 mg o con 30-60 mg de oxiconona de acción prolongada. Es importante mencionar que la tolerancia y la adicción parecen desarrollarse en la mayoría de los pacientes ya que no hay una anamnesis previa acerca del uso o abuso por estas sustancias. Por lo consiguiente se

recomienda la realización de mayores experimentos y ensayos con opioides en aquellos pacientes quienes no respondan a otros agentes farmacológicos. Es importante que cuando se prescriba un opioide para la neuropatía dolorosa, este sea de acción prolongada tomándose en cuenta a la oxicodona, morfina, metadona o levorfanol. Así como con otros medicamentos la dosis debe ser bien controlada y monitoreado el paciente para observar si hay un alivio significativo al dolor o la posible aparición de efectos secundarios. Desafortunadamente los otros fármacos le permiten al paciente no desarrollar tolerancia lo que en este grupo farmacológico es difícil de evitar, en caso de que esto se presente hay que considerar tanto al efecto secundario como a la reacción adversa para decidir si se debe o no suspender el tratamiento o reducir la dosis. La prescripción de los opioides no debe causar un comportamiento adictivo en los pacientes con dolor.

Así es indispensable que los pacientes que sufren de dolor neuropático y en quienes han fallado al uso de otros agentes farmacológicos sean monitoreados en su tratamiento con opioides, esto se debe a que muchos pacientes pueden responder solamente a estos fármacos por su capacidad de reducir drásticamente el dolor, los efectos secundarios son tolerables y pueden mejorar considerablemente la calidad de vida del paciente (9), (58)

El principio activo (nombre genérico) que existe en el mercado mexicano es el tramadol.

IX.- TRAMADOL (INFORMACIÓN DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO)

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS E INFORMACIÓN

FARMACÉUTICA DEL TRAMADOL

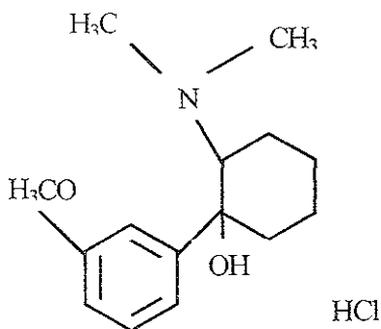
NOMBRE COMERCIAL: Clorhidrato de Tramadol

NOMBRE GENÉRICO: Trexol (Atlantis), Tralic (Concordia), Tradol (Lakeside Farm.)

NOMBRE QUÍMICO:

Clorhidrato de (\pm) -cis - 2-(dimetilamino) metil-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol.

ESTRUCTURA QUÍMICA:



FÓRMULA MOLECULAR.

$C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$

PESO MOLECULAR:

299.84

USO TERAPÉUTICO:

Analgésico

PUNTO DE FUSIÓN:

180-184. °C

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Cápsulas y solución inyectable.

Cada cápsula contiene:

Tramadol clorhidrato.....50 mg.
Excipiente c.b.p.....1 cápsula

Cada ampolleta contiene:

Tramadol clorhidrato.....100 mg.
Vehículo c.b.p.....2 ml.
(56)

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

ANALGÉSICO TRAMADOL está indicado en los procesos que cursan con dolor de moderado a severo, de origen agudo o crónico (neuropatías, fracturas, luxaciones, infarto agudo del miocardio, cáncer, etc.). También puede utilizarse como analgésico preoperatorio, como complemento de anestesia quirúrgica, en el postoperatorio y procedimiento de exploración diagnóstica de enfermedades que cursen con dolor. (56)

MECANISMO DE ACCIÓN:

Tramadol es un analgésico con doble mecanismo de acción:

- **Acción central inhibiendo la recaptación de serotonina.**
- **Acción periférica al inhibir los sistemas desencadenantes del dolor ya que evita la reutilización de la serotonina y la noradrenalina.**

En los seres humanos y en los animales el Tramadol es metabolizado principalmente por desmetilación O- y N- así como su conjugación. (56)

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

Después de su administración oral más del 90% de Tramadol es absorbido. La diferencia entre el Tramadol absorbido y el no metabolizado disponible es probablemente causado por el bajo efecto del primer paso. El tramadol tiene alta afinidad al tejido (volumen de distribución igual a $203 + 40$ litros). La unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 20%.

En humanos el Tramadol es principalmente metabolizado por vías de N- y O-desmetilación y conjugación de los productos de la O-desmetilación con ácido glucurónico. La vida media es de $6.0 \text{ h} \pm 1.5$ en pacientes voluntarios.

La vida media de los metabolitos es similar a la de la sustancia origen. En pacientes de alrededor de 75 años de edad puede estar prolongada en un factor de aproximadamente 1.4.

El tramadol y sus metabolitos son casi completamente excretados por vía renal. En casos de insuficiencia renal y hepática, la vida media podría estar ligeramente prolongada.

En pacientes con cirrosis hepática la vida media de eliminación ha sido determinada de $13.3 \pm 4.9 \text{ h}$ (Tramadol) y $18.5 \pm 9.4 \text{ h}$ (O-desmetiltramadol). En pacientes con insuficiencia renal (Depuración de Creatinina $< 5 \text{ ml / min}$) los valores son de $111 \pm 3.2 \text{ h}$ y $16.9 \pm 3 \text{ h}$, en casos extremos 19.5 h y 43.2 h , respectivamente.

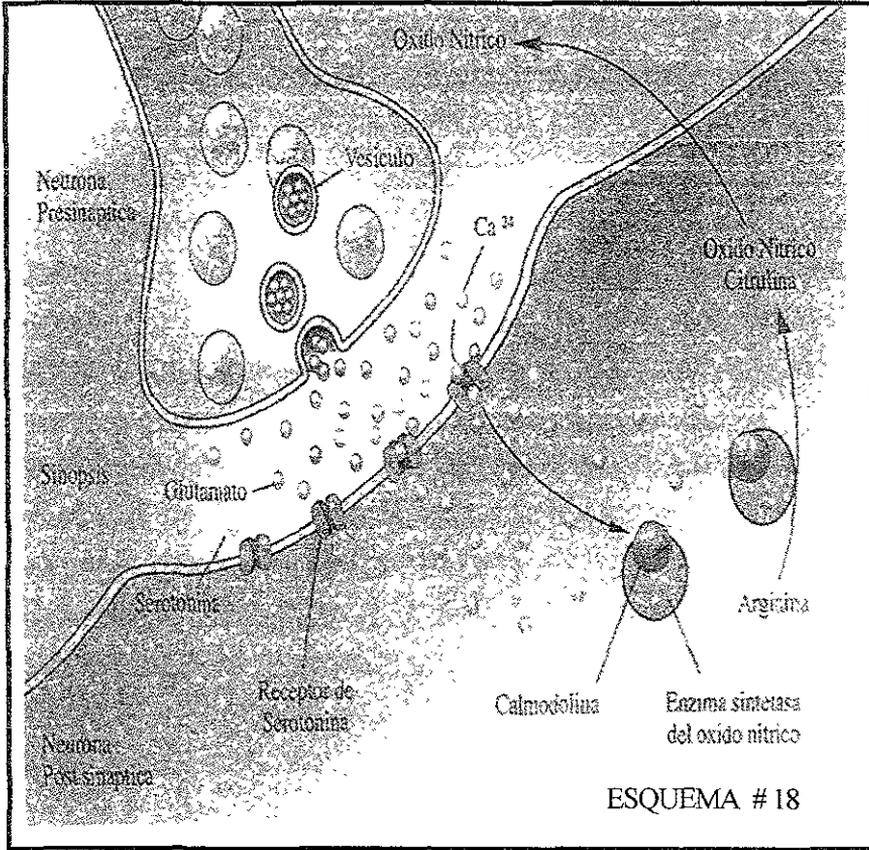
La relación entre las concentraciones séricas y el efecto analgésico es dosis-dependiente pero varía considerablemente en casos aislados. La concentración sérica efectiva usualmente es de 100-300 ng/ml.

El Tramadol es un analgésico de acción central. La administración oral de Tramadol es igual de eficaz que en la aplicación parenteral. Esto lo diferencia positivamente de los demás analgésicos de acción central, cuya administración oral va unida a una considerable pérdida de efecto.

Es un agonista puro con una afinidad fundamental para el receptor muscarínico (μ).

A nivel de SNP inhibe la recaptación de adrenalina y serotonina.

Como se observa en el esquema #18



Esquema # 18. Mecanismo de acción del Tramadol, inhibiendo la recaptación de serotonina

Adicionalmente el tramadol activa sistemas descendentes inhibitorios del dolor, ya que inhibe la reutilización de noradrenalina y seotonina. El Tramadol tiene un efecto antitusivo. La motilidad gastrointestinal no es afectada. La potencia de Tramadol es reportada por ser de 1/10 a 1/6 de la morfina. (56)

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Sistema cardiovascular: ocasionalmente hipotensión ortostática, insuficiencia circulatoria y taquicardia.

Sistema nervioso central: Ocasionalmente sedación, mareos, somnolencia, temblor. En casos aislados convulsiones epileptiformes.

Sistema nervioso autónomo: Ocasionalmente reacciones autonómicas como salivación y sudoración.

Sistema gastrointestinal: Frecuentemente náuseas y ocasionalmente irritación gastrointestinal (vómito, gastralgia). (56)

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:

Al usarse simultáneamente con otros medicamentos de acción central (tranquilizantes, somníferos) es posible un incremento del efecto depresor de inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). (56)

ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se han reportado a la fecha.

POSOLOGÍA

DOSIS: La dosificación debe adaptarse a la intensidad del dolor y sensibilidad individual del paciente, en mayores de 14 años, de acuerdo a las siguientes consideraciones: las dosis recomendadas en adultos y niños superiores a esta edad son: vía oral de 50 mg- 500 mg / día y la dosis parenteral varía de acuerdo a la

polineuropatía y las características propias del paciente de 100 mg- 400 mg / día, por vía intravenosa lenta diluida en solución para infusión. (56)

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA:

PRESENTACIÓN	DOSIS	DOSIS 7DIARIA
Cápsulas de 50 mg	Una cápsula	Máximo 8 cápsulas (400mg).
Solución inyectable 100mg.	Intravenosa: una ampolla de 2 ml. Intramuscular: 1-2 ampollas. Subcutánea: 1-2 ampollas.	Máximo 4 ampollas (400mg)

(56)

CONTRAINDICACIONES:

No se debe combinar el Tramadol con inhibidores de la MAO.

Está contraindicado en casos de hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula, en intoxicación aguda con alcohol, sedantes, hipnóticos, analgésicos u otros fármacos con acción sobre el SNC

No debe administrarse con depresores del SNC ya que presenta un sinergismo de potenciación con dichos medicamentos.

Debe evitarse su combinación con somníferos, y agentes psicotrópicos. Pacientes con antecedentes de estados convulsivos.

De preferencia no debe administrarse antes o durante el nacimiento ya que en los neonatos podría inducir cambios en la frecuencia respiratoria, los cuales no son relevantes clínicamente. (56)

SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

Una sobredosificación revierte fácilmente las manifestaciones y síntomas usando **naloxona**, en caso de presentarse por ingestión accidental, desapareciendo los efectos secundarios. (56)

PRECAUCIONES Y RELACIONES CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

La administración oral, rectal y parenteral durante un periodo largo por semanas o meses en dosis aproximadas, más altas que la dosis terapéutica diaria no dan indicación de ningún efecto tóxico.

No existen evidencias de carcinogenicidad por este medicamento, ni induce a mutación en ninguno de los sistemas de prueba de mutagenicidad de los sistemas usados (prueba de Ames, prueba de micronúcleos, prueba letal dominante). Basados en estos descubrimientos y en la ausencia de cualquiera de estos signos en las pruebas de toxicidad crónica, la posibilidad de un efecto carcinogénico puede ser probablemente excluída.

Teratogenicidad, embriotoxicidad, fertilidad: los estudios de reproducción con tramadol no dan indicación de ningún efecto teratogénico o embriotóxico. La fertilidad masculino y femenina no se vió afectada. (56)

RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:

Consérvese en lugar fresco y seco.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Su venta ya no requiere receta médica.

Consérvese en lugar fresco y seco.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre a menores de 14 años ni por más de 15 días. El uso de este medicamento puede alterar la capacidad de reacción y provocar somnolencia, por lo que no debe ser usado por personas que vayan a manejar vehículos ni por aquellas que padezcan crisis convulsivas.

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Es un analgésico opiáceo débil con acción central y periférica. Inhibe las vías de transmisión del dolor a nivel medular e inhibe su percepción sobre los sitios receptores opioides centrales .

El tramadol es un analgésico con dos mecanismos de acción: el primero consiste en competir agonistamente con el receptor de los opioides y el segundo con la inhibición relativamente débil de norepinefrina y serotonina. Este medicamento es otra opción para el tratamiento del paciente polineuropático el cual no responde a los opioides y antidepresivos. Recientemente pruebas controladas demostraron que pacientes con polineuropatía diabética dolorosa manifestaron alivio al dolor superior al de un placebo. . (9), (56)

X.- FÁRMACOS COADYUVANTES

A continuación mencionamos algunos grupos farmacológicos usados como coadyuvantes en el tratamiento de la polineuropatía dolorosa:

- **ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS**
- **ANTICONVULSIVOS**
- **AGENTES TÓPICOS**
- **ANTAGONISTAS DEL CALCIO (CALCITONINA)**

La mayoría de los fármacos utilizados para tratar las polineuropatías dolorosas toman en cuenta el uso de los analgésicos. Por definición los analgésicos son fármacos que disminuyen el dolor, siendo estos los de primera elección para el tratamiento del dolor. Sin embargo hay algunos analgésicos usados para el tratamiento de la neuropatía dolorosa que son prescritos con mayor frecuencia en la terapia del dolor ya que gozan de la elección del médico y su aprobación.

El término analgésicos complementarios o coadyuvantes se usa con menor frecuencia, ya que algunos de estos fármacos sin ser analgésicos directos los utilizamos asociados a los analgésicos, para tratar tipos concretos de dolor y/o mejorar algunos síntomas asociados al dolor. Los más empleados son: antidepresivos tricíclicos, neurópticos, ansiolíticos, calcitonina y los anticonvulsivos. Estos fármacos, han sido aprobados por la FDA (Food Drug Administration) para su uso se recomienda su aplicación en los casos en que la valoración médica los considere necesarios ya que han sido bien estudiados en el control del dolor y se usan por ser seguros y efectivos para algunos pacientes quienes sufren de dolor.

No se descarta que las compañías farmacéuticas en estos momentos estén sujetas a la aprobación de nuevos fármacos para el tratamiento de la neuropatía diabética y no diabética dolorosa, bajo la supervisión y aprobación de la FDA. (9)

Xa.- ANTIDEPRESIVOS

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Se trata sin duda de los coadyuvantes más útiles y más empleados. Los que más frecuentemente utilizamos son: **Amitriptilina, clorimipramina, doxepina, maprotilina.**

Los antidepresivos tricíclicos son los fármacos coadyuvantes mejor estudiados y más frecuentemente incluidos y prescritos para el tratamiento de los estados iniciales de la mayoría de las neuropatías dolorosas, incluyendo a la polineuropatía diabética. Estudios controlados han demostrado su eficacia en la obtención del efecto terapéutico independientemente de la depresión en estos pacientes. La **amitriptilina, nortriptilina y desipramina** han sido establecidos por ser fármacos coadyuvantes en el tratamiento de los pacientes polineuropáticos y diabéticos reduciéndose satisfactoriamente el dolor. Un estudio sistemático de los antidepresivos para el tratamiento del dolor neuropático concluyó que estos fármacos son efectivos, "de 100 pacientes ... 30 obtuvieron más del 50% en el alivio del dolor. Contrariamente a lo enseñado anteriormente, donde estos agentes son efectivos y pueden aliviar el dolor profundo y el ardor así como el dolor lacerante.

MECANISMO DE ACCIÓN

Se ha asumido que el sitio de la actividad analgésica se encuentra en el sistema modulador-receptor de la prolongación dorsal del tallo cerebral del SNC, donde los fármacos pueden activar la producción de **5-hidroxitriptamina (5HT)** y **norepinefrina (NE)**.

Sin embargo, recientes estudios animales sugieren la actividad de los antidepresivos tricíclicos para el tratamiento de desórdenes dolorosos neuropáticos periféricos, en donde la inclusión de los anestésicos locales producen bloqueo de los canales de sodio en el sitio de generación de descarga.

Los antidepresivos tricíclicos son fármacos que se unen a una variedad de sitios receptores, no solamente la 5HT y NE, también los sitios de los neurotransmisores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos. La variabilidad significativa en el alivio del dolor y los efectos secundarios que experimentan los pacientes cuando son sometidos al uso de diferentes antidepresivos tricíclicos puede ser explicado en relación a que cada tricíclico posee un diferente perfil de actividad para cada uno de estos sitios neurotransmisores.

POSOLOGÍA Y TRATAMIENTO

Cuando se inicia el tratamiento con un tricíclico, se inicia con dosis de 10 a 25 mg en dosis nocturna. La dosis más baja de 10 mg debe ser prescrita para los ancianos y pacientes en donde se presume de la posible aparición de algún efecto secundario. La dosis debe ser contenida en una sola tableta y administrada de 5 a 7 días si el paciente tiene poco alivio del dolor y no presenta complicaciones de efectos secundarios intolerables puede modificarse la dosis. Efectivamente la mayoría de los pacientes quienes reportan un significativo alivio al dolor o efectos secundarios intolerables se encuentran dentro de un rango de dosis de 30 a 100 mg. Si los pacientes alcanzan la dosis límite máxima recomendada para el uso de su medicamento sin la aparición de efectos secundarios (que ocurren raramente), deberán realizarse mediciones control de los niveles séricos obtenidos. Si el nivel no se presenta como un rango tóxico, pueden realizarse reajustes a la dosis siempre y cuando se garantice un monitoreo cercano del paciente respaldado por las pruebas de laboratorio clínico.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS SECUNDARIOS

La mayoría de los efectos secundarios de los antidepresivos tricíclicos son: constipación, resequedad de boca, visión borrosa, ligeros cambios en la respuesta intelectual y cognoscitiva, taquicardia y problemas de las vías urinarias. El bloqueo de los receptores α -adrenérgicos puede resultar en la presencia de hipotensión ortostática. Es importante mencionar que todos estos efectos secundarios potenciales pueden ser reducidos o minimizados mediante la trituración del medicamento. Las contraindicaciones de los antidepresivos tricíclicos incluyen glaucoma, hipertrofia

prostática e infarto agudo al miocardio. La sedación y el aumento de peso pueden presentarse como resultado de la actividad de la histamina. Los tricíclicos son frecuentemente prescritos solamente y cuando sus efectos positivos no intervienen sobre el mecanismo del sueño. Desafortunadamente, la sedación sin la ganancia del peso no es posible como resultado de la actividad histaminérgica. (57), (58)

VENLAFAXINA

La Venlafaxina es un novedoso antidepresivo que tiene la ventaja teórica sobre otros antidepresivos tricíclicos ya que presenta una fuerte inhibición de la actividad adrenérgica, histaminérgica y muscarínica además de actuar sobre la norepinefrina y la serotonina.

Teóricamente la venlafaxina puede producir alivio al dolor similar al de los antidepresivos tricíclicos sin ocasionar efectos secundarios en los sitios receptores histaminérgicos y anticolinérgicos. Por el contrario la venlafaxina también tiene propiedades anestésicas locales, similares a los que producen los antidepresivos tricíclicos.

En el momento de escribir este trabajo, se encuentran realizando pruebas clínicas controladas con este fármaco para el tratamiento de la polineuropatía diabética dolorosa. Esto es debido a que un cierto número de casos no monitoreados han reportado alivio al dolor significativo con un mínimo de efectos secundarios, en ciertas variedades de desórdenes neuropáticos dolorosos.

La experiencia clínica con venlafaxina se presume que es benéfica. En realidad los pacientes quienes han reportado efectos secundarios intolerables con los antidepresivos tricíclicos pueden evitarse con el uso de la venlafaxina. Sin embargo la venlafaxina tiene sus propias reacciones adversas, incluyendo hipertensión, daño gastrointestinal, e irritabilidad, la nueva formulación debe disminuir la frecuencia de estos efectos secundarios. (9)

JUSTIFICACIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Se utilizan principalmente por que :

- Potencian a los analgésicos opiáceos.
- Mejoran el sueño nocturno.
- En el dolor neuropático alivian principalmente el componente disestésico y urente.
- Mejoran la depresión.
- Bloquean la recaptación de las aminas neurotransmisoras como la serotonina, adrenalina, noradrenalina o dopamina, dependiendo del grupo químico al que pertenezcan.
- Potencia las vías descendentes inhibitoras de la nocicepción.
- Poseen efecto estabilizador de membranas con lo que disminuyen las descargas neuronales espontáneas y la propagación de las mismas (mecanismo imperante en la etiología del dolor por desaferenciación o neuropatía).
- Son anticolinérgicos potentes por lo cual pueden presentar efectos secundarios importantes.

Los más utilizados son:

Amitriptilina	10-78 mg por la noche
Imipramina	10-100 mg/24 h
Doxepina	50-150 mg/24 h
Mianserina	20-60 mg/24 h

Xb.- ANTICONVULSIVOS

FENITOINA Y CARBAMAZEPINA

Una revisión sistemática de la fenitoína y la carbamazepina para el alivio del dolor concluyó que estos fármacos son efectivos y que la presencia de efectos adversos es mínima en comparación con el beneficio terapéutico obtenido. Varios experimentos controlados han reportado el beneficio del uso de esta clase de anticonvulsivos. La fenitoína siempre se ha significado por ser eficaz en las pruebas controladas de polineuropatía diabética y en el dolor de la enfermedad de Fabry. Los estudios controlados incluyeron el uso de placebos como controles y al final se reportó la eficacia de la carbamazepina en la neuropatía diabética.

Como con los fármacos antes mencionados para el tratamiento de la neuropatía dolorosa, es significativa la variabilidad que existe en búsqueda de una eficacia, esto depende de la dosis y del control de los niveles séricos mediante monitoreo.

Algunos pacientes han reportado alivio significativo y sus niveles séricos se encuentran por debajo del rango terapéutico que se usa para el tratamiento de la epilepsia, esto es importante ya que en otros fármacos se requiere de concentraciones cercanas a los niveles séricos tóxicos antes de lograr alivio del dolor (aunque no se presenten efectos secundarios intolerables). Por lo consiguiente, la trituración lenta es una alternativa todavía hoy en día empleada. (9)

GABAPENTINA (NEURONTIN)

Recientemente, un estudio demostró significativamente la reducción del dolor con gabapentina para el tratamiento de la polineuropatía diabética dolorosa. La gabapentina ha sido frecuentemente prescrita para el tratamiento de muchos dolores neuropáticos basado en su eficacia farmacológica: es importante mencionar la baja incidencia de efectos secundarios intolerables y lo fácil con que puede ser prescrito, frecuentemente no es necesario realizar un monitoreo del paciente. Otros beneficios de la gabapentina es que este fármaco no es metabolizado y así no hay interacciones fármaco-fármaco. Se recomienda el uso de dosis de 300mg de 3 a 7 días hasta que el paciente reporte un alivio significativo del dolor, los efectos secundarios

intolerables son mínimos y puede utilizarse hasta una dosis de 600mg al día. La experiencia clínica ha mostrado que en la mayoría de el alivio al dolor responde a dosis en un rango de 2100 a 3600 mg aunque algunos pacientes reportan dicho alivio con 300mg y otros necesitan al menos 5000mg antes de que el alivio sea obtenido. (9)

LAMOTRIGINA

Los estudios no controlados con este fármaco han mostrado que el tratamiento de la polineuropatía dolorosa reporta beneficios para algunos pacientes quienes tienen esta enfermedad y también en la polineuropatía diabética. Es importante mencionar que la experiencia clínica con lamotrigina no ha sido satisfactoria para todos los tipos de neuropatía (9)

JUSTIFICACIÓN DEL USO DE ANTICONVULSIVOS

Los anticonvulsivos actúan por efecto estabilizador de membranas y potenciando el efecto inhibitor del GABA.

Se utilizan especialmente para aliviar el dolor neuropático y en especial su componente lancinante y en descargas.

Los más utilizados son: de

Carbamacepina	600-800 mg/24 h
Clonacepam	0.5 mg/8 h

(57),(58)

Xc.- FÁRMACOS ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DE CALCIO

CLONIDINA

Receptor agonista α -2 periférico con actividad en el SNC, se halla disponible como medicamento oral o transdérmico, e inclusive para vía intratecal. Solamente la clonidina transdérmica ha mostrado ser efectiva para el tratamiento de la polineuropatía diabética dolorosa en estudios controlados ya que se ha demostrado que alivia significativamente el dolor en una subpoblación de pacientes quienes tienen polineuropatía dolorosa.

Estos estudios son importantes por tres razones: 1.- Los estudios prueban la eficacia de clonidina dándole al médico otro fármaco de elección para ser prescrito en el tratamiento de la polineuropatía dolorosa. 2.- Estos estudios dan mayor evidencia de que en algunos pacientes se revierte ya alivia el dolor neuropático periférico a diferentes niveles y 3.- La mayoría de las teorías de heterogeneidad clínica entre los síndromes dolorosos por ejemplo los pacientes que sufren de polineuropatía diabética dolorosa tiene diferentes mecanismos patofisiológicos del dolor por lo tanto responde de manera distinta a varios fármacos. (9)

DEXTROMETORFAN

El dextrometorfán es un medicamento antagonista de los canales de calcio de baja afinidad y así se ha prescrito por su potencial para producir reducción del dolor en los estados neuropáticos dolorosos periféricos. Un estudio recientemente realizado reportó que el dextrometorfán produce alivio al dolor estadísticamente superior que los placebos en pacientes quienes han padecido de polineuropatías dolorosas. En lo que corresponde a la dosis de mantenimiento fue mayor, 381mg/dl, y los efectos secundarios fueron frecuentemente encontrados. En realidad este agente es pobre en cuanto a resultados clínicos, con todos los pacientes a los que se les administró el fármaco presentaron efectos secundarios y el alivio al dolor fue pequeño. (9)

JUSTIFICACIÓN DEL USO DE CALCITONINA

La calcitonina ha demostrado tener una gran eficacia en el dolor por metástasis óseas. En algunos pacientes con polineuropatías se usa como coadyuvante ya que disminuye la reabsorción osteoclastica en los focos de infiltración ósea.

Se le atribuyen efectos analgésicos directos lo cual se debe a la liberación de β -endorfinas o a la potenciación directa de las vías antinociceptivas.

Utilizamos:

Calcitonina inyectable	100 UI/24 h ciclo de 10 días.
---------------------------	----------------------------------

(57), (58)

Xd.- AGENTES TÓPICOS

Los agentes tópicos pueden resultar favorables para el tratamiento del dolor neuropático periférico ya que pueden ser aplicados directamente en la región de la piel irritada y dolorosa, sus diferentes presentaciones farmacéuticas tales como geles, cremas, ungüentos entre otros favorecen su absorción, algunos de estos medicamentos contienen clonidina o fentanil, se recomienda monitorear los niveles séricos alcanzados, ya que en realidad el mecanismo de acción local se presenta poco después de aplicarse en la piel.

Los fármacos tópicos ofrecen muchas ventajas en teoría: 1.- la actividad dirigida al mecanismo de acción y al sitio de generación del dolor en la periferia; 2.- que no presenta efectos secundarios sistémicos; 3.- no existen interacciones fármaco-fármaco; 4.- no es necesario recurrir a la trituración para su dosificación. Si los agentes tópicos resultan ser eficaces en las pruebas clínicas controladas pueden ser considerados para ser agentes farmacológicos de primera opción para el tratamiento de los estados de dolor periféricos, tales como la polineuropatía dolorosa ya que entre las ventajas que presentan podemos mencionar a la seguridad, pocas o nulas reacciones adversas, estas reacciones adversas no se presentan a nivel sistémico y la respuesta farmacológica es rápida.

Hasta esta fecha, la única presentación farmacéutica disponible comercialmente en los Estados Unidos es la capsaicina y una mezcla de anestésicos locales ambos productos han sido prescritos para el tratamiento de síndromes dolorosos neuropáticos periféricos. En la actualidad nuevos fármacos tópicos están siendo investigados entre los cuales se encuentra el lidoderm (una nueva formulación de lidocaína) quien ha mostrado evidencia significativa de eficacia en algunos ensayos clínicos en pacientes con neuropatía dolorosa. (9)

CAPSAICINA

La capsaicina es un fármaco compuesto de un extracto de pimientos picantes. Los estudios controlados con capsaicina han proporcionado resultados tanto alentadores como negativos. Ensayos realizados en pacientes controlados con 0.075% de capsaicina en pacientes con neuropatía dolorosa no mostraron beneficios con este fármaco. Otro estudio realizado usando la misma dosis (0.075 %) mostró ligera mejoría en lo que respecta al alivio del dolor ya que se realizó una comparación de la capsaicina contra el placebo. Las conclusiones de ambos estudios son cuestionables, ya que los análisis de datos no incluyeron a los pacientes quienes suspendieron su tratamiento como resultado de los efectos secundarios intolerables. En otros estudios se ha reportado que la capsaicina no resultó mejor que el placebo administrado. Es indispensable mencionar que la capsaicina es una sustancia natural, lo cual podría en algunos casos evitar las rigurosas evaluaciones de la FDA antes de lanzarse al mercado farmacéutico.

Desafortunadamente, las formulaciones disponibles de capsaicina han sido desacreditadas clínicamente como agentes analgésicos para todos los dolores neuropáticos. Muchos médicos raramente prescriben este medicamento ya que a su juicio resulta pobre en eficacia y efectos secundarios significativos, esto ha influido en muchos pacientes quienes se quejan de empeoramiento o deterioro de sus dolores con la aplicación de estos fármacos. (9)

LIDOCAINA (LIDODERM)

El lidoderm es una nueva formulación tópica de lidocaína producida en la forma farmacéutica de gel, parche o unguento para la piel. Estudios controlados y

comparados con placebos han reportado que lidoderm es efectivo en la neuralgia postherpética. Los niveles séricos de lidocaína después de su uso de este gel y la formulación en parche reportan niveles séricos los cuales pudieran ocasionar alivio al dolor, son muy seguros siempre y cuando los pacientes no presenten antecedentes de enfermedades cardiacas tales como arritmia.

La incidencia de rash cutáneo ha sido reportada muy rara vez y solo se presenta cuando el uso de este fármaco es crónico.

Evidencias anteriores también sugieren que este fármaco puede ser útil para el tratamiento de las neuropatías dolorosas periféricas incluyendo a la diabética y la producida por HIV. Los estudios controlados realizados con placebos aseguraron la eficacia de lidoderm para el tratamiento del dolor. De las dos presentaciones farmacéuticas la lidocaína en gel no fue tan efectiva comparada con el parcha transdérmico ya que este último facilita la penetración del medicamento en la piel, lo cual en el gel no se produce muy bien. . (9)

XI.- EL FUTURO DE LOS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA POLINEUROPATÍA

Los años venideros resultarán prometedores en el campo del dolor neuropático, con muchos nuevos fármacos que están siendo investigados. Durante la presente década se ha proporcionado un mayor entendimiento de los mecanismos del dolor neuropático crónico. Recientemente la industria farmacéutica ha desarrollado un interés para el desarrollo de fármacos para el tratamiento y estabilización de las condiciones a las que se enfrenta el paciente que presenta esta enfermedad que afecta a millones de individuos tanto Americanos como del resto del planeta. Es posible imaginar que nuevas combinaciones de medicamentos analgésicos clásicos y que han sido utilizados en tratamientos del pasado sean combinados con otros de reciente creación esto permitirá que los antidepresivos tricíclicos, la fenitoina y la carbamacepina pasen a ser fármacos de tercera y hasta cuarta elección.

El futuro debe prometer a los pacientes con polineuropatía dolorosa nuevos fármacos con mecanismos únicos de acción, mayor eficacia y menos reacciones adversas.

XII.- CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE FARMACOTERAPIA

MANEJO DEL DOLOR EN LA POLINEURIOPATÍA DOLOROSA

Frecuentemente el manejo del dolor es idéntico para todas las polineuropatías dolorosas. Una variedad de clases farmacológicas han sido mostradas por ser seguras y efectivas en la producción potencialmente significativa de alivio al dolor en pacientes quienes tienen polineuropatía dolorosa, incluyendo el uso de **ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS, ANTICONVULSIVOS, AGENTES TÓPICOS Y ANTAGONISTAS DEL CALCIO**. Podemos incluir otras dos clases de fármacos, los fármacos simpaticolíticos y los opioides, pueden también resultar efectivos en el alivio del dolor para algunos pacientes con polineuropatías dolorosas. Los agentes tópicos, tales como las nuevas formulaciones de lidocaína (lidoderm) resultan prometedores en cuanto a eficacia y tolerabilidad.

El modo frecuente de farmacoterapia es mediante la realización de pruebas o ensayos con fármacos por el método de ensayo y error. Esto es por que la mayoría de los fármacos se encuentran dentro de la misma clase y es significativa la variabilidad individual de cada individuo. No existe correlación que haya sido encontrada para algunos fármacos con respecto a la dosis, mas si se alcanzan niveles séricos aceptables puede ceder el dolor. Así, no hay una dosis establecida para algunos fármacos.

Frecuentemente los pacientes son inapropiadamente clasificados cuando los tratamientos son equivocados después de ser sometidos a pruebas inadecuadas. En realidad, muchos de los pacientes son tratados satisfactoriamente con fármacos que en otros pacientes fueron inapropiadamente prescritos. Las dos razones más comunes que producen falla en el manejo de los medicamentos son: 1) La trituración y el cálculo inadecuado de la dosis y 2) La iniciación inmediata de la polifarmacia.

Se propone a continuación algunos puntos a considerar para llevar a cabo la farmacoterapia en el tratamiento del dolor neuropático, incluyendo a las polineuropatías dolorosas: Aplicar un fármaco a un tiempo de dosis iniciando la dosis de cada fármaco con la menor cantidad posible e ir incrementando la dosis entre tres y siete días dependiendo del medicamento elegido y las características del paciente (por ejemplo hay que tomar en cuenta la edad, los antecedentes de

medicación, sus incompatibilidades con otros medicamentos que el paciente haya ingerido).

Para el alivio del dolor hay que tomar en cuenta los efectos secundarios intolerables y evitar alcanzar niveles séricos tóxicos sobre todo en el uso de antidepresivos tricíclicos.

Para que un medicamento pueda ser utilizado crónicamente se deben tomar los siguientes criterios: si reduce significativamente el dolor en un 50% o más, si los efectos colaterales y secundarios son tolerables (basados en la experiencia de la respuesta al tratamiento del paciente proporcionada por su médico) e Incrementar las actividades y funciones del paciente. . (9)

XIIa.- PAPEL DE LA POLIFARMACIA

Aunque solamente un fármaco debe ser administrado a la vez, algunos pacientes pueden requerir más de un fármaco para obtener mejor reducción del dolor. Un fármaco debe ser continuado y después otro adicionado solamente si el primer fármaco produce alivio parcial del dolor y a una dosis mayor de este medicamento se producen efectos colaterales indeseables. (9)

XIIb.- DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

De acuerdo al conocimiento hasta esta fecha ningún estudio ha evaluado el tratamiento satisfactorio con fármacos que alteren la historia natural del dolor en otras palabras los pacientes quienes reportan alivio al dolor significativamente con ciertos tratamientos farmacológicos necesitan ser tratados con estos fármacos en donde la experiencia ha demostrado que no siempre se mantiene el mismo medicamento por el resto de su vida algunos investigadores sugieren que la medicación del paciente cada seis meses sea reevaluada tomando en cuenta el dolor y las necesidades para su terapia. Aproximadamente un tercio de los pacientes no necesitan tratamiento prolongado con el mismo fármaco, otro tercio requiere de pequeñas dosis diarias y un tercero necesita regresar a la dosis original. (9)

XIIc.- DIFERENCIAS EN EL MANEJO DE LOS DOS GRUPOS DE ENFERMEDADES NEUROPÁTICAS

La neuropatía puede ser consecuencia de múltiples factores, por lo tanto el manejo de los pacientes deberá tomar en cuenta tanto la historia clínica, los antecedentes familiares y un tratamiento farmacológico individualizado según las necesidades del paciente, también es importante tomar en cuenta si existe o no dolor para acompañar al tratamiento con el uso de analgésicos.

En el paciente diabético es indispensable controlar los niveles de glucemia ya que antes de combatir el daño neurológico es indispensable el mantener al paciente estable y libre de perturbaciones metabólicas.

El uso del aminoácido glicina proporciona excelentes resultados en la mayoría de los pacientes, también la gabapentina ha demostrado ser efectiva en las etapas iniciales de estos pacientes.

Para tratar el dolor si este se haya presente el mexiletino proporciona un alivio significativo del dolor en los pacientes diabéticos.

En el caso de los pacientes no diabéticos el tratamiento es variable, la selección de los medicamentos dependerá de su estado de salud y de no tener problemas de obesidad. Las Ig IV han demostrado ser eficaces para revertir el daño neurológico sobre todo en extremidades inferiores. Si se presenta dolor se pueden elegir analgésicos o antidepressivos tricíclicos para el control de los síntomas (18)

XIId.- FARMACOTERAPIA

El tratamiento farmacológico del dolor en todas las polineuropatías dolorosas es el mismo (en realidad al momento de escribir esta tesis, el tratamiento para todos los dolores neuropáticos periféricos es prácticamente el mismo). Adicionalmente, el tratamiento del dolor sigue tomando en cuenta los mecanismos básicos del dolor ya que el paciente describe algunos síntomas como ardor, profundidad y sensibilidad del dolor sobre todo en la piel. Como hemos mencionado y se encuentra reportado en numerosas publicaciones los anticonvulsivos deben ser prescritos para algunos dolores profundos y los antidepressivos tricíclicos para el dolor acompañado de ardor

constante, estas diferencias no han sido bien estudiadas y en realidad en la práctica clínica no son de frecuente consideración.

Se espera que en el futuro, las subpoblaciones de pacientes respondan al uso de diferentes agentes lo cual hará posible el predecir mejor la elección de los medicamentos que puedan producir alivio al dolor tomando en cuenta individualmente al paciente, y quizá basados en el mecanismo del dolor, las características del dolor y los hallazgos físicos. Ya que tales subpoblaciones no han sido identificadas, ni se llevan a cabo datos o registros confiables de los métodos de farmacoterapia continua siendo usado el método de ensayo y error utilizándose varios fármacos variadamente.

La mayoría de los controles de las pruebas clínicas han utilizado a la polineuropatía diabética dolorosa como el modelo de población. Esto asume que los resultados de estudio de esta población pueden ser extrapolados a otras causas de polineuropatía dolorosa. Mas no garantiza que esto sea correcto. Sin embargo aunque ciertos fármacos han sido efectivos en las pruebas control como placebos para la polineuropatía diabética dolorosa, es equivocado el contemplar que cada paciente quien tiene polineuropatía diabética dolorosa u otro tipo de polineuropatía dolorosa responderá positivamente al fármaco seleccionado. Otro aspecto a considerar es el que los pacientes sometidos a diagnósticos clínicos pueden tener similares o distintos procesos patofisiológicos responsables del mantenimiento del dolor. Finalmente es importante mencionar que diferentes procesos patofisiológicos pueden ser presentados en un paciente, independientemente de su diagnóstico clínico actualizado. . (9)

XIII.- TERAPIA NO FARMACOLÓGICA

El terapeuta físico proporciona entrenamiento en ambas modalidades tanto activas como pasivas para corregir o modular los factores que pueden ser los responsables del dolor neuropático, tales como una pobre postura, espasmos, contracturas, y anquilosis de los huesos. Un buen ejemplo de lo anterior sería en un paciente con una radiculopatía de la espalda baja e hiperlordosis, con una adecuada terapia física que incluye ejercicios de estabilización lumbosacra y fortalecimiento, el paciente podrá recuperar y mantener una mejor postura, manteniendo la forma física y por lo consiguiente recuperando la compresión radicular. La meta del terapeuta físico en la

mayoría de los casos es enseñar al paciente a fortalecer y ejecutar grupos de ejercicios para aumentar la flexibilidad en diferentes grupos musculares y evitar compresiones excesivas de los nervios, además aumentar la fuerza de los músculos sujetos a compresión. El especialista y el terapeuta físico trabajan de manera conjunta para ayudar al paciente a recuperar sus capacidades físicas normales las cuales incluyen a la flexibilidad y fortaleza de los músculos mediante el diseño de un programa que instruya al paciente a usar las fuentes de calor y energía y en algunos casos se prescribe la terapia en frío.

Los ejercicios de fuerza generalmente consisten de ejercicios activos y pasivos que favorecen el movimiento dentro de este grupo de ejercicios hallamos a los isométricos y los isotónicos, los primeros restablecen la funcionalidad de los músculos en tanto que los segundos restablecen el tono muscular.

Otro factor a supervisar es el peso corporal, las terapias pasivas deben ser individualizadas pudiéndose usar termoterapias, ultrasonido como alternativas de utilidad limitada en el tratamiento de las neuropatías. Las terapias de manipulación o digitoterapias pueden ser de utilidad para restablecer la función neuromuscular. El terapeuta físico debe participar de las decisiones y consultar con el ortopedista cuando el caso clínico así lo amerita. La terapia con materiales elásticos puede ser apropiada en las primeras fases de la rehabilitación, no debe ser considerada útil a largo término para evitar causar dependencia y atrofia en los grupos musculares.

Las técnicas de electroestimulación, también son ampliamente usadas en el tratamiento de neuropatías dolorosas ya que algunas nuevas técnicas tales como la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) ofrecen ventajas particulares sobre las técnicas tradicionales. Otras alternativas incluyen el uso de microelectrodos sobre sitios específicos para regular la función motora. La acupuntura puede ser una alternativa en la mayoría de los casos.

La neuroestimulación puede favorecer la recuperación de las funciones neuromusculares en la mayoría de los pacientes. (9)

El manejo terapéutico de este tipo de pacientes tiene como finalidad recuperar la salud, evitar el avance de la enfermedad y favorecer la recuperación de las funciones neuromusculares. para poder lograrlo la terapia es integral ya que no puede ser considerado por separado el tratamiento farmacológico del fisioterapéutico.

El fisioterapeuta como parte del equipo de salud establecerá los ejercicios y la terapia no farmacológica de acuerdo con el neurólogo que a su vez establecerá los criterios para la elección de los medicamentos apropiados para su paciente. Si es diabético es indispensable controlar sus niveles de glucosa además de administrar el analgésico apropiado para controlar su dolor neuropático, en el paciente no diabético la elección del analgésico tomará en cuenta el control del dolor.

En el caso de algunos pacientes el uso de fármacos coadyuvantes es otra alternativa.

El equipo de salud valorará junto con el fisioterapeuta de entre una amplia gama de terapias las que convengan a cada paciente, y van desde la mecanoterapia, electroterapia e hidroterapia de acuerdo al grado de evolución o recuperación que presenta cada paciente.

EVALUACIÓN ELECTRODIAGNÓSTICA

La neuroestimulación se basa en los estudios de la conducción nerviosa y el empleo de las agujas electromiográficas lo cual puede contribuir a mejorar la respuesta neurológica del paciente.

El examen electrodiagnóstico se basa en la localización del foco neuropático en donde se reinicia su estimulación en los puntos proximales y distales cercanos a la lesión. Se aplican técnicas especiales para registrar las longitudes de onda para monitorear la evolución de la lesión.

XIV.- ANÁLISIS DE RESULTADOS

El presente trabajo de investigación bibliohemerográfica responde a la necesidad que tienen ciertos grupos de pacientes con enfermedades neurológicas y neuromusculares.

A pesar de existir una amplia diversidad de enfermedades neuropáticas, a nivel mundial existen pocos estudios clínicos y farmacéuticos relacionados con este grupo de enfermedades.

Tanto en los pacientes diabéticos, como en los que no lo son es importante el realizar un diagnóstico oportuno para evitar el avance de la enfermedad.

Aunque los factores pueden ser muchos tales como: fármacos, exposición a metales pesados, deficiencias vitamínicas, factores hereditarios, el medio ambiente, enfermedades asociadas a problemas musculares, enfermedades virales y bacterianas, si no se trata a la enfermedad inmediatamente a su detección, el daño puede ser de consideración llegando a ser irreversible cuando se diagnostica muy tarde

Hoy en día se siguen realizando investigaciones con fármacos, aminoácidos como la GLICINA, para el tratamiento de este grupo de enfermedades.

En el mundo hay alrededor de 150 millones de diabéticos, en México representan el 6% de la población adulta, de ese total el 45 % de estos pacientes desarrollan neuropatía paralelamente al curso de su enfermedad, de esta el 10% es asociada al dolor y el 5% de todos los diabéticos tienen neuropatía dolorosa

El médico debe enriquecer la historia clínica con la información que le proporciona el paciente, ya que de un diagnóstico oportuno depende la recuperación completa del paciente

El equipo de salud que constituye el médico particular, el especialista, la enfermera y el químico clínico al trabajar de manera conjunta y coordinada permitirán un mejor tratamiento terapéutico e individualizado del paciente

La farmacia hospitalaria puede resultar ser una buena elección a futuro en nuestro país para el tratamiento de este grupo de pacientes

Se eligió a los pacientes que resultaron más representativos de estas disfunciones neurológicas ya que en casi todos ellos hay algunos signos y síntomas parecidos aunque su etiología puede ser distinta.

Este grupo de enfermedades se presentan en la etapa adulta con mayor frecuencia lo cual pudo constatar en una gran cantidad de historias clínicas, ya que la edad promedio de los pacientes se halla por encima de los sesenta años aunque existen algunas excepciones.

Cada paciente tiene un expediente clínico individual, en donde se tomaron en cuenta varios factores tales como: antecedentes médicos familiares, historia clínica personal, las enfermedades adquiridas durante otras etapas de su vida, estado nutricional, adicciones y factores hereditarios o ambientales.

El paciente diabético requiere cuidados especiales ya que depende mucho del control de sus niveles de glucemia, la dieta es básica en este grupo de pacientes y el monitoreo constante de los medicamentos permite detectar posibles alteraciones de su metabolismo o de la respuesta del individuo a las dosis administradas del medicamento.

Los reajustes en las dosis deben ser prescritos por sus médicos y resultan esenciales para conservar al paciente en las mejores condiciones de salud.

Desgraciadamente hacen falta mayores investigaciones relacionadas con este grupo de enfermedades para poder profundizar en el origen de cada patología y poder beneficiar al paciente con una terapia individualizada y efectiva.

El manejo del dolor deberá ser tomado en cuenta durante el tratamiento ya que mucho influye en el mejoramiento de la calidad de vida del paciente.

Tras evaluar al paciente y de acuerdo al diagnóstico propuesto por su médico se establecerá un plan terapéutico con la finalidad de utilizar correctamente a los medicamentos incluyendo al grupo de los analgésicos.

Dependiendo del tipo de dolor, así como de los síntomas acompañantes al mismo, utilizaremos fundamentalmente diferentes analgésicos y fármacos coadyuvantes.

La dosis debe ser individualizada en función de las características concretas de cada paciente y de su estado físico general. Se buscará la dosis óptima que será aquella que produce analgesia sin la aparición de efectos secundarios.

Para el tratamiento de los dolores crónicos, siempre que sea posible la vía oral será la primera alternativa de elección puesto que es la que proporciona mayor comodidad al paciente.

La administración paraneal de analgésicos centrales constituye un método alternativo de elección para el tratamiento del dolor agudo en este tipo de pacientes.

Los fármacos deberán ser administrados a intervalos fijos de tiempo, en función de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada analgésico y de la vía de administración empleada.

Los intervalos deberán ser lo suficientemente cortos como para que la concentración sanguínea no descienda por debajo del nivel analgésico.

De ser posible se utilizarán los fármacos analgésicos de forma progresiva siguiendo las recomendaciones de la OMS.

Dentro del arsenal farmacológico para el tratamiento del dolor, un lugar importante es ocupado por los fármacos opioides. Sus indicaciones más importantes corresponden al tratamiento de enfermedades crónicas en las que sus intensidades varían de leves, moderadas a severas y en donde éstos fármacos son usados como la última alternativa para el tratamiento del dolor crónico o agudo muy severo.

El equipo de salud buscará como objetivo fundamental el lograr una **analgesia balanceada**, en el que usando fármacos de familias diferentes y **fármacos coadyuvantes** se potencie su acción entre sí, logrando mejorar la respuesta terapéutica del paciente con la finalidad de disminuir gradualmente las dosis de ambos y con esto evitar la aparición de efectos colaterales y reacciones adversas.

Tanto opioides potentes como débiles son términos que se utilizan para denominar a diferentes fármacos opioides en donde generalmente se busca la potencia analgésica con una menor acción depresora y si es posible evitar la dependencia orgánica.

La recuperación de cada paciente se logrará si existe la colaboración del individuo y se realizan estudios clínicos respectivos para corroborar la mejoría del sujeto y retrasar o revertir el avance de la enfermedad

XV.- CONCLUSIONES

- Se clasificaron las neuropatías de acuerdo a lo internacionalmente establecido.
- La información Bibliohemerográfica es muy extensa y variada por lo que se refiere a los casos clínicos, pero escasa en proponer el manejo terapéutico de dichos pacientes.
- Los medicamentos que generalmente se emplean en pacientes con enfermedades neuropáticas pertenecen al grupo de los analgésicos principalmente opiáceos.
- Es todavía complicado para el médico seleccionar los medicamentos para cada paciente ya que los que hasta hoy se conocen no presentan la misma efectividad en todos los pacientes.
- El futuro resulta alentador con los avances biotecnológicos, neuroquirúrgicos y en investigación que nos llevarán a un previsible avance farmacológico en el tratamiento de estas enfermedades.

XVI.- APÉNDICE DE REVISIÓN DE CASOS CLÍNICOS

XVIa.- PACIENTES NO DIABÉTICOS

CASO CLÍNICO #1

Una mujer de 65 años de edad se presenta a consulta neurológica con una neuropatía progresiva en las piernas. Nueve meses antes ella se sometió a una intervención quirúrgica de cáncer del colon seguida de tratamiento en la región pélvica

con radiaciones y quimioterapia con **fluoracil**. Seis meses después de completado el tratamiento ella se sintió bien pero posteriormente notó que disminuyó la sensibilidad en ambas piernas, presentó debilidad en las piernas la cual era mayor en la pierna izquierda que en la derecha. Ella comenzó a experimentar dificultad para levantarse de una silla y subir escaleras, dificultad al caminar y para controlar sus pies, así como debilidad en los tobillos. Durante varios meses su condición empeoró hasta que ella tuvo la necesidad de usar silla de ruedas. Ella no podía caminar por sí sola y cuando lo hacía requería la ayuda de su esposo.

Además del cáncer de colon, la paciente no tenía antecedentes de otras enfermedades en su historia médica. Su historia médica familiar no presentaba antecedentes de enfermedades neurológicas. *(11) Como se observa en el esquema #19*

DIAGNÓSTICO (Dx)

El examen neurológico no mostró anomalías en nervios craneales y la función de ambos brazos se reportó como normal. Las piernas no mostraron evidencia de espasmos, pero sí mostraron debilidad (de grado 3-4+), siendo la pierna izquierda la que presentaba mayor debilidad que la derecha. Los reflejos en los brazos se hallaban intactos, pero los reflejos en las rodillas eran reducidos y ausentes en los tobillos. La respuesta flexor-plantar sí presentó bilateralidad. Había pérdida media de la sensibilidad en los pies y pérdida profunda de la sensibilidad a los estímulos neuroeléctricos, la paciente no podía sentir el dedo pulgar de ambos pies. *Como se observa en el esquema #20.*

El diagnóstico neurológico fue neuropatía periférica en las extremidades inferiores. (II)

XVIIb.- CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

De acuerdo a las características del paciente, se propone lo siguiente:

1.- El acceso a venas periféricas lo considero inadecuado ya que en pacientes obesos el intercambio de plasma se tendría que hacer de manera recurrente en el caso de este paciente.

2.- El uso del medicamento PREDNISONA en pacientes con un peso superior a 100 kg que se consideran obesos resulta pobre en resultados y puede ocasionar problemas de aumento de peso por la retención de líquidos o acumulación de grasa.

3.- En vista de las limitaciones se optó por elegir una terapia intravenosa consistente en aplicar una dosis inicial de 2 g/kg de inmunoglobulina intravenosa (IVIG). Esta dosis es dividida posológicamente en cuatro infiltraciones de 0.5 g/kg de peso al día durante cuatro días, posteriormente se ajusta la dosis de mantenimiento a 1 g/kg al día durante dos meses. *Como se observa en el esquema #21.*

JUSTIFICACIÓN:

En los pacientes con enfermedades neuropáticas, que no son diabéticos y con problemas de peso el tratamiento antes propuesto, permite el estimular la respuesta inmune mejorando la respuesta neurológica del paciente Aunque el mecanismo inmunológico no ha sido bien investigado y los anticuerpos que participan en la respuesta inmunológica no han sido identificados podemos proponer el posible mecanismo de acción.

La terapia favorece el bloqueo de la acción de los anticuerpos endógenos en el cuerpo de la paciente, se pueden generar anticuerpos anti-idiotípicos los cuales reconocen a otros anticuerpos como antígenos y de esta forma neutralizar el daño inmunológico causado por la enfermedad. Los anticuerpos generados por la terapia

de inmunoglobulinas pueden equilibrar el sistema inmune de la paciente en su totalidad.

La dosis inicial de IVIG es mayor en los primeros días, posteriormente la dosis de mantenimiento será menor así como su velocidad de infusión deberá ser más lenta. La velocidad de infusión debe controlarse y se propone establecer un ritmo de goteo que resulte favorable para la distribución del tratamiento, ya que deseamos evitar una reacción anafiláctica; sin embargo estudios realizados en otros pacientes demuestran que tales reacciones son poco frecuentes.

Una velocidad de infusión muy rápida puede ocasionar venoclisis, así como la aparición de efectos adversos tales como dolor de cabeza, mialgia (dolor muscular), artralgia (dolor de articulaciones) y fiebres. Esto se evita si se incrementa la velocidad de infusión de forma gradual, en caso de que sea necesario y de que el paciente necesite volúmenes de infusión mayores.

Si el paciente presenta dolor, podemos elegir el analgésico que responda a aliviar su padecimiento, algunas de las opciones más usadas pueden ser la DIFENILHIDRAMINA o el IBUPROFEN ya que producen pocos efectos secundarios en la mayoría de los pacientes.

El modificar la velocidad de infusión, volumen de infusión y la dosis inicial puede deberse a que el paciente desarrolla tolerancia a la administración del tratamiento, por lo tanto se modifican las condiciones para mantener la efectividad terapéutica, lo anterior se logra con la dosis de mantenimiento.

En el caso de este paciente la terapia con inmunoglobulina intravenosa le permitió adaptarse a un tratamiento en casa bajo la supervisión de una enfermera especializada realizando visitas periódicas para verificar las condiciones de manejo de dicho tratamiento. El monitoreo en el hospital debe ser programado por el médico especialista. *Como se observa en el esquema #22.*

En este paciente la dosis de mantenimiento resultó eficaz y la velocidad de infusión se adaptó de cuatro a dos horas después de dos meses de aplicado el tratamiento inicial.

CRITERIOS FUTUROS PARA EL AJUSTE DE LA DOSIS Y LA SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

Después de dos meses de aplicada la dosis de mantenimiento con IVIG, el paciente mejoró notablemente y recuperó la función de sus extremidades inferiores. Ella fue capaz de caminar con la ayuda de una andadera y recuperó parcialmente la capacidad de subir escaleras con la ayuda del pasamanos. Aunque presentaba dificultad para levantarse de una silla sin usar sus brazos y manos.

Después de tres meses y de respetar su tratamiento mensualmente, empezó a lograrse una mejoría al caminar, dejó la andadera y empezó a subir escaleras con mayor facilidad.

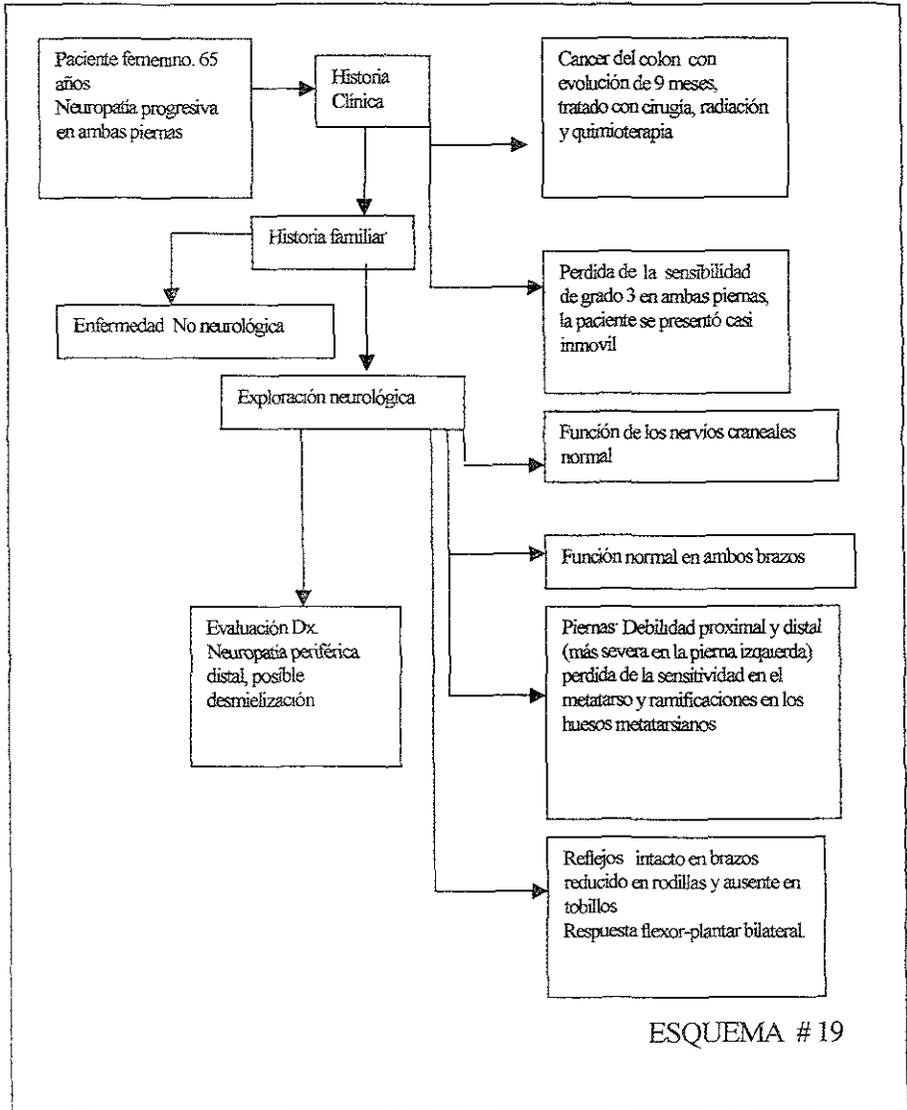
A los nueve meses ella recuperó en más de un 90% sus funciones neurológicas en ambas extremidades inferiores, comenzó a jugar golf otra vez, aunque el equilibrio y la estabilidad de su cuerpo no era la normal, los entumecimientos en ambas piernas casi desaparecieron completamente. *Como se observa en el esquema #22.*

CONCLUSIONES:

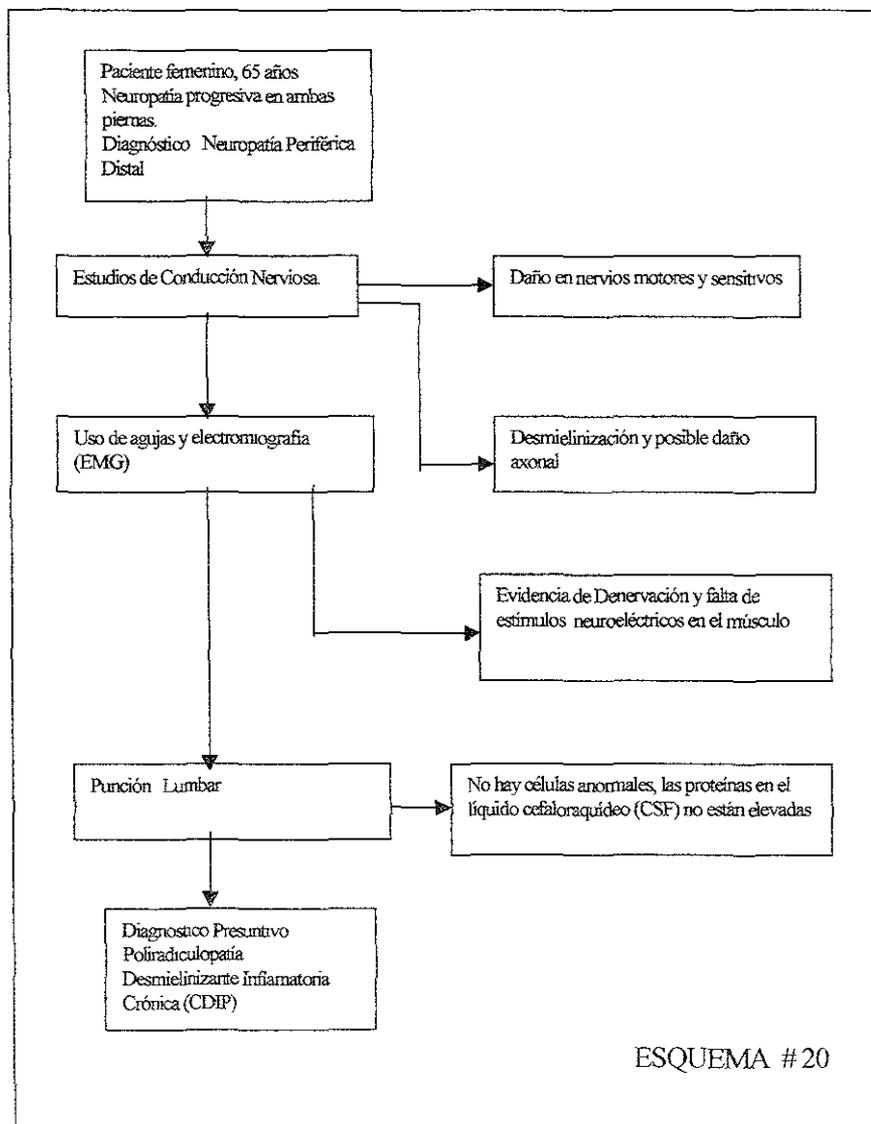
EL tratamiento de pacientes con neuropatías periféricas no diabéticas y neuropatías dolorosas ha sido exitoso al administrar IVIG, esto proporciona una terapia efectiva ya que en la mayoría de los pacientes se recuperan del daño neuromuscular, las funciones alteradas mejoran si se respeta el tratamiento en tiempo y dosis.

Aunque se ha demostrado que varios pacientes responden a este tratamiento, siempre se deberá considerar una terapia individual tomando en cuenta a todos los factores tanto alimenticios, fisiológicos, genéticos o hereditarios, étnicos para obtener resultados satisfactorios.

XVIc.- DIAGRAMAS DE MONITOREO DE PACIENTES NO DIABÉTICOS



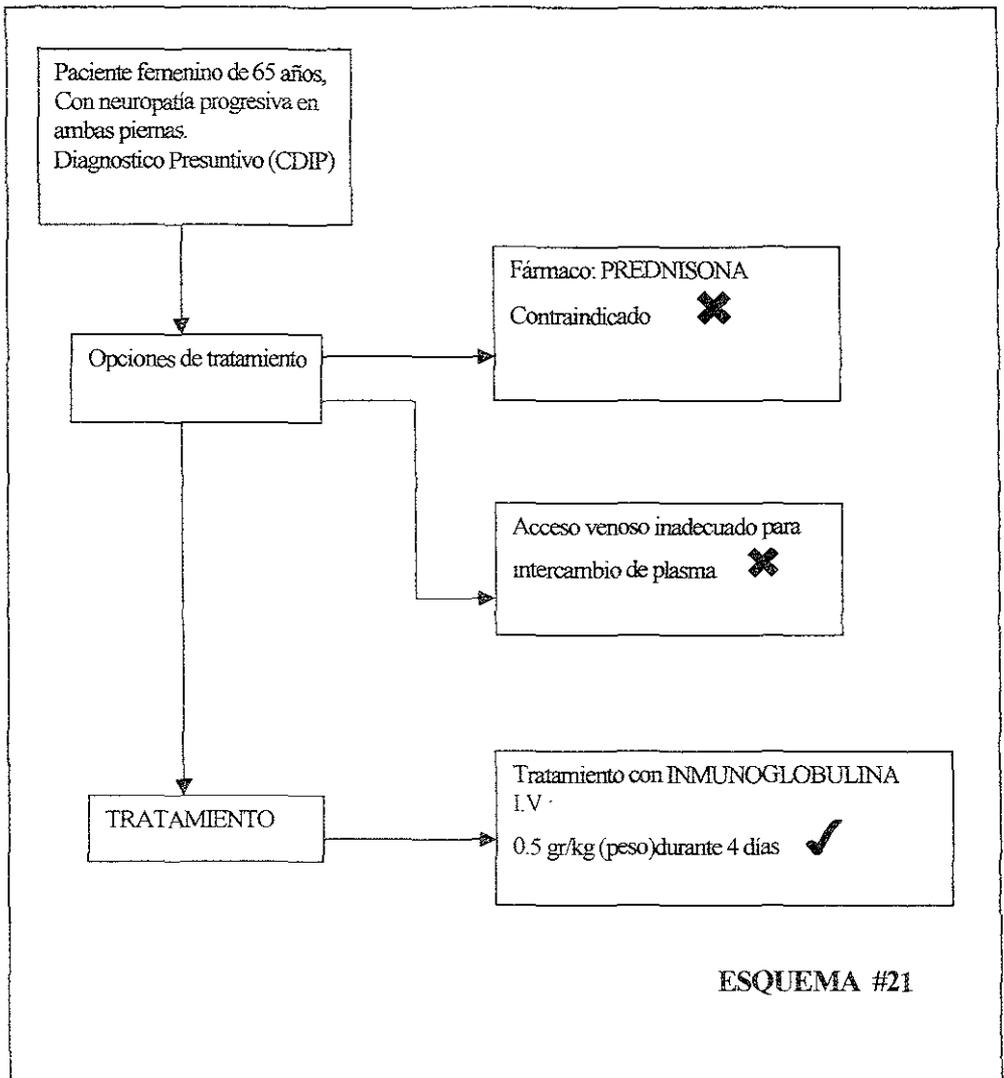
EVALUACIÓN DE LA CONDUCCIÓN NERVIOSA (ELECTRODIAGNÓSTICO)



ESQUEMA # 20

(11)

FARMACOTERAPIA Y TERAPIA INTRAVENOSA



TERAPIA DE MANTENIMIENTO

Paciente femenino de 65 años
Enfermedad. Neuropatía progresiva en ambas piernas
Diagnóstico presuntivo CDIP
Tratamiento. IVIG

Evolución de Tx.
A 2 meses de iniciado

Mejoría en el funcionamiento de los miembros inferiores (uso de andadera)

Evolución Tx.
A 5 meses de iniciado

El paciente deambula sin andadera

Evolución Tx.
A 9 meses de iniciado

La rigidez, entumecimiento y sensibilidad se restablece, la paciente juega golf

Dx. Se confirma exitosamente tratamiento de CDIP

Ajustes en el Tx.

(11)

ESQUEMA # 22

CASO CLÍNICO #2

Una mujer de 64 años de edad se presentó a consulta neurológica y la historia clínica elaborada por su médico reportó entumecimiento progresivo y dolor en ambos pies. El entumecimiento comenzó en el pie derecho y después de tres meses se empezaron a manifestar síntomas similares en el otro pie. Después de un año el entumecimiento se incrementó en intensidad y se extendió hasta la altura de los tobillos. El dolor era difuso y con ardor, el paciente reportó sentirse peor al levantarse o iniciar cualquier movimiento para caminar. Ella notó más debilidad e inestabilidad al caminar en talones. La línea de demarcación entre lo normal y lo anormal mostró pérdida de la sensibilidad justo por debajo de la rodilla en ambas piernas.

La paciente no tuvo síntomas en sus extremidades superiores. El expediente clínico describe buena condición de salud a excepción de sus extremidades inferiores. La historia médica fue excelente y sólo reporta una colecistectomía realizada años atrás, su hipertensión arterial ha sido tratada por mucho tiempo logrando un equilibrio siempre y cuando ella ingiriera sus medicamentos.

El examen médico general fue normal y las anomalías sólo fueron reportadas al realizar una oscultación neurológica limitada a ambas piernas. *(II) Como se observa en el esquema # 23.*

DIAGNÓSTICO (Dx)

El examen neurológico y sensitivo de los brazos mostró resultados normales, pero las pruebas realizadas en ambas piernas mostraron debilidad (de grado cuatro) y marcada incapacidad para flexionar los dedos (ortejos) de los pies. La flexión del tobillo se hallaba alterada y reducida con respecto al patrón normal. La paciente tuvo dificultad al caminar en talones pero no en puntas. La flexión fue ligeramente reducida en las rodillas, y ausente en los tobillos.

El examen electrodiagnóstico mostró ausencia de la respuesta sensitiva en los pies y la respuesta sensitiva en las manos fue normal. El uso de agujas para realizar electromiografía mostró que los músculos de ambas piernas presentaban un

desorden neuropático de la función motora en ambas piernas. *Como se observa en el esquema # 24.*

Para corroborar el diagnóstico se realizaron pruebas de laboratorio en donde los valores de glucosa y hemoglobina fueron normales. El perfil reumatológico no reportó alguna anormalidad. La sedimentación de los eritrocitos se hallaba elevada. (11)

BIOPSIA DE TEJIDO NERVIOSO

Existen algunas ocasiones en que además de la historia clínica para poder confirmar el diagnóstico presuntivo se sugiere el realizar biopsias.

La mayoría de las vasculitis son sistémicas, incluyendo órganos vitales tales como: el riñón, cerebro y otros órganos vitales. La evaluación clínica en este paciente sugirió el asociar o descartar a la vasculitis con otras enfermedades tales como la artritis reumatoide o el lupus. El único camino para diagnosticar una neuropatía vascular es el realizar la biopsia tanto de tejido nervioso como de tejido muscular. El hallazgo de inflamación en los vasos sanguíneos a nivel microscópico y la inflamación de los tejidos pueden confirmar el diagnóstico. (11)

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

Este paciente de acuerdo a las características neurológicas y de daño vascular nos permite proponer lo siguiente:

- 1.- En las neuropatías vasculares hay que considerar el proceso inflamatorio y la pérdida de la funcionalidad.
- 2.- Los fármacos altamente recomendables para iniciar su terapia incluyen tanto a medicamentos antiinflamatorios, así como fármacos inmunosupresores.
- 3.- Después de un monitoreo realizado con varios medicamentos se decide usar a la PREDNISONA y la AMITRIPTILINA.

4.- A diferencia del paciente anterior la PREDNISONA es la primera alternativa para iniciar una terapia ya que este paciente no presenta problemas de obesidad, sin embargo la retención de líquidos y la acumulación de grasas debe ser controlada.

5.- La AMITRIPTILINA en combinación con la PREDNISONA deben revertir el daño neuromuscular, el cual debe ser monitoreado después de una a dos semanas, la dosis inicial de ambos medicamentos es la siguiente:
60 mg de PREDNISONA al día y 25 mg de AMITRIPTILINA antes de acostarse fueros prescritos durante la primera semana. *Como se observa en el esquema # 25.*

JUSTIFICACIÓN:

Nosotros elegimos tratar a esta mujer con PREDNISONA e iniciar con una dosis alta ya que se busca ajustar poco a poco la dosis para obtener el efecto terapéutico idóneo para este paciente, si la neuropatía cede con el uso de este medicamento nosotros podremos descartar el uso de fármacos inmunomoduladores los cuales pueden ocasionar la aparición de efectos secundarios que requieran de un minucioso monitoreo.

Fisiológicamente y después de las evaluaciones clínicas realizadas se propone que la neuropatía es de origen axonal, el desgaste de la vaina de mielina y la disminución del flujo sanguíneo pueden ser los responsables de causar la muerte de la neurona. El daño puede ser revertido siempre y cuando no haya cesado por completo la funcionalidad de la neurona, pues es bien conocido que esta célula no es regenerable.

En este paciente se notó mejoría cada semana por lo tanto la dosis de PREDNISONA fue reducida al mes de tratamiento, la nueva dosis de mantenimiento fue tan solo de un tercio de la dosis original, lo que equivale a 20 mg al día. *Como se observa en el esquema # 26.*

Aunque lentamente el entumecimiento comenzó a desaparecer, cada tres meses se realizaron pruebas de laboratorio clínico que incluyeron estudios serológicos y de eliminación de proteínas en orina.

Al año de tratamiento y al no encontrar evidencias de desórdenes vasculares se suspendió por intervalos de tiempo el uso del medicamento ya que la ingesta

constante de este fármaco podría causar otras alteraciones con el paso del tiempo. Es importante mencionar que la PREDNISONA ESTÁ CONTRAINDICADA EN PACIENTES DIABÉTICOS, ya que si se presenta esta enfermedad el fármaco puede empeorar la condición de salud.

El fármaco mal empleado puede causar desmielinización de la rama verde de los huesos e inducir la aparición de osteoporosis que es una complicación propia del anciano, a nivel visual puede favorecer el desarrollo de cataratas.

CRITERIOS FUTUROS PARA EL AJUSTE DE LA DOSIS Y LA SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

El uso de un antidepresivo tricíclico como lo es la AMITRIPTILINA fue con el objetivo de minimizar el dolor, pudiendo en casos de dolor severo aumentarse la dosis hasta 50 mg ya que si el paciente no responde a esta dosis el aumentarla resulta ineficaz.

Este no fue el caso para nuestro paciente pero si así hubiera ocurrido existen otros fármacos que el neurólogo puede prescribir tales como la FENITOINA, CARBAMAZEPINA y GABAPENTINA. Si aún así el dolor no cediere podemos combinar a dos o tres de estos medicamentos para obtener el efecto analgésico.

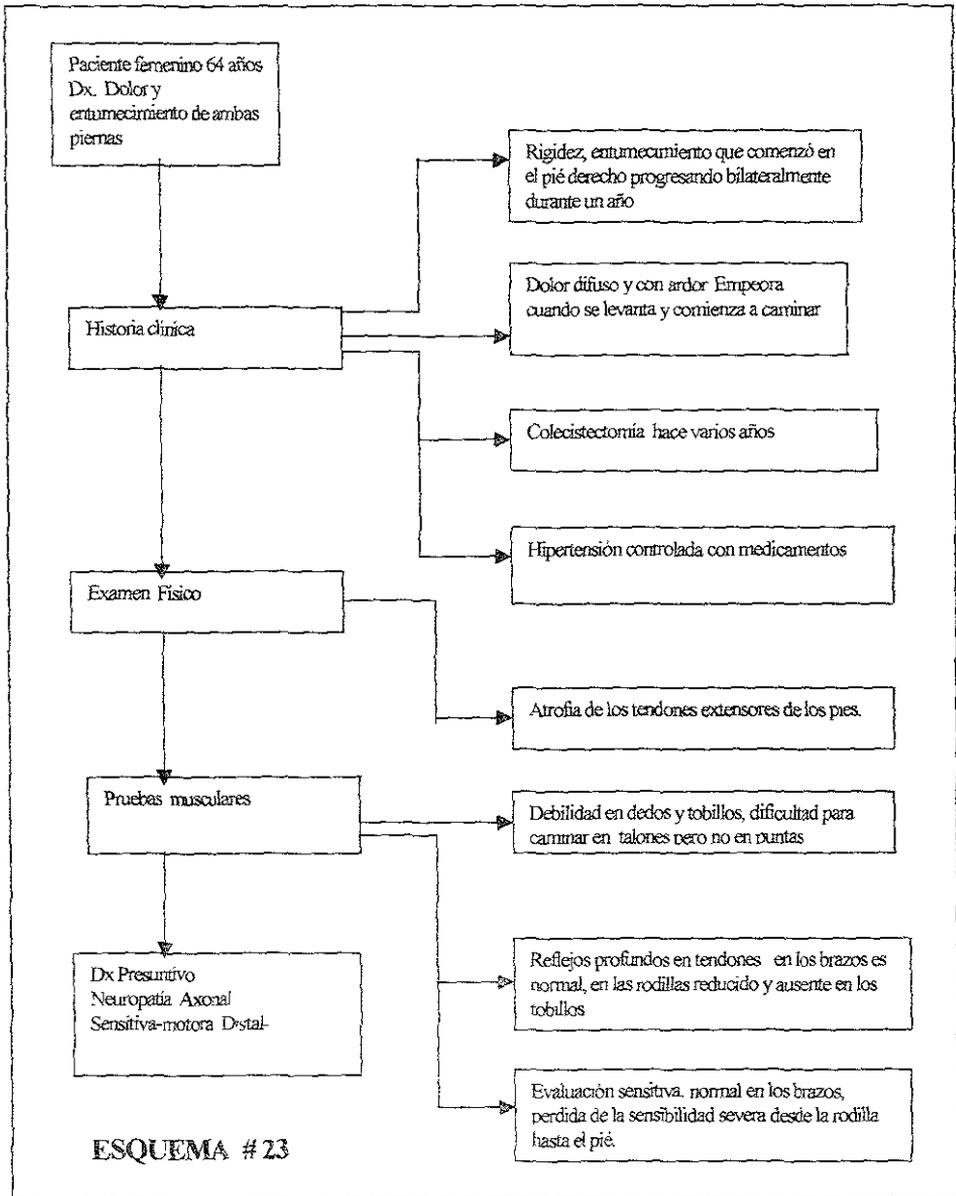
Aunque la historia clínica del paciente fue muy provechosa, se recomienda realizar estudios de la velocidad de conducción nerviosa cada seis meses para verificar la recuperación del daño axonal y establecer la mejoría en el proceso de regeneración de la mielina, este estudio puede ser complementado mediante la realización de estudios electrodiagnósticos que valoren la funcionalidad fisiológica del paciente.

CONCLUSIONES:

El tratamiento en este paciente respondió al buen uso de ambos fármacos, la detección oportuna del padecimiento mediante la realización de biopsias fue de un valor incalculable y quizá lo más valioso de este caso es que la realización de los estudios tanto clínicos como electrodiagnósticos no se realizó de manera aislada lo cual permitió la recuperación del daño neuromuscular sufrido por el paciente.

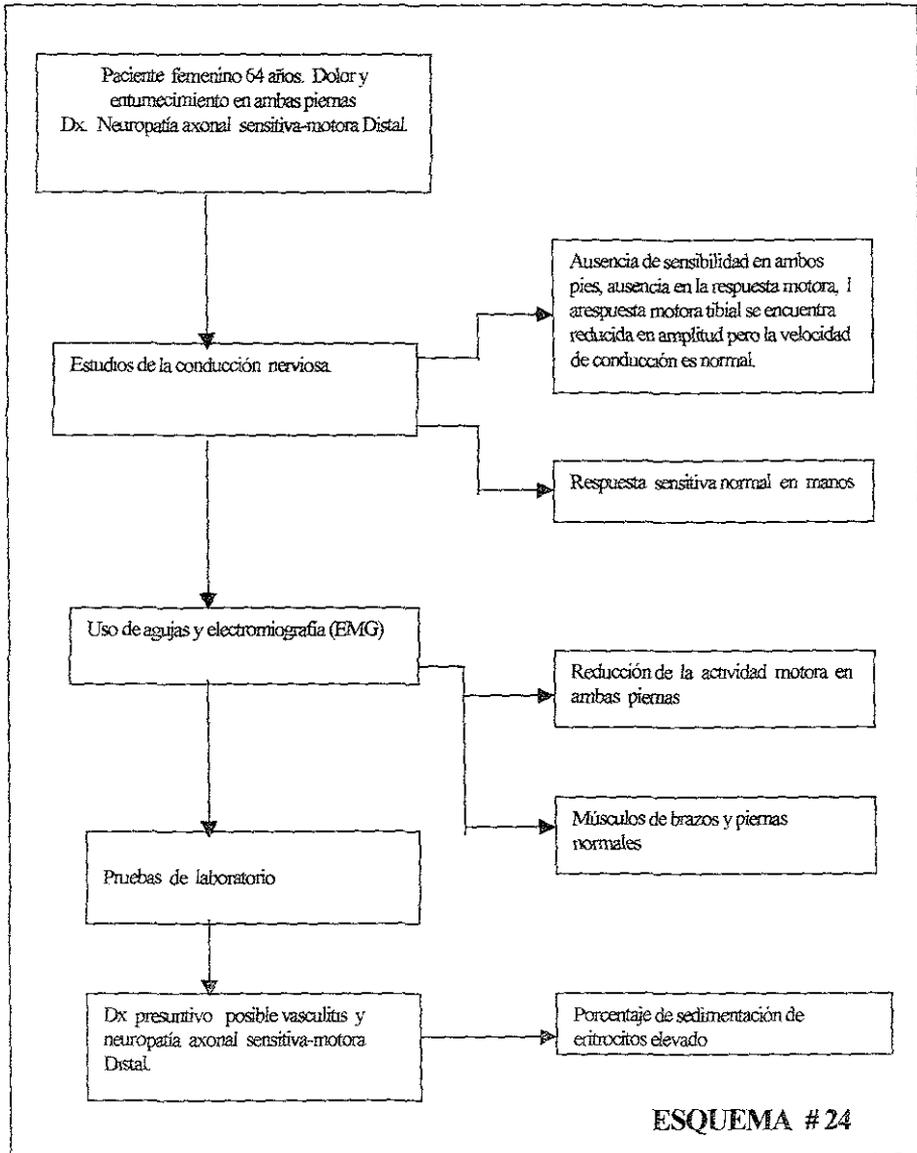
DIAGRAMAS DE MONITOREO DE PACIENTES NO DIABÉTICOS

CASO CLÍNICO #2



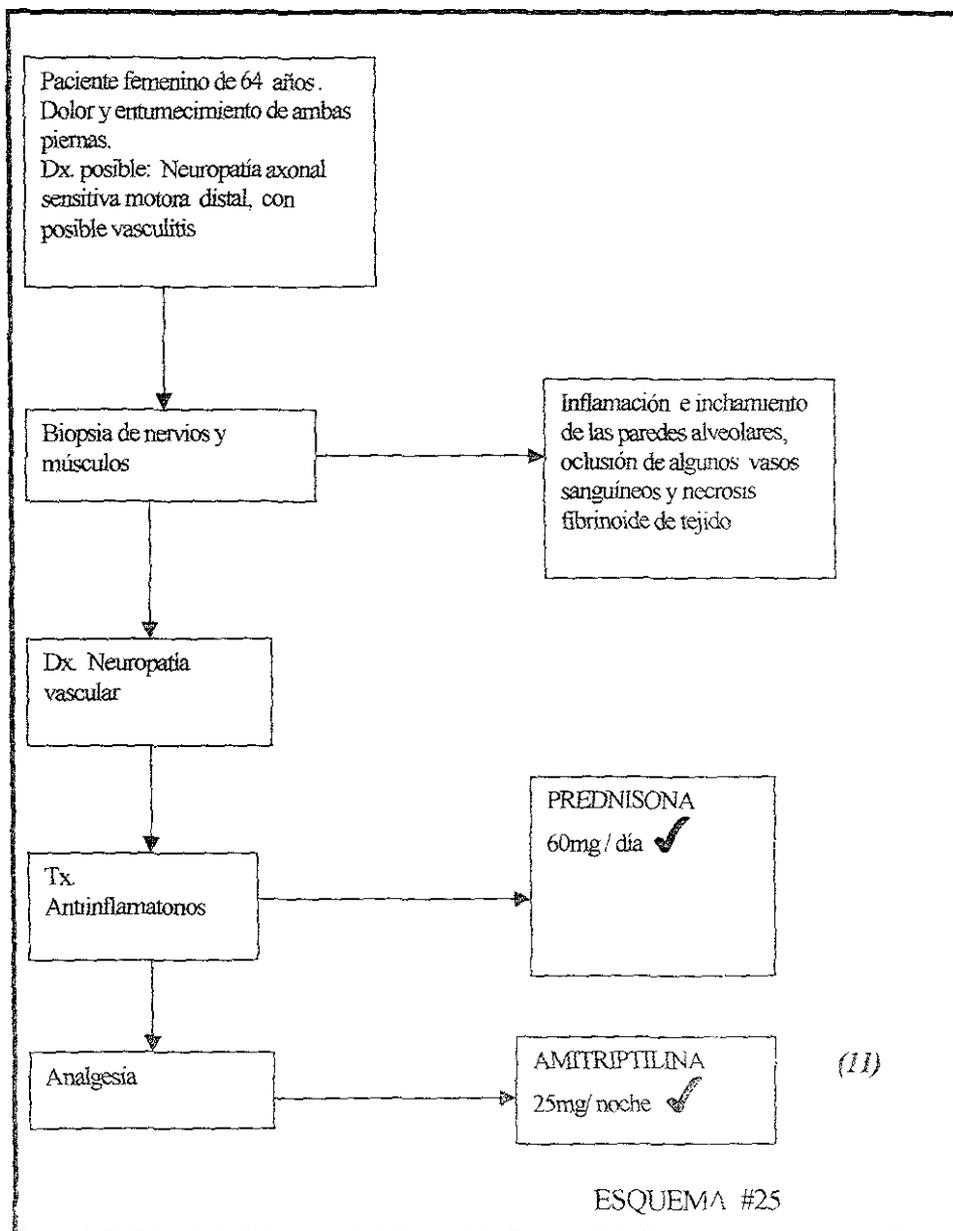
(11)

EVALUACIÓN DE LA CONDUCCIÓN NERVIOSA (ELECTRODIAGNÓSTICO)

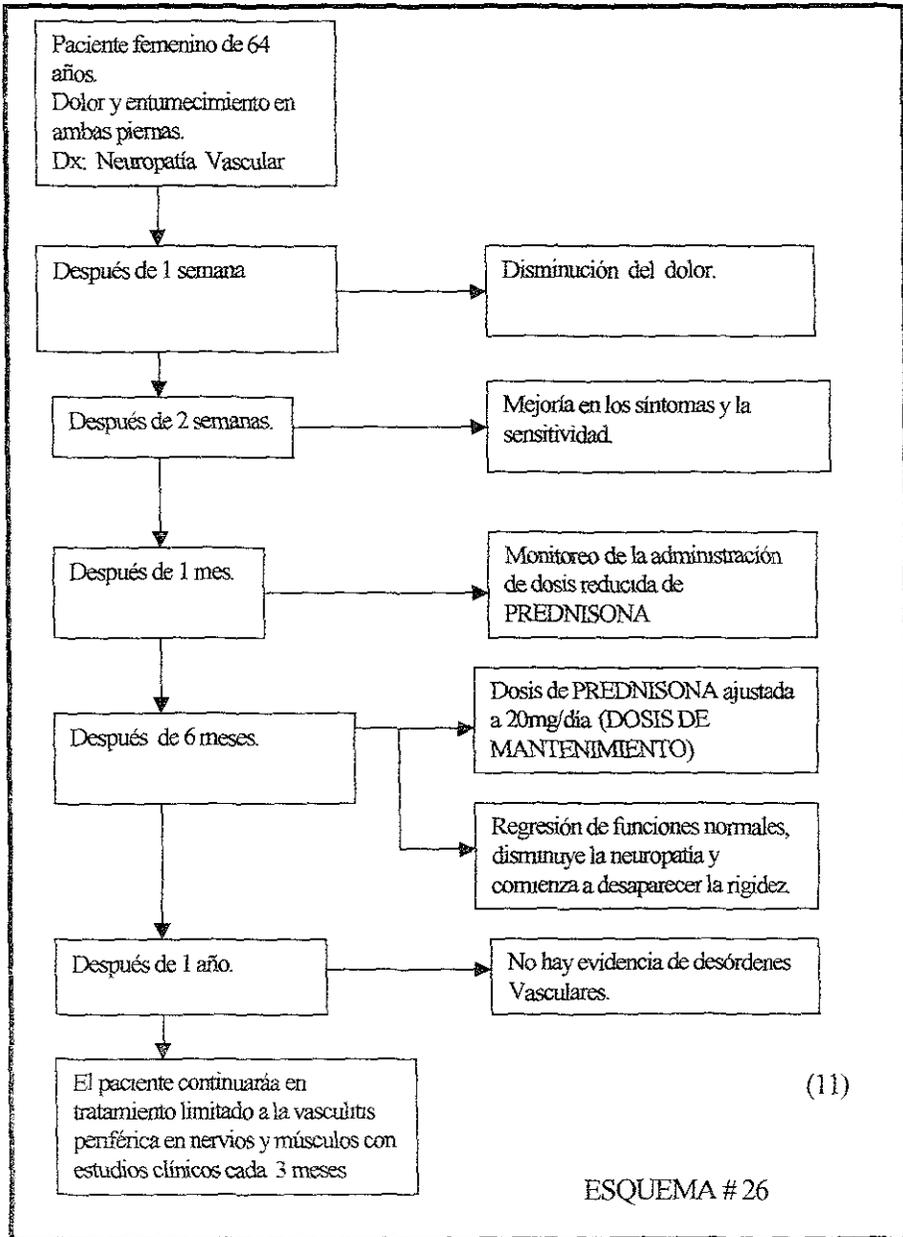


(11)

FARMACOTERAPIA



TERAPIA DE MANTENIMIENTO



MANEJO DE LA NEUROPATÍA EN PACIENTES DIABÉTICOS

La neuropatía dolorosa afecta a cerca del 5% del total de pacientes con diabetes. Aunque el dolor es frecuentemente difícil de tratar, la elección de la farmacoterapia es indispensable para la obtención del efecto terapéutico deseado. Los fármacos usados para estos tratamientos son seleccionados de cuatro grupos farmacológicos: ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS, ANALGÉSICOS NARCÓTICOS, ANTICONVULSIVOS Y ANTAGONISTAS DEL CALCIO.

XVId.- PACIENTES DIABÉTICOS

CASO CLÍNICO #1

Una mujer de 67 años de edad, maestra de escuela se quejó de dolores intensos. Ella acudió a su médico quien le había diagnosticado diabetes mellitus no insulino dependiente a la edad de 12 años, por indicación médica acude al especialista en neurología clínica ya que presentaba un cuadro de entumecimiento y hormigueo en ambos pies por primera vez desde hace 5 años y presentó dolor por primera vez desde hace tres años. El dolor empeoró con el paso del tiempo de manera progresiva y constante. La paciente describió el dolor con ardor sobre todo al caminar y con dificultad para poder dormir por las noches, por lo tanto ella permanecía despierta ante cualquier rozón con las sábanas. El dolor también interfería durante sus labores cotidianas. (13)

DIAGNÓSTICO (Dx)

El examen neurológico reveló que el principal aspecto a tratar fue el dolor y posteriormente la neuropatía, sin descuidar su diabetes.

XVIe.- CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

De acuerdo a las características del paciente se propone lo siguiente:

1.- El dolor neuropático tiene diferentes componentes por lo tanto hay que tomar en cuenta lo siguiente:

- a) Si el dolor es continuo y en que zona se presenta.
- b) Si se presenta el dolor en ausencia o presencia de estímulos físicos.
- c) Si existe hiperalgesia reportada por el paciente, verificar si el estímulo es externo o interno.

2.- El criterio de selección de medicamentos de acuerdo a las características de este paciente eligió a la GABAPENTINA a dosis terapéuticas iniciando con 900mg por día y reajustando la dosis cada semana hasta un máximo de 3600mg al día. El medicamento debe ser triturado sobre todo si el paciente presenta problemas renales y requiere de constante monitoreo para evitar la aparición de efectos adversos.

La eficacia de la GABAPENTINA disminuye con el paso de las semanas o meses por lo tanto cada paciente requiere de una dosis individualizada.

La pérdida de la eficacia puede deberse a la evolución de la enfermedad o el desarrollo de tolerancia.

3.- Para restablecer el sueño el tratamiento fue modificado y se usó NORTRIPTILINA especialmente en este caso en que el paciente de edad madura sufría de ansiedad.

JUSTIFICACIÓN:

En este paciente la respuesta al medicamento fue excelente por lo tanto la reversión de la enfermedad se dio a corto plazo (6 meses). Aunque la paciente ya no presenta problemas neuropáticos importantes se realizan constantemente monitoreos para reajustar su dosis y su tratamiento para la diabetes se mantiene estable.

El manejo de cualquier paciente diabético requiere de tomar en cuenta dos aspectos:

- 1.- La acumulación interneuronal de subproductos derivados del metabolismo de las grasas y los azúcares .
- 2.- La izquemia en los vasos sanguíneos puede ocasionar daño en los nervios periféricos.
- 3.- Como para cualquier paciente diabético se desea evitar complicaciones por lo que se recomienda el control de los niveles sanguíneos de azúcar para evitar el desarrollo de la neuropatía.

En este paciente el dolor se resolvió con las dosis administradas de medicamento, pero no se puede descartar que el dolor neuropático aparezca nuevamente con el avance de la enfermedad neuropática a otras partes del organismo.

4.- El uso de un antidepresivo tricíclico favoreció la recuperación del sueño, se pudo haber elegido NORTRIPTILINA o AMITRIPTILINA, pero se decidió optar por el primer medicamento ya que mejora la depresión e induce el sueño, además presenta menos efectos adversos que la AMITRIPTILINA.

5.- En la mayoría de los pacientes con dolor moderado o severo la elección de la GABAPENTINA resultó ser la mejor opción ya que resulta altamente eficiente para el inicio del tratamiento neurológico en pacientes diabéticos.

6.- Si el dolor es el problema y los antidepresivos tricíclicos no mitigaran este problema, pudiera elegirse algún medicamento opioide para alcanzar el efecto analgésico.

7.- La mayoría de los pacientes pueden necesitar más de una clase de medicamentos, esto depende de la mejoría que presenta el paciente durante el monitoreo

CRITERIOS FUTUROS PARA EL AJUSTE DE LA DOSIS Y LA SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

A los seis meses de iniciado el tratamiento y después de modificada la medicación, el paciente recuperó su funcionamiento neuromuscular. En la actualidad sólo sufre ligeramente de episodios de insomnio, los cuales se han espaciado con el uso de la NORTRIPTILINA.

Después de un año de tratamiento el paciente tiene un 90% de sus funciones neurológicas y lleva una vida normal, siguiendo su régimen de dieta, su control de diabetes y el tratamiento de mantenimiento para su neuropatía, se ha evitado el avance de esta enfermedad revirtiéndose el daño en la mayoría de sus funciones neurológicas.

CASO CLÍNICO #2

Un hombre de 47 años de edad se presenta a consulta neurológica, dentro de su historia clínica se reporta diabetes insulino dependiente desde hace seis años. El paciente manifiesta al especialista ser un hombre muy activo en su negocio propio, hasta hace seis semanas en donde acudió a su médico particular por un severo dolor en la espalda del lado derecho. El dolor se extendió de la espalda al pecho siendo bastante severo lo cual no le permitía dormir. El paciente se quejaba de dolor al roce de su ropa, describiendo una notable hipersensibilidad en su piel y presentando dermatitis. (13)

DIAGNÓSTICO (Dx)

El examen neurológico mostró radiculitis isquémica del diabético, para lo cual se inició tratamiento con morfina. (13)

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

De acuerdo a las características del paciente se propuso lo siguiente.

1.- Debido a la severidad del dolor se decidió controlar la hiperalgesia con un medicamento analgésico-narcótico, la dosis inicial fue de 10 mg / 4 horas y se fue modificando con el paso del tiempo y la mejoría en este paciente manteniendo la dosis cada seis horas.

2.- Después de una semana la prescripción fue modificada a una dosis de 30 mg / día.

3.- Al término de dos semanas de tratamiento, el paciente recuperó el sueño a niveles casi normales, por lo cual se tomó la decisión de sustituir al medicamento por otro que mantuviera el efecto analgésico, pero que ocasionara menos efectos adversos.

4.- El medicamento de elección fue la DESIPRAMINA cuya dosis fue de 50 mg / día.

5.- Seis meses después el dolor desapareció y todos los analgésicos fueron retirados progresivamente.

JUSTIFICACIÓN:

En este paciente el problema principal fue el dolor, ya que no hubo deterioro o daño muscular de consideración, lo cual permitió un restablecimiento a corto plazo.

Debido a la falta de sueño, la elección del primer medicamento fue la adecuada pero con el paso del tiempo se sustituyó por un medicamento que mantuviera las condiciones de mejoría en el dolor.

En este paciente la dosis de mantenimiento resultó eficaz y fue dado de alta al tener una recuperación completa en su salud.

CONCLUSIONES:

El tratamiento de las neuropatías periféricas, dolorosas en pacientes diabéticos ha demostrado tener éxito con el uso de medicamentos como la GABAPENTINA, algunos analgésicos-narcóticos como la MORFINA y ya después del restablecimiento del daño neurológico se puede elegir entre varios grupos de fármacos para mantener el control de la enfermedad tales como: Los antidepressivos tricíclicos y los anticonvulsivos.

Además de la selección adecuada e individualizada de los medicamentos, el control de peso, de los niveles de glucemia y la terapia física pueden beneficiar al paciente favoreciendo una más pronta recuperación de la salud.

XVII- FÁRMACOS SELECCIONADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES NEUROPÁTICAS		
GRUPO FARMACOLÓGICO	FÁRMACO (POSOLOGÍA)	COMENTARIO
ANALGÉSICOS		
OPIOIDES	MORFINA 30 mg/75 kg	Tolerancia al analgésico; efectos adversos incluyen constipación.
ANALGÉSICOS ALTERNATIVOS		
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS	NORTRIPTILINA dosis inicial 25 mg/ día dosis máxima 150 mg/ día	Efectos adversos incluyen sedación y lagunas mentales.
ANTICONVULSIVOS	CARBAMACEPINA 400 mg	Efectos adversos incluyen ataxia.
	VALPROATO 750 mg	Efectos adversos incluyen ataxia.
	GABAPENTINA 600 mg	Efectos adversos incluyen ataxia.
	LAMOTRIGINA 100mg	Efectos adversos incluyen ataxia y rash cutáneo.
ALFA-AGONISTAS	CLONIDINA 0.2 mg/día	Efectos adversos incluyen hipotensión ortostática.
ANTIHIPERALGÉSICOS		
ANTAGONISTAS NMDA	DEXTROMETORFÁN 60 mg	Experiencia limitada en el tratamiento de hiperalgesia; los efectos adversos incluyen sedación.
ANESTÉSICOS LOCALES		
	LIDOCAÍNA 1 mg / kg /hr Infusión subcutánea continua.	Requiere monitoreo cercano, experiencia limitada en el tratamiento de hiperalgesia.
	MEXÍLETINO 150-300 mg	Requiere monitoreo cercano experiencia limitada en el tratamiento de hiperalgesia.

(13)

Esquema # 27 Muestra algunos fármacos seleccionados en el tratamiento de las enfermedades neuropáticas.

XVII- APÉNDICE DE PRUEBAS DE LABORATORIO Y TÉCNICAS DE TINCIÓN DE LA MIELINA

FIJACIÓN DE LOS TEJIDOS DEL SISTEMA NERVIOSO

Es indispensable elegir el mejor fijador para que el tejido nervioso pueda ser observado con claridad, el fijador más usado para el tejido nervioso es la solución salina formolada; aunque en ocasiones el formol amortiguado puede dar excelentes resultados. La fijación con formol vuelve insoluble la cefalina y la esfingomielina, incluso en alcohol y éter calientes. Se requiere un tiempo mínimo de 48 hrs. Para la fijación del encéfalo embalsamado, y una semana para el encéfalo no embalsamado.

La mielina se combina con el tetraóxido de osmio (ácido ósmico), al que reduce; con ello, ya no puede disolverse durante la técnica de montaje en parafina, y toma un color negro. Los cortes por congelación impiden que se pierda mielina por acción de los solventes de las grasas. Muchos métodos clásicos para la mielina, por ejemplo, el de Weigert, tienen como base la insolubilidad de la mielina, en los solventes de grasa, mediante la oxidación por los cromatos. Estas sales se reducen durante el proceso a bióxido de cromo ($Cr O_2$) que actúa como mordiente en la tinción subsiguiente, y forma una laca entre la hematoxilina y el fosfolípido de la mielina.
(3)

MÉTODOS DE TINCIÓN DE LAS VAINAS DE MIELINA NORMALES

- 1 - Técnica de Weigert-Pal.
- 2.- Técnica del ácido ósmico para la mielina.
- 3.- Métodos a base de azul resistente de luxol para la mielina.
- 4.- Tinción de azul ARN resistente de luxol para la mielina.
- 5.- Tinción de Loyez.

TÉCNICA DEL ÁCIDO ÓSMICO PARA LA MIELINA

Se ponen los bloques escogidos en ácido ósmico al 1% durante 5 a 10 días (de 2 - 4 días para un fragmento de nervio chico). Se preparan cortes por congelación de 10 a 20 μ . Se lavan con una mezcla de 98ml de agua destilada mas 2 ml de amoniaco concentrado. Se enjuaga con agua destilada y se recogen sobre los portaobjetos por flotación. Se fijan por exposición a vapores de ácido ósmico durante 15 a 30 minutos. (los portaobjetos, con los cortes hacia abajo, se colocan sobre varillas de vidrio en una caja de petri sobre cuyo fondo se encuentra una capa delgada de solución de ácido ósmico [tetraóxido de osmio] al 1%).

RESULTADOS. Vainas de mielina: negras; fondo: grisáceo. Este método es uno de los mejores para los nervios periféricos. (3)

MIELINA DEGENERADA

La degeneración de la mielina se inicia en el momento en que la neurona o su cilindroeje sufren una lesión grave. En este proceso, los lípidos complejos se desdobl原因 gradualmente, apareciendo grasas neutras y ácidos grasos, las primeras como gotas pequeñas que son fagocitadas por la microglia. Finalmente, después de un tiempo variable (de 2 semanas a 2 - 3 meses en caso de traumatismo agudo), desaparece por completo la vaina de mielina del cilindroeje muerto. Se comprende, pues que en las primeras fases de la degeneración, la mielina lesionada todavía se tiñe con los métodos mencionados; de hecho es posible que se tiña todavía más intensamente que el material normal.

En las fases intermediarias de la degeneración, las grasas neutras de la mielina afectada, se ven mejor en los cortes por congelación tratados con colorantes solubles en grasa como el rojo O de aceite, el pardo de Sudán, el rojo 4B de aceite, el Sudán IV y el Sudán III. El rojo O de aceite comunica los glóbulos de grasa de la mielina en degeneración, un color rojo brillante, a diferencia de la mielina normal, que adopta un color anaranjado amarillento pálido. El método de Marchi también da resultados positivos en esta fase intermedia. Más tarde, cuando toda la mielina ha desaparecido, sobra decir que no existe ningún método que permita tefirla; se

encuentran zonas negativas o no teñidas con cualquiera de los métodos habituales para la mielina normal. (3)

MÉTODOS DE TINCIÓN PARA EL ESTUDIO DE LA MIELINA DEGENERADA

- 1.- Método de Marchi.
- 2.- Método de Swank y Davenport para la mielina en degeneración.
- 3.- Método de la luz polarizada para la mielina en degeneración.

MÉTODO DE MARCHI

FASE INTERMEDIARIA DE LA DEGENERACIÓN (de 1 a 8 semanas después de la lesión)

- 1 Se aplica rojo O de aceite sobre cortes por congelación de material fijado en formol.
2. Se aplica rojo O de aceite y azul de luxol resistente sobre los cortes por congelación.
3. El método de Marchi para la mielina degenerada se basa sobre el hecho de que la aplicación de dicromato al tejido como mordiente oxida la mielina normal, que después ya no se tiñe con ácido ósmico. La mielina degenerada no se oxida completamente, pues contiene ácido oleico y sí se tiñe con ácido ósmico. (3)

MÉTODO

- 1 - Se escogen bloques de 2 1/2 mm de grosor o menos. Se debe manejar con cuidado, pues la mielina degenerada se pierde fácilmente. Se fijan durante 2 días en líquido de Orth o en formol al 10% con 1% de CaCl₂.
- 2 - Se suspende en saquitos de grasa en dicromato de potasio al 2.5% durante 7 días , cambiando el baño 2 veces al día.

3.- Se deja en la oscuridad durante 14 días, en una mezcla de dos partes de dicromato de potasio al 2.5% y una parte de tetraóxido de osmio al 1%; el baño se cambia al séptimo día.

4.- Se lava de 24 a 48 hrs. Con agua corriente.

5.- Se deshidrata con 4 lavados en acetona, cada uno de 30 a 45 minutos. (Nota. La deshidratación y la aclaración deben ser muy rápidas, ya que se corre el riesgo de que desaparezca el colorante).

6.- se aclara con 2 baños de petróleo de 30 minutos .

7.- Se impregna 3 veces con parafina, 30 minutos cada vez (bastan 2 tratamientos si el segundo se aplica en el horno de vacío).

8.- Se cortan los bloques y se preparan cortes de 8 a 10 μ , que se fijan al portaobjetos por el calor.

9.- Se elimina la parafina con cloroformo y se monta en cloroformo y bálsamo.

Nota: En lugar de montar en parafina, pueden prepararse cortes por congelación de 10 μ en el paso 4. Los resultados son mejores y más uniformes .

RESULTADOS. Mielina degenerada: negra. Mielina normal y fondo amarillo pardo. (3)

MÉTODO DE SWANK Y DAVENPORT: Es una modificación del método de Marchi, encaminada a eliminar los artefactos y aumentar la penetración de Sulfato de osmio. (3)

MÉTODO DE LA LUZ POLARIZADA PARA LA MIELINA EN DEGENERACIÓN.

Se preparan cortes por congelación de material fijado en formol-solución salina, de 10 a 25 μ , que se recogen en agua y se montan en glicerina. Se examinan a seco débil bajo luz polarizada. La mielina normal es birrefringente, y presentará 4

alternancias de brillantez y oscuridad al girar la platina o el analizador 360 grados. La mielina en degeneración es isotrópica, y se ve oscura en todas las posiciones . (3)

FASES TARDÍAS DE LA DEGENERACIÓN DE LA MIELINA

- 1.- La tinción con la técnica Weigert-Pal es negativa.
- 2.- La tinción con azul ARN resistente de luxol también es negativa. (3)

XVIII- GLOSARIO DE ABREVIATURAS

INMR: Instituto Nacional de Medicina de Rehabilitación.

PFGA: Productos Finales de Glicosilación Avanzada.

VCN: Velocidad de Conducción Nerviosa.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SNP: Sistema Nervioso Periférico.

SNA: Sistema Nervioso Autónomo.

ATP: Adenosíntrifosfato.

SME: Sistema Músculo-Esquelético.

GABA: Ácido Gamaaminobutírico.

DAN: Neuropatía Autonómica en el Diabético.

DDM: Diabetes Mellitus Insulinodependiente.

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

FDA: Food Drug Administration.

ECG: Electrocardiograma.

EEG: Electroencefalograma.

CRPS: Síndromes Dolorosos Regionales Complejos.

EMG: Electromiografía.

CDIP: Poliradiculopatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica.

CSF: Líquido Cefalorraquídeo.

I.V. I. G: Inmunoglobulina intravenosa.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

TERMINOLOGÍA MÉDICA

LANCINANTE: Dícese del dolor con sensación de lanzadas o pinchazos.

MORFINA: Alcaloide del opio, tiene las propiedades del opio pero es más analgésico y menos narcótico. Su nombre fue dado en honor al Dios Morfeo. Dios griego del sueño.

NOCICEPTIVO (NICICEPTOR) Terminación nerviosa receptora de estímulos ofensivos o del dolor. Se les da el nombre también de algioceptores.

OPIO: Zumo de la corteza de las cápsulas verdes de la adormidera. Contiene más de 20 alcaloides, entre ellos morfina, codeína, tegaina, narcutina, narceína, papaverina, criptodina entre otras.

OPIáceo: Que contiene opio o derivados de este.

SINÁPSIS: Región de comunicación y transmisión de impulsos entre el axón de una neurona y las dendritas de otra.

SÍNDROME: Serie de signos y síntomas que existen a un tiempo y definen clínicamente un estado fisiológico determinado.

SÍNTOMA: Manifestación de una alteración orgánica funcional apreciable por el médico o por el enfermo.

XIX ÍNDICE DE ESQUEMAS

		pp.
ESQUEMA # 1	SISTEMA NERVIOSO.	8
ESQUEMA # 2	NEURONA PROTOTIPO	12
ESQUEMA # 3	DIFERENTES TIPOS DE CÉLULAS NERVIOSAS.	14
ESQUEMA # 4	COMUNICACIÓN ENTRE LAS NEURONAS.....	16
ESQUEMA # 5	COMUNICACIÓN ENTRE LAS NEURONAS.	17
ESQUEMA # 6	PARTES DE UNA TERMINAL SINÁPTICA	18
ESQUEMA # 7	INTERCAMBIO DE CATECOLAMINAS EN LA SINÁPSIS.	19
ESQUEMA # 8 A y 8 B	CONDUCCIÓN DEL IMPULSO NERVIOSO A TRAVÉS DE UNA FIBRA NERVIOSA AMIELÍNICA.....	22
ESQUEMA # 9	COMPONENTES INTRACELULARES DE UNA FIBRA MUSCULAR	25
ESQUEMA # 10	POTENCIAL DE PLACA TERMINAL	27
ESQUEMA # 11	INTERIOR DE UNA NEURONA MOTORA.	30
ESQUEMA # 12	INTERCAMBIO DE CATECOLAMINAS EN UN RECEPTOR NICOTÍNICO	32
ESQUEMA # 13	SECUENCIA DE EVENTOS EN LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR.	35
ESQUEMA # 14	FÁRMACOS QUE CAUSAN NEUROPATÍAS	47
ESQUEMA # 15	ESCALERA ANALGÉSICA DE LA OMS PARA DOLOR CRÓNICO	68
ESQUEMA # 16	ESTRUCTURA MOLECULAR DE UN RECEPTOR DE UN LIGANDO INHIBIDOR COMO LO SON LOS OPIOIDES	72
ESQUEMA # 17	DIFERENTES NIVELES DE ANALGESIA PRODUCIDOS POR OPIOIDES	74
ESQUEMA # 18	MECANISMO DE ACCIÓN DEL TRAMADOL	83
ESQUEMA # 19	DIAGRAMAS DE MONITOREO DE PACIENTES	114
ESQUEMA # 20	EVALUACIÓN DE LA CONDUCCIÓN NERVIOSA (ELECTRODIAGNÓSTICO)	115

ESQUEMA # 21	FARMACOTERAPIA Y TERAPIA INTRA VENOSA	116
ESQUEMA # 22	TERAPIA DE MANTENIMIENTO	117
ESQUEMA # 23	DIAGRAMAS DE MONITOREO DE PACIENTES NO DIABÉTICOS	123
ESQUEMA # 24	EVALUACIÓN DE LA CONDUCCIÓN NERVIOSA (ELECTRODIAGNÓSTICO)	124
ESQUEMA # 25	FARMACOTERAPIA.....	125
ESQUEMA # 26	TERAPIA DE MANTENIMIENTO.	126

XX.- BIBLIOHEMEROGRAFÍA

1. Waxman Stephen G., de Groot Jack. Neuroanatomía Correlativa. Editorial El Manual Moderno, Décima Edición en Español, 1997, pp., 3-7, 11-15, 23-25, 29-30.
2. Avila Arroyo Silvia. Efecto del tratamiento oral con Glicina en la velocidad de conducción nerviosa, en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II con Neuropatía, 1988, pp. 4-5, 36-37.
3. Lynch M. J., Raphael S. S., Mellor L. D., Spore P. D., Inwood M. J. Métodos de Laboratorio, Nueva Editorial Interamericana, Segunda Edición Tomo II, 1997, pp. 1319-1320, 1321-1323.
4. Martin Robert A., Hospital Practice, Principles of Neuromuscular Transmission, August 15 de 1992, pp. 147-158
5. Bannister Roger Sir, Neurología clínica, Editorial Médica Panamericana, Sexta Edición, 1988, pp. 325-332, 386-388.
6. García Beltrán Ma. S., Normas de procedimientos en Poliradiculoneuritis (Síndrome de Guillain-Barré, 1984, pp., s/n.
7. Aronson A., Auger R., Bastron J., Examen Clínico Neurológico, Editorial La Prensa Médica Mexicana, Tercera Edición en Español, 1988, pp 316-321.
8. Meléndez Edeza L. A., Evaluación de pacientes con la enfermedad de Charcot Marie Tooth en el Instituto Nacional de Ortopedia, Correlación Clínico-electrofisiológica, 1987, pp 1-3.
9. Bradley S. G., Neurophatic Pain Syndromes: "Painful Polineuropathy ", November 1998, Vol. 16, N°. 4, pp. 797-811, 944-945.
10. Rahman P., Diabetic Neuropathy, August 1997, Vol 15, N°. 3, pp. 569-574.
11. Bromberg M., Baringer J., Hospital Practice, Peripheral Neuropathy in the Nondiabetic Patient, October 15, 1997, pp., 97-135.
12. Bennett G., Hospital Practice, Neuropathic Pain: New Insights, New Interventions., October 15, 1998, pp., 95-114.
13. Backonja M., Hospital Practice, Managing Painful Diabetic Neuropathy, 1999, Marzo 15. Pp. 1-11.
14. Liveson J. A. Peripheral Neurology, Case Studies in Electrodiagnosis, Editorial F. A. Davis Company, Second Edition, 1991, pp. 157-160 (caso 24), 187-189 (caso 33), 230-232(caso 44), 281-284 (caso 59), 285-287 (caso 60), 292-294 (caso 62), 310-313 (caso 68), 318-321 (caso 70), 331-334 (caso 74), 335-337 (caso 75), 349-352 (caso 79), 391-394 (caso 91).
15. Eadie M. J. Drug Therapy in Neurology, Editorial Churchill & Livingstone U.K., 1992, pp. 181-193

16. Hockman H. Charles, *Essentials of autonomic Function*, Editorial Charles C. Thomas, 1987, pp. 145-146.
17. Greenwood R., Barnes N, Macmillan T., Ward C., *Neurological Rehabilitation*, Editorial Churchill Livingstone, London UK, 1993, pp. 607-613, 615-626.
18. Rahman P., Backonja M., *Neurologic Clinics (Neurophatic Pain Sindromes)*, Vol. 16, N° 4, November 1998., pp., 791-810.
19. Rahman P., *Neurologic Clinics (Acquired Neuromuscular Diseases)*, Vol 15, N° 3, August 1997, pp., 501-528, 529-545, 549-567, 569-576, 673-696.
20. Romano J, Rotta F., Potter P., Rosenfeld V., Santibañez R., Rocha B., Bradley W., *Muscle & Nerve (Relapses in the Guillain-Barré Syndrome after treatment with Intravenous Immune Globulin or Plasma Exchange)*, October 1998, pp., 1327-1329.
21. Pascuzzi R., Fleck J., *Neurologic Clinics (Acute Peripheral Neuropathy in Adults)*, Vol. 15, N°3, August 1997, pp., 529-544.
22. Ramos H., *Rev. Med. IMSS Méx.(Mononeuropatía Diabética de los Nervios III, IV y VI)* 1997, Vol. 35 (1), pp., 73-78.
23. Otero SE., *Enfoque Simplificado de la Neuropatía Diabética*, Nueva Editorial Interamericana, 1992, pp., 333.
24. *Complicaciones Crónicas de la Diabetes Mellitus (Neuropatía Diabética)*, México, Catálogo Farmacéutico Wyeth, S.A. de C.V. Clave 09-15-03.
25. Jadzinsky MN., *El Espectro Clínico de la Neuropatía Diabética*. Nueva Editorial Interamericana, 1992, pp., 295.
26. Berlit P., *Memorix (Spezial Neurologie)*, Weinheim Germany, 1991, pp., 2.
27. Prijozhán VM., *Lesión del Sistema Nervioso en la Diabetes Mellitus*, Editorial MIR, Segunda Edición Rusa traducida al Inglés, 1986, pp., 118.
28. Castro MG., *Neuropatía Diabética*, Editorial Interamericana-Mc Graw Hill, 1993, pp., 180.
29. Acarin TN, Alvarez SJ, Peres SJ., *Glosario de Neurología*, España, Catálogo de la Sociedad Española de Neurología, 1989, pp., 277.
30. Carvajal G., *Inhibición de la Glicosilación de Proteínas en la Diabetes Mellitus*, SEP-COSNET, México, 1985, pp , 9.
31. Dyck P., *Bram (Clinical and Neurophatological Criteria for the Diagnosis and Staging of Diabetic Polineuropaty)*,1986, Vol. 67, N°7, pp., 7.
32. Espi F., Carmena R., *Medicine (Neuropatía Diabética)*, 1986, Vol. 17, N° 5, pp., 5.
33. Jспан B, *American J. Medicine (effects of Sorbinil Therapy in Diabetic Patients with Painful Peripheral Neuropathy and Autonomic Neuropathy)*, 1985, Vol. 79, N° 5 A, pp., 24.

34. Johnson W., Patty J., *Peripheral Neuropathies (Practical Electromiography)*, Editorial William & Wilkins, 1980, pp., 173-176.
35. Kimura J., *Peripheral neuropathies, Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle, Principles and Practice*, Editorial F.A. Davis, 1984, pp., 25-29.
36. Noël P., *J. Neurology Neurosurgery Psychiatry (Sensory Nerve Conduction in the Upper limbs at Various Stages of Diabetic Neuropathy)*, 1993, Vol. 36, N° 1, pp., 786.
37. Sidenius P., *Diabetes (The Axonopathy of Diabetic Neuropathy)*, 1992, Vol. 31, pp., 356.
38. Velasco D., De la Cruz L., Chambert C., De Carvajal E., XXXVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, 1995, (Efecto protector de la Glisina sobre la Velocidad de Conducción Nerviosa del Nervio Siático de Ratas Diabéticas), pp., 35-39.
39. Quasthoff Stefan, *Muscle & Nerve (The Role of Axonal Ion Conductances in Diabetic Neuropathy: a Review)*, October 1998, pp., 1246-1254.
40. Adnan T., Chaudhry V., Cornblath D., *Muscle & Nerve (Electrophysiological Studies in the Guillain-Barré Syndrome)*, October 1998, pp., 1275-1279.
41. Bradley W, Shapshak P, Delgado S, Nagano I, *Muscle & Nerve (Morphometric Analysis of the Peripheral Neuropathy of AIDS)*, September 1998, pp., 1188-1194.
42. Wilson J., Stittsworth J., Kadir A., Fisher M., *Muscle & Nerve (Conduction Velocity Vs Amplitude Analysis: Evidence for Demyelination in Diabetic Neuropathy)*, September 1998, pp., 1228-1230.
43. Scelsa S., Herskovitz S., Reichler B., *Muscle & Nerve (Treatment of Mononeuropathy Multiplex in Hepatitis C Virus and Cryoglobulinemia)*, November 1998, pp., 1526-1528.
44. Asmahan F., Sameer A., Jassim M., Trontelj J., *Muscle & Nerve (Axonal and Demyelinating Neuropathy with Reversible Proximal Conduction Block, an Unusual Feature of Vitamin B 12 Deficiency)*, October 1998, pp., 1341-1343.
45. Campbell W., Vasconcelos O., Laine F., *Muscle & Nerve. (Focal atrophy of the Multifidus Muscle in Lumbosacral Radiculopathy)*, October 1998, pp., 1350-1353.
46. Mohamed A., Davies L, Pollard J., *Muscle & Nerve (Conduction Block in Vasculitic Neuropathy)*, August 1998, pp., 1084-1087.
47. Christophe Antoine., Francois Mosnier, Honnecrat J., *Muscle & Nerve (Paraneoplastic Demyelinating Neuropathy, Subacute Sensory Neuropathy, and anti-human-antibodies: Clinicopathological Study of an Autopsy Case)*, July 1998, pp., 850-856.

48. Fabrizi G., Simonati A., Morbin M., Cavallaro T., Muscle & Nerve (Clinical and pathological Correlations in Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Immunohistochemical study in twenty cases), July 1998, pp., 869-876.
49. Mizuno K., Nagamatsu M., Hattori N., Yamamoto M., Muscle & Nerve (Chronic Inflammatory Demyelinating Poliradiculoneuropathy), June 1998, pp., 805-808.
50. Barnett M., Pollard J., Davies L., Muscle & Nerve (Cyclosporin A in Resistant Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy), April 1998, pp., 454-459.
51. Cohen J., Jeffers B., Faldut D., Muscle & Nerve (Risks for Sensorimotor Peripheral Neuropathy and autonomic Neuropathy in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM), January 1998, pp., 72-79.
52. Lupski J., Hospital Practice (Charcot-Marie-Tooth Disease: A Gene-Dosage effect), May 15 1997, pp., 83-122.
53. Anagnos A., Ruff R., Kaminski H., Neurologic Clinics (Endocrine Neuromyopathies), August 1997, Vol. 15, N° 3, pp., 673-692.
54. Chalk C., Neurologic Clinics (Acquired Peripheral Neuropathy), August 1997, Vol. 15, N°3, pp., 501-524.
55. Campbell W., Neurologic Clinics (Diagnosis and Management of Common Compression and Entrapment Neuropathies), August 1997, Vol. 15. N°3, pp.,549-565.
56. ATLANTIS S.A. de C.V., "Tramadol (Trexol)" IPP (Información para prescribir), México D.F. 2000.
57. Loebel S., Spratto G., Heckheimer E., Manual de Farmacología, Editorial Limusa, Primera Edición, 1986, México, pp. 374-379, 417-421, 742-826.
58. Goodman, Gilman; Las bases farmacológicas de la Terapéutica, Editorial Mc. Graw Hill-Interamericana, Décima Edición en Español, México 2000, Vol. I-II, pp 469-475, 1564-1578.
59. Day, A.R., Luján M., Dewey W.; Structure Activity Relationships of Enkephalins in the stimulated guinea-pig ilium; Comm. Chem Pathol. Pharmacol, Vol. 14: pp. 597-604 1976.
60. Luján M., Rodríguez R., Mecanismo de acción de los opioides. Psiquiatría (Mex.) 1986; Vol 2: pp. 137-141.
61. Metzger, T.G., Ferguson D.M., "On the role of extracellular loops of opiate receptors in conferring ligand selectivity.
62. Ayesta, F.J.; Tolerance and physical dependence: Physiological manifestations of cronic exposure to opioid. Neurobiology of opioids. Springer-Verlag. Berlin 1991, pp. 387-405.