

# Neuroprotección en neuropatías periféricas

Dr Gerardo Gutiérrez Gutiérrez

# Definición de neuroprotección

## neuro-

Del gr. νευρο-  
*neuro-*.

1. **elem. compos.** Significa 'nervio' o 'sistema nervioso'. *Neurotomía, neurobiología.*

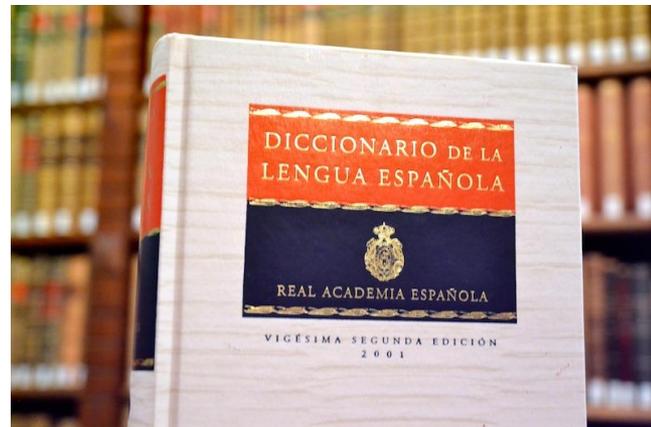
## proteger

Conjugar

Del lat. *protēgere*.

1. **tr.** Resguardar a una persona, animal o cosa de un perjuicio o peligro, poniéndole algo encima, rodeándolo, **etc.** **U. t. c. prnl.**
2. **tr.** Amparar, favorecer, defender a alguien o algo.

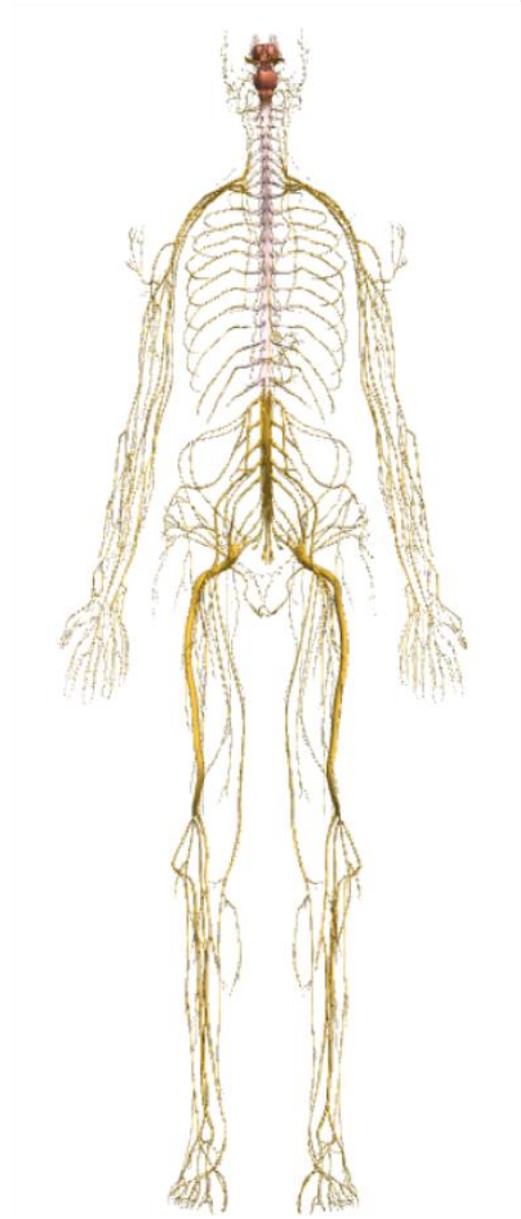
*Real Academia Española © Todos los derechos reservados*



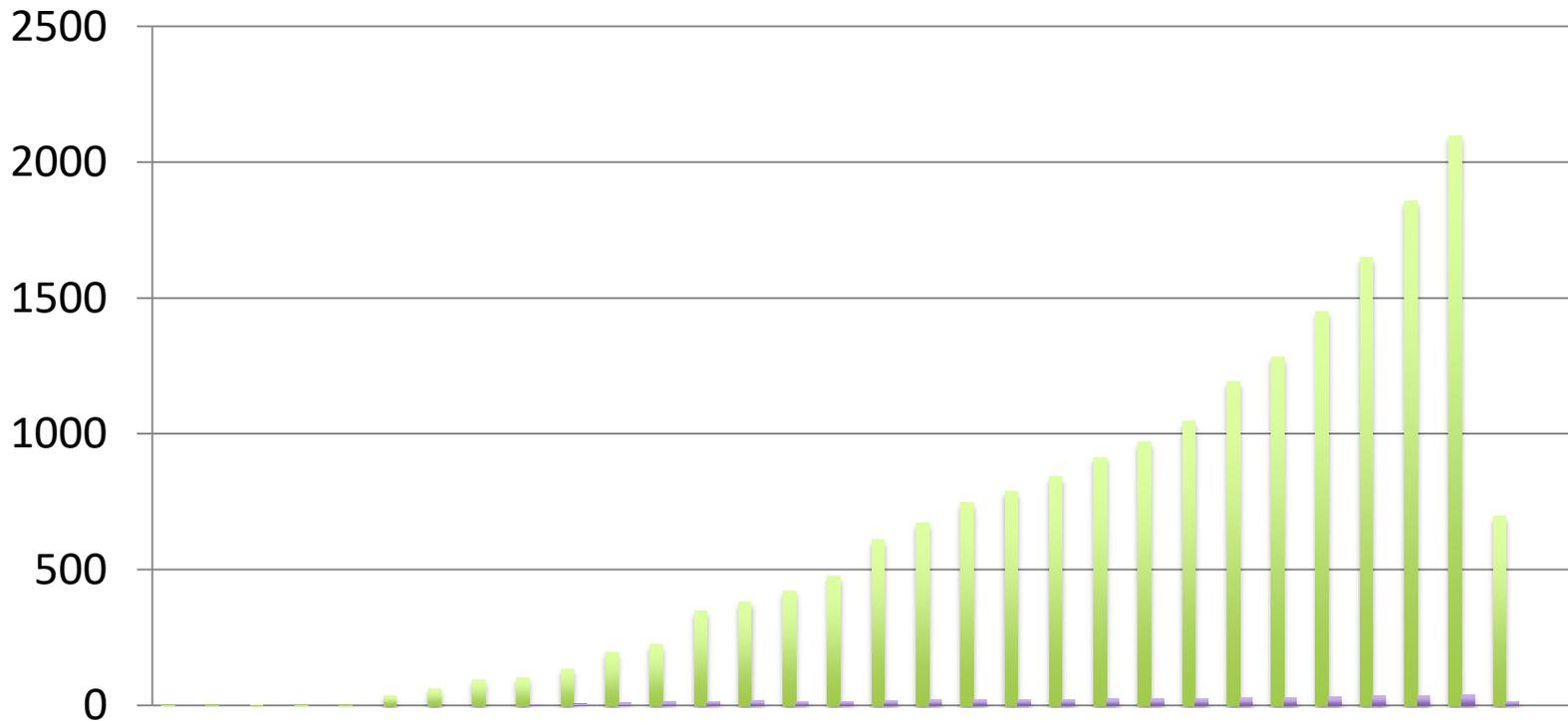
# Concepto

Cualquier tipo de intervención dirigida a preservar la función y estructura del sistema nervioso especialmente en respuesta a trastornos lesivos

- Sistema nervioso central
- Sistema nervioso periférico



# Publicaciones en pubmed



Sólo 1 de cada 50 publicaciones es sobre el SNP

# No es

- Prevención
- Tratamiento de un trastorno del SNP
- Neurorrehabilitación: medidas posteriores

Neuroprevención

Neuroprotección

Neurotratamiento

# Etiopatogenia de las neuropatías periféricas

- Agudas

- Traumáticas
- Isquémicas (vasculitis...)
- Inflamatorias-disinmunes (SGB)
- Infecciosas (herpes, VVZ, borrelia...)
- Metabólicas (diabetes...)
- Hereditarias (NHPP)
- Tóxicas (PNP por QT)

- Crónicas

- Traumáticas o por atrapamiento
- Isquémicas/Metabólicas (diabetes)
- Infecciosas (lepra, VIH)
- Metabólicas (diabetes...)
- Hereditarias (CMT)
- Inflamatorias/Disinmunes (CIDP, NMM)

# Neuroprotección

- Agudas traumáticas
  - Todos los derivados de la seguridad activa y pasiva de los automóviles



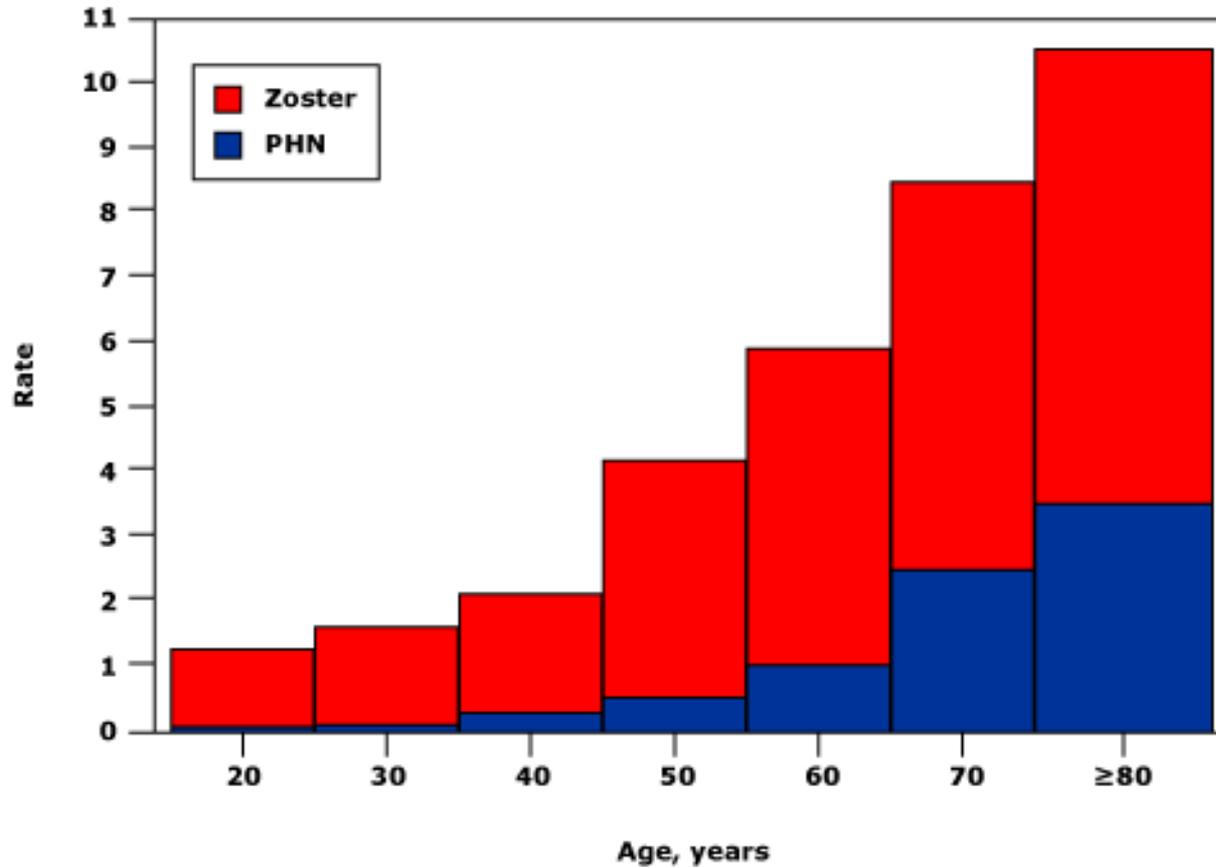




# Infecciosas

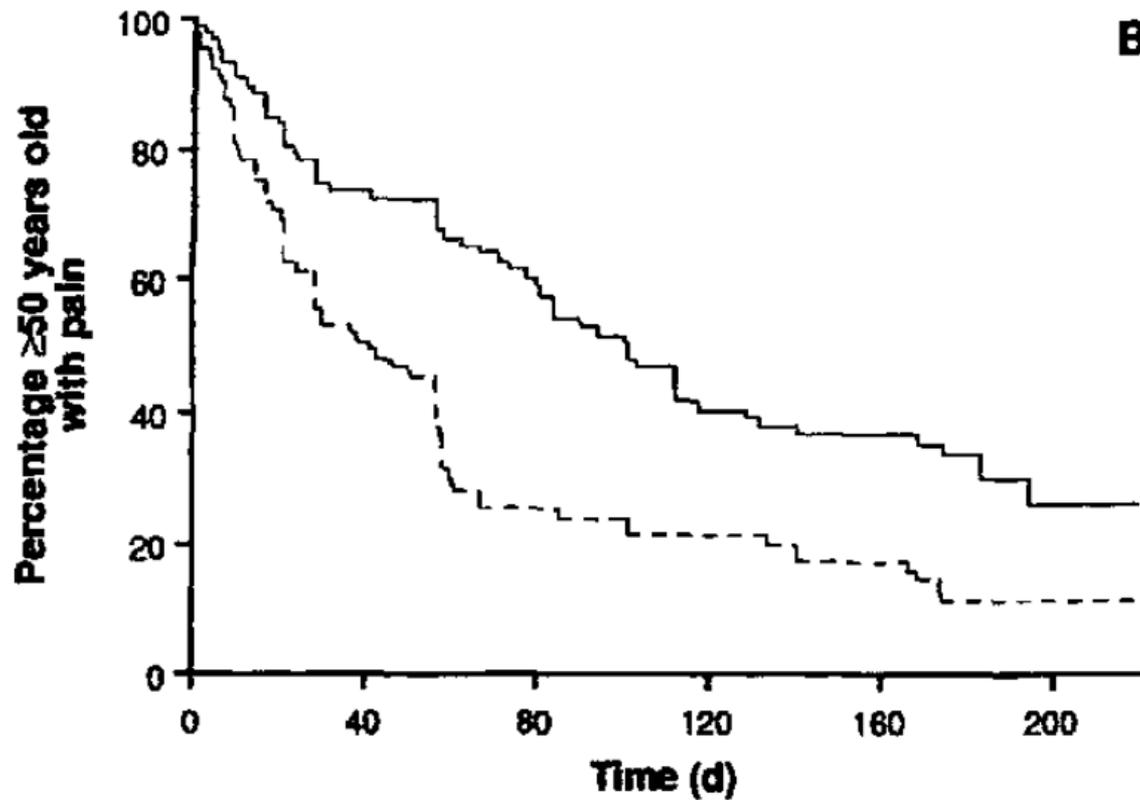


# Incidencia de VVZ y Neuralgia postherpética

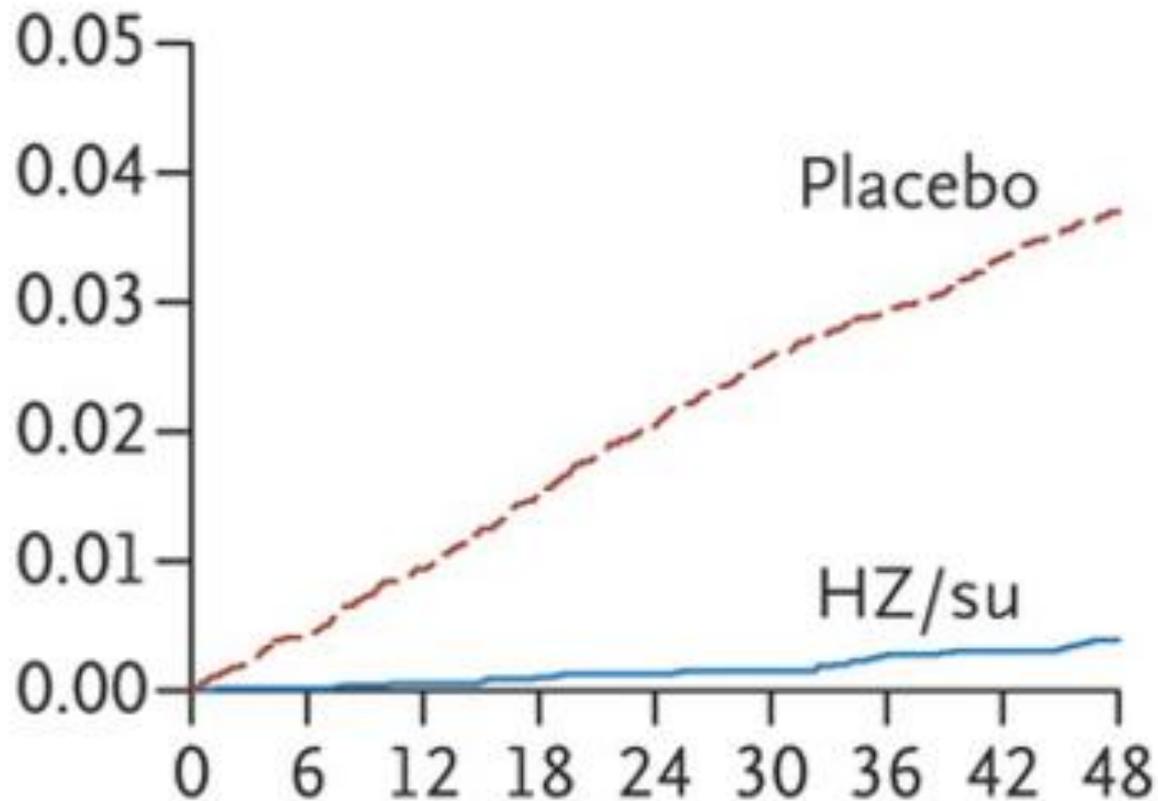


Harpaz. MMWR Recomm Rep 2008

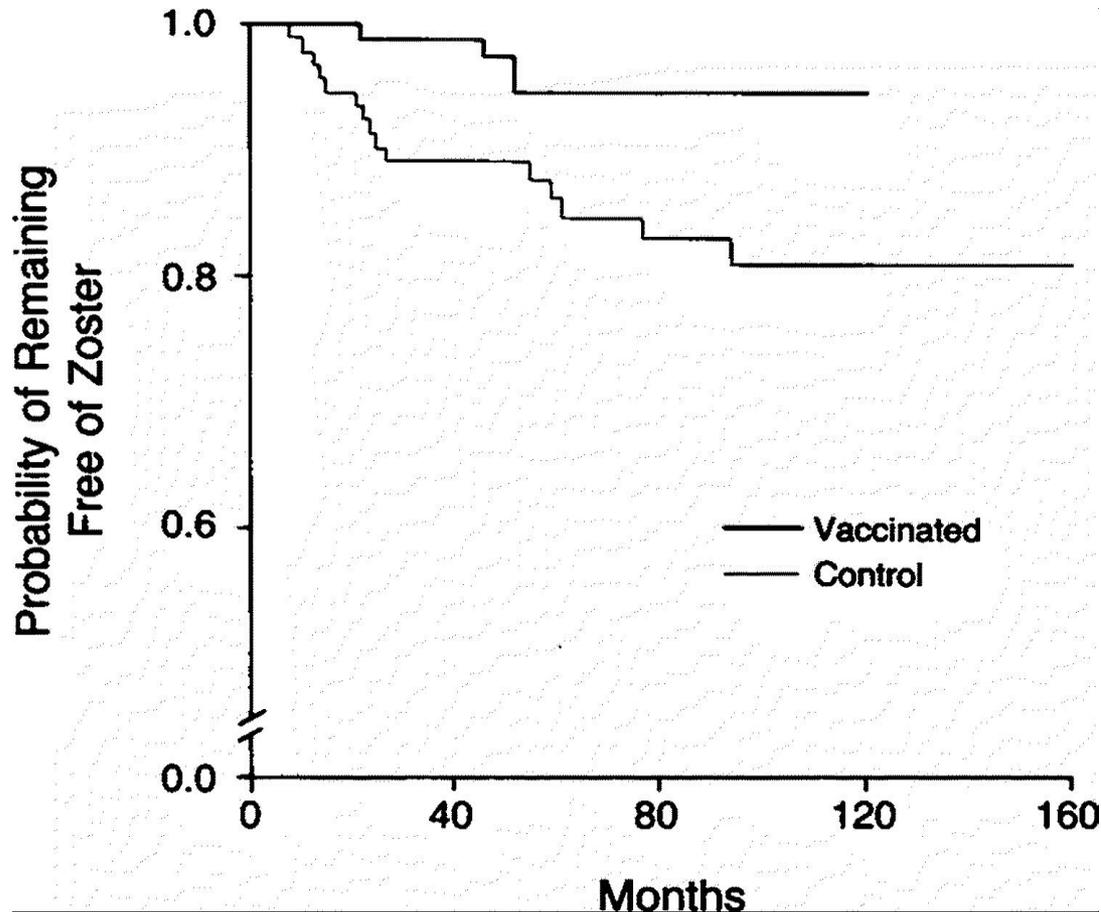
# Disminución de la neuralgia postherpética: tratamiento



# Disminución de la neuralgia postherpética: vacunación



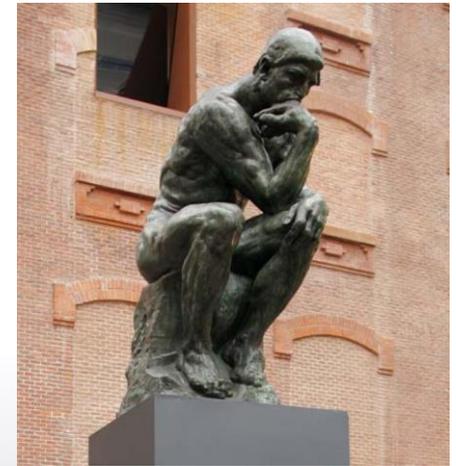
# Disminución de la neuralgia postherpética: vacunación



Hardy I et al. N Engl J Med 1991

# Neuropatías traumáticas crónicas

- La más frecuente es el  
STC
- Neuropatía cubital
- Neuropatías tibial







# **AVOIDING HIV/AIDS IS AS EASY AS...**

**A -ABSTINENCE**

**B -BE FAITHFUL**

**C -CONDOMIZE**



**A MESSAGE FROM THE BVI NURSES ASSOCIATION**

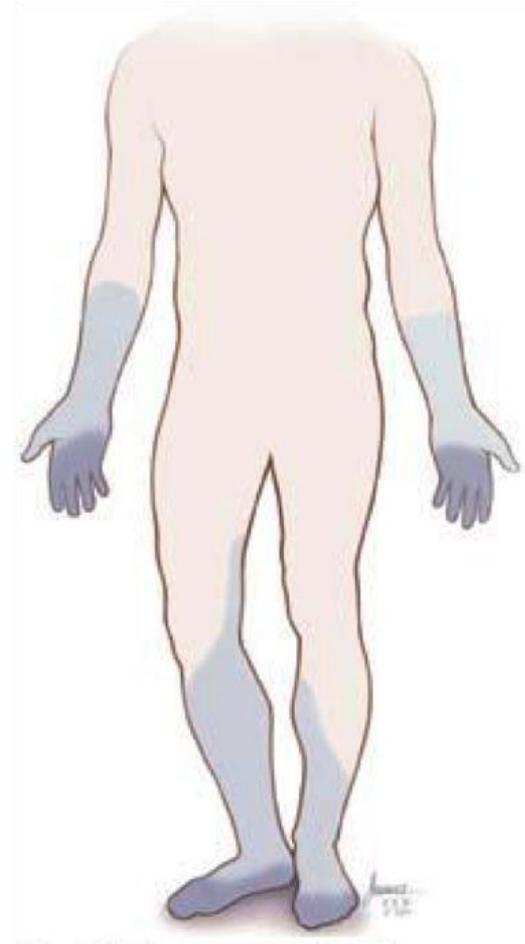


# Neuropatía por lepra



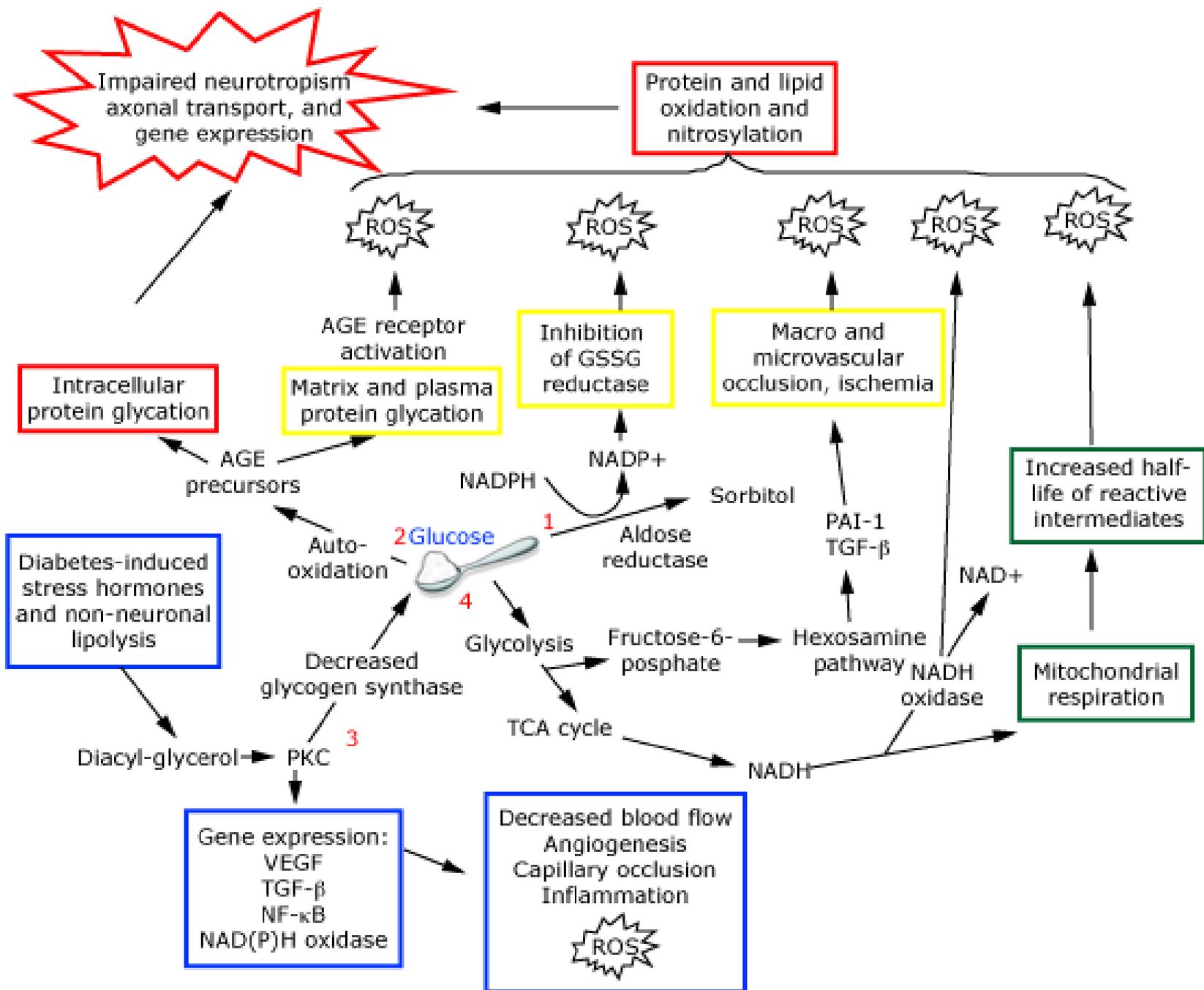


# Neuropatía diabética



# Factores de riesgo

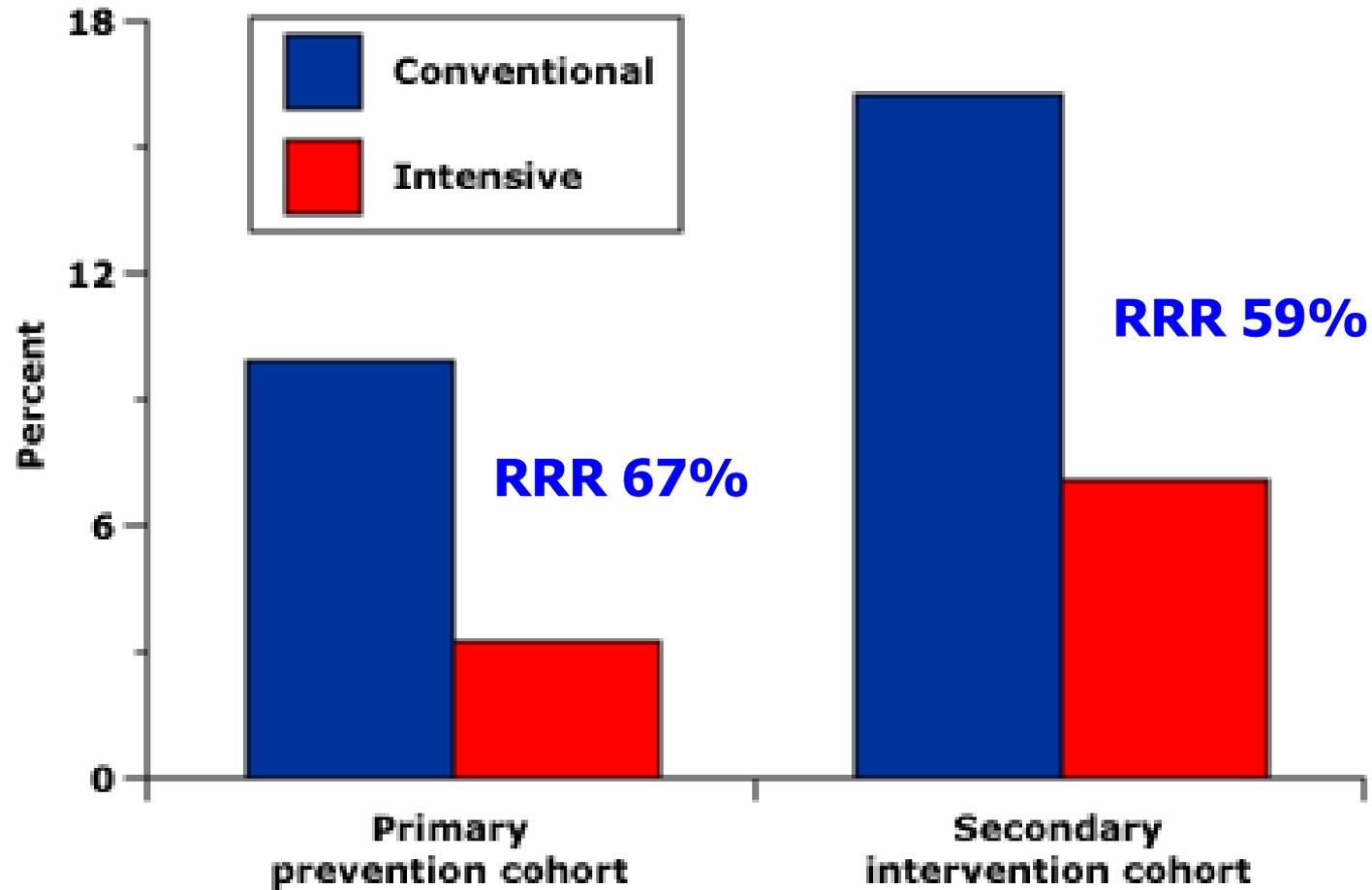
- Duración y gravedad de la hiperglucemia (DCCT)
- Factores de riesgo vascular
  - TG
  - IMC
  - Tabaquismo
  - HTA
  - Pacientes con enfermedad cardiovascular



# Neuroprotección

- **Tratamiento de la hiperglucemia (DCCT)**
- Tratamiento de los factores de riesgo vascular
- Tratamiento patogénico

# DCCT

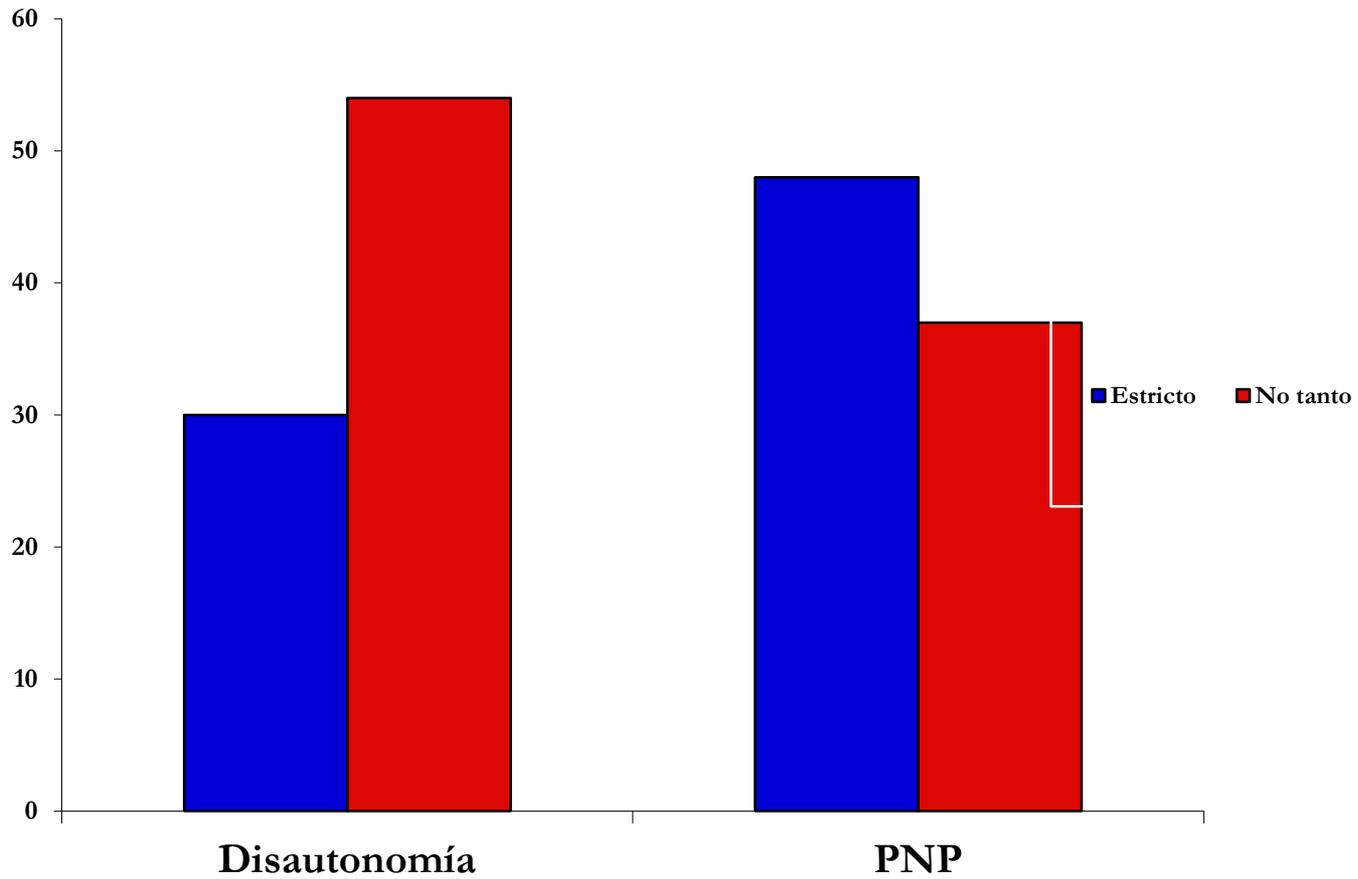


*The Diabetes Control and Complications Research Group, NEJM 1993; 329:977*

# Prevención

- Tratamiento de la hiperglucemia (DCCT)
- **Tratamiento de los factores de riesgo vascular**
- Tratamiento patogénico

# Estudio Steno type 2



Gaede P et al.  
NEJM 2003 30;348(5):383-93.

# Prevención

- Tratamiento de la hiperglucemia (DCCT)
- Tratamiento de los factores de riesgo vascular
- **Tratamiento patogénico**

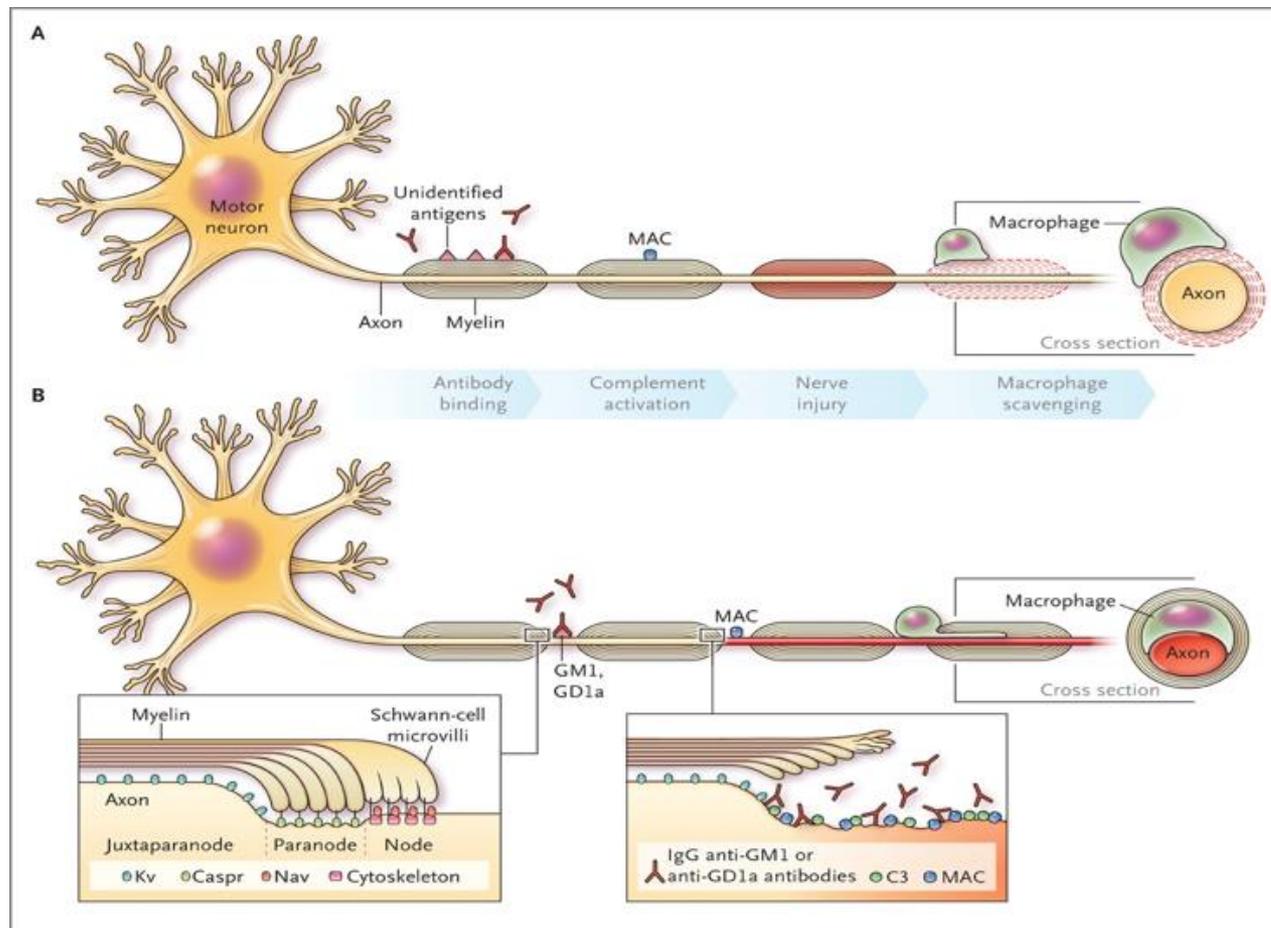
# Tratamientos patogénicos: ¿neuroprotección?

- PFGA: receptores solubles
- Inhibidores de la aldosa reductasa:
  - Epalrestat
  - QR-333
- Inhibidores de la PKCb:
  - Ruboxistaurina
- Factores de crecimiento nervioso:
  - rhNGF, rhBDNF
  - Péptido C



# Síndrome de Guillain-Barré, CIDP

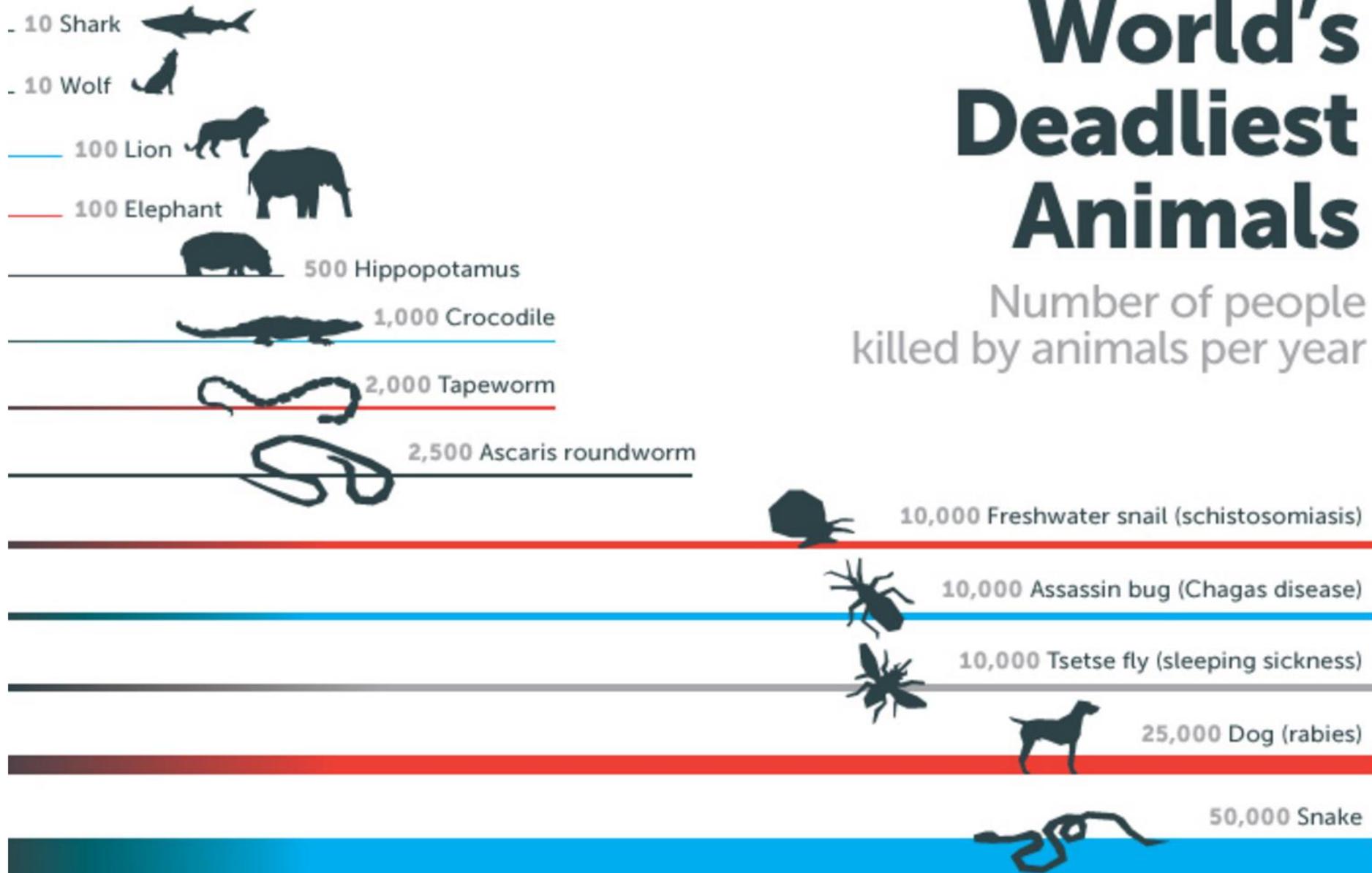
- Tratamiento inmunomodulador, cuanto antes





# World's Deadliest Animals

Number of people killed by animals per year





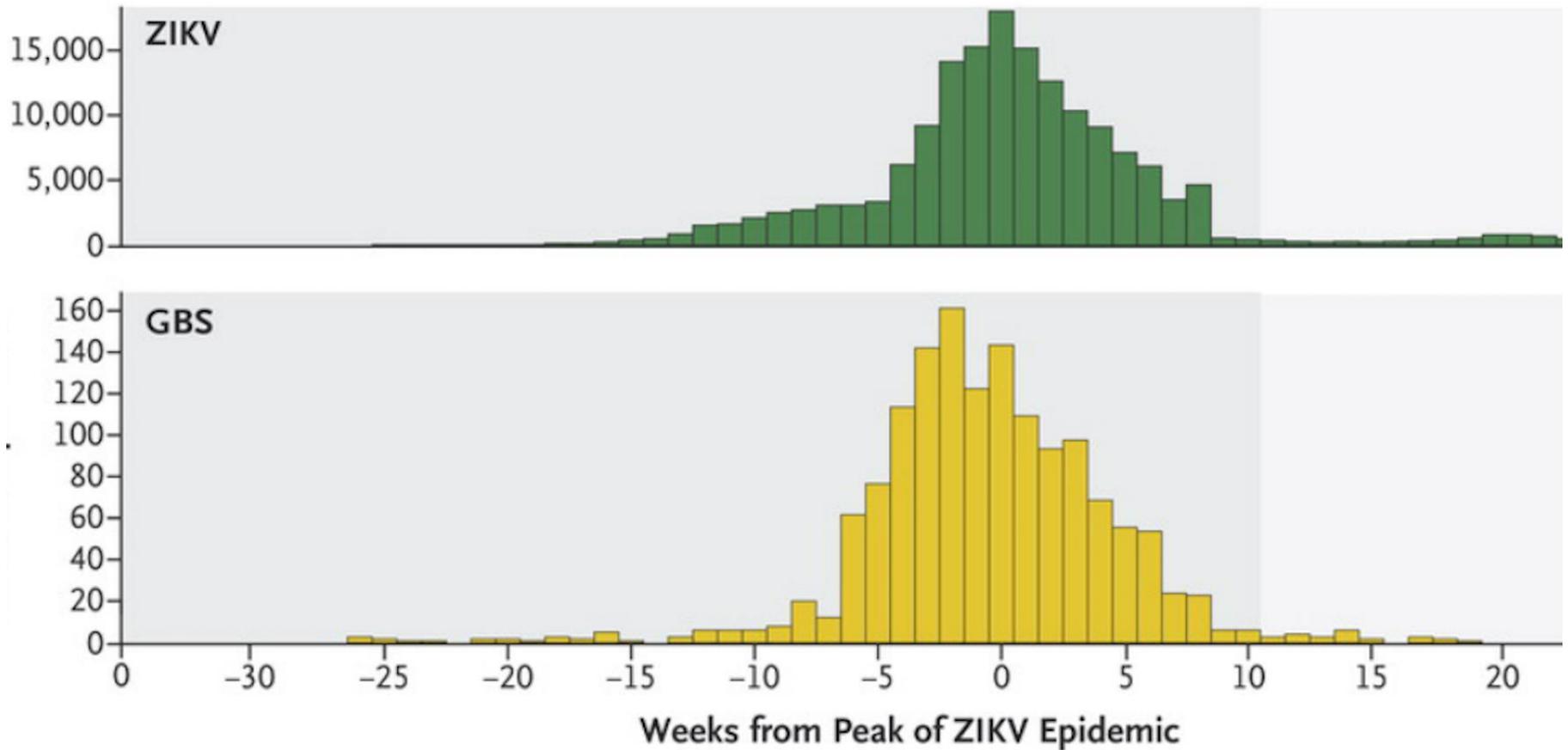
**475,000**  
**Human**



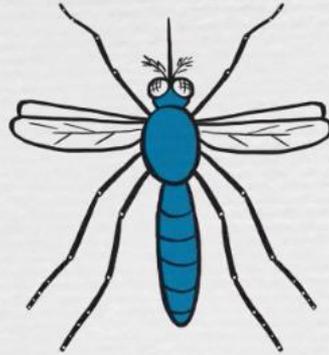
**725,000**  
**Mosquito**

**SOURCES:** WHO; crocodile-attack.info; Kasturiratne et al. ([doi.org/10.1371/journal.pmed.0050218](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050218)); FAO ([webcitation.org/6OgpS8SVO](https://webcitation.org/6OgpS8SVO)); Linnell et al. ([webcitation.org/6ORL7DBUO](https://webcitation.org/6ORL7DBUO)); Packer et al. ([doi.org/10.1038/2F436927a](https://doi.org/10.1038/2F436927a)); Alessandro De Maddalena. All calculations have wide error margins.

# Incidencia de Zika y GBS en Iberoamérica



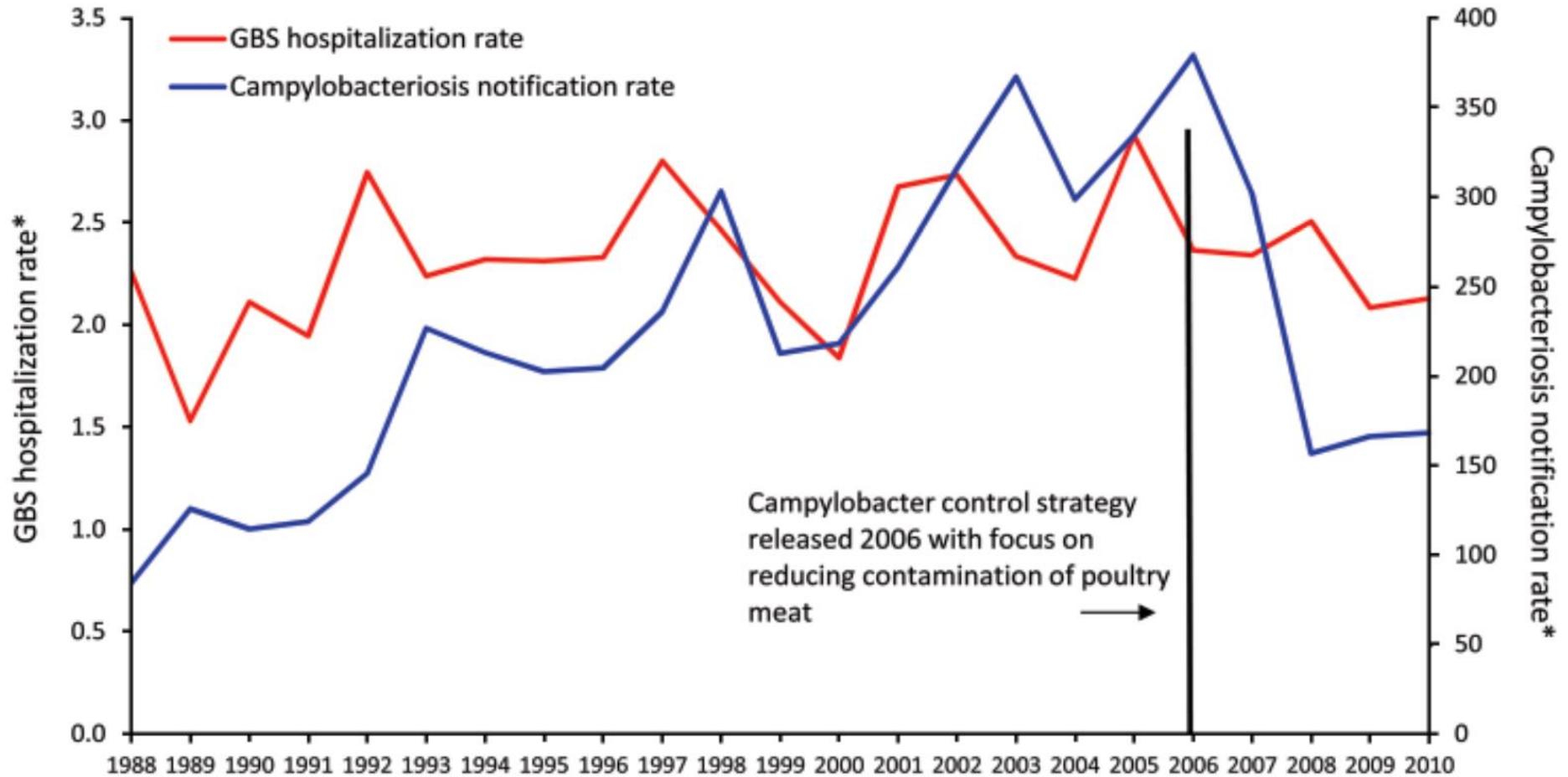
FRIENDLY™ SELF-LIMITING  
MALE MOSQUITOES



+



# *Campylobacter jejuni*



# Neuroprotección en NIQ

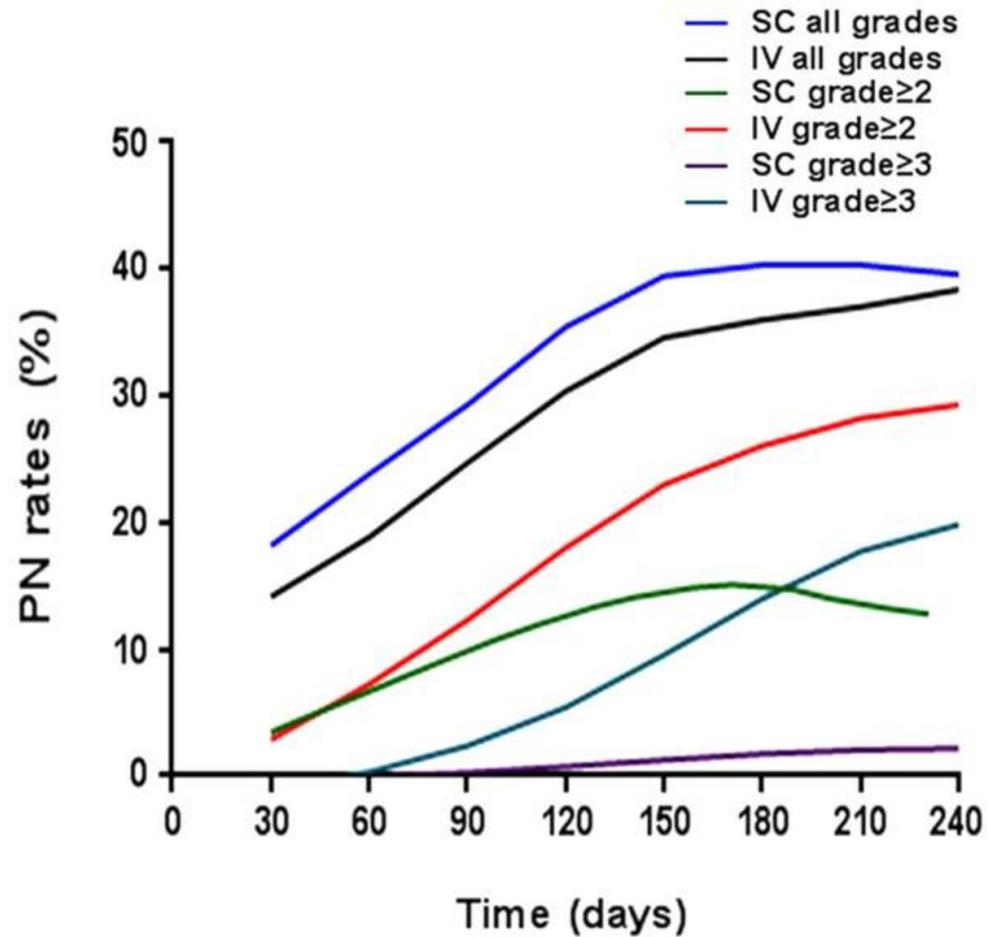
- Estrategias de modificación de esquema de QT
- Fármacos neuroprotectores
- Otras medidas



# Neuroprotección

- Estrategias de modificación de administración
  - Reducir dosis
  - Ciclos más cortos
  - *Stop and go*
  - Cambios en la forma de administración

# Bortezomib iv vs sc



# Neuroprotección en bortezomib

*Journal of the Peripheral Nervous System 15:17–25 (2010)*

## RESEARCH REPORT

### Neurological monitoring reduces the incidence of bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients

Roser Velasco<sup>1,2</sup>, Josep Petit<sup>3</sup>, Victoria Clapés<sup>3</sup>, Enric Verdú<sup>2</sup>, Xavier Navarro<sup>2</sup>, and Jordi Bruna<sup>1,2</sup>

- Seguimiento neurológico
- 55.9% vs 29.2%

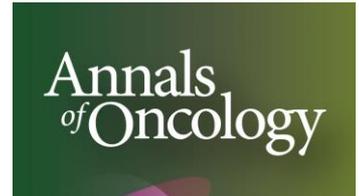


# Neuroprotección en oxaliplatino

- Venlafaxina

**Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial**

J. P. Durand<sup>1\*</sup>, G. Deplanque<sup>2</sup>, V. Montheil<sup>1</sup>, J. M. Gornet<sup>3</sup>, F. Scotte<sup>4</sup>, O. Mir<sup>1</sup>, A. Cessot<sup>1</sup>, R. Coriat<sup>1</sup>, E. Raymond<sup>5</sup>, E. Mitry<sup>6</sup>, P. Herait<sup>1</sup>, Y. Yataghene<sup>7</sup> & F. Goldwasser<sup>1</sup>

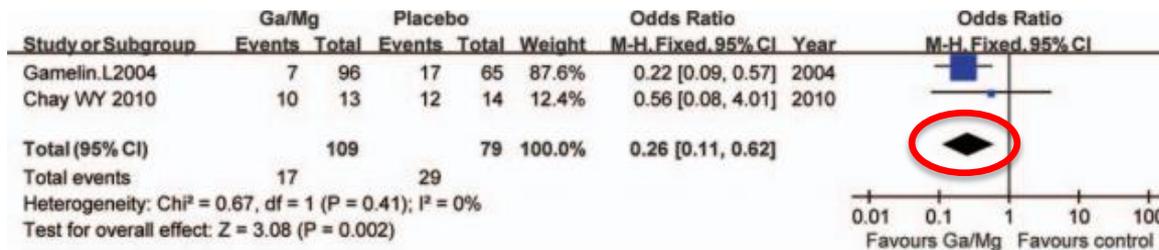
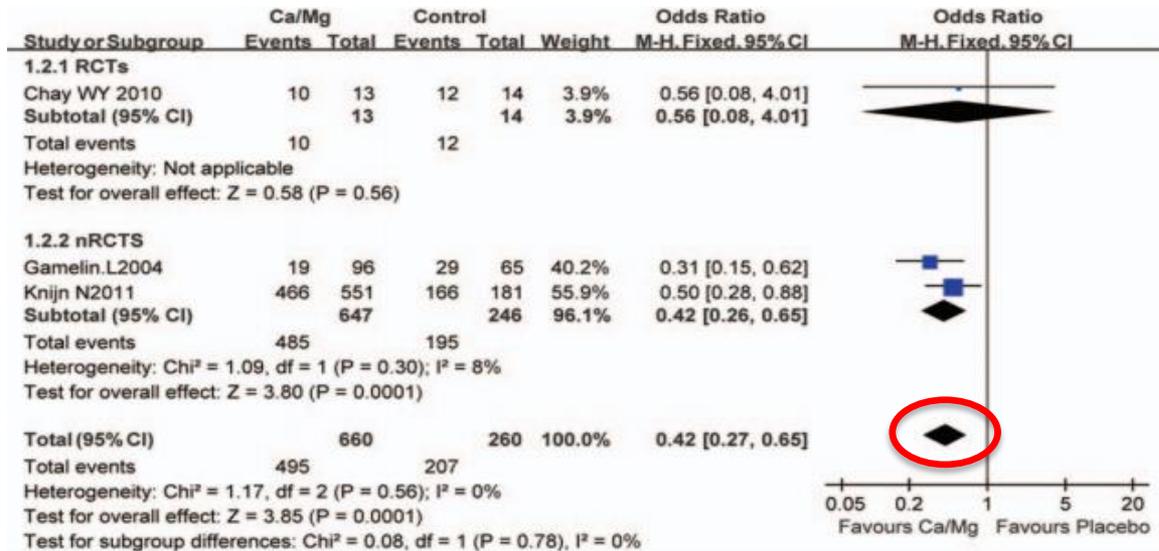


- Infusiones de Ca y Mg

**Ca/Mg infusions for the prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with colorectal cancer: a meta-analysis**

F. Wen<sup>1</sup>, Y. Zhou<sup>1</sup>, W. Wang<sup>1</sup>, Q. C. Hu<sup>1</sup>, Y. T. Liu<sup>2</sup>, P. F. Zhang<sup>1</sup>, Z. D. Du<sup>1</sup>, J. Dai<sup>3</sup> & Q. Li<sup>1\*</sup>

# Infusiones de Ca y Mg

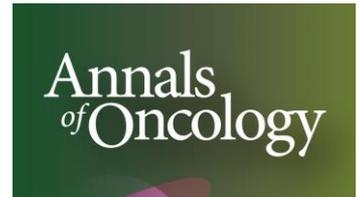


# Neuroprotección en oxaliplatino

- Venlafaxina

**Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial**

J. P. Durand<sup>1\*</sup>, G. Deplanque<sup>2</sup>, V. Montheil<sup>1</sup>, J. M. Gornet<sup>3</sup>, F. Scotte<sup>4</sup>, O. Mir<sup>1</sup>, A. Cessot<sup>1</sup>, R. Coriat<sup>1</sup>, E. Raymond<sup>5</sup>, E. Mitry<sup>6</sup>, P. Herait<sup>1</sup>, Y. Yataghene<sup>7</sup> & F. Goldwasser<sup>1</sup>



- Infusiones de Ca y Mg

**Ca/Mg infusions for the prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with colorectal cancer: a meta-analysis**

F. Wen<sup>1</sup>, Y. Zhou<sup>1</sup>, W. Wang<sup>1</sup>, Q. C. Hu<sup>1</sup>, Y. T. Liu<sup>2</sup>, P. F. Zhang<sup>1</sup>, Z. D. Du<sup>1</sup>, J. Dai<sup>3</sup> & Q. Li<sup>1\*</sup>

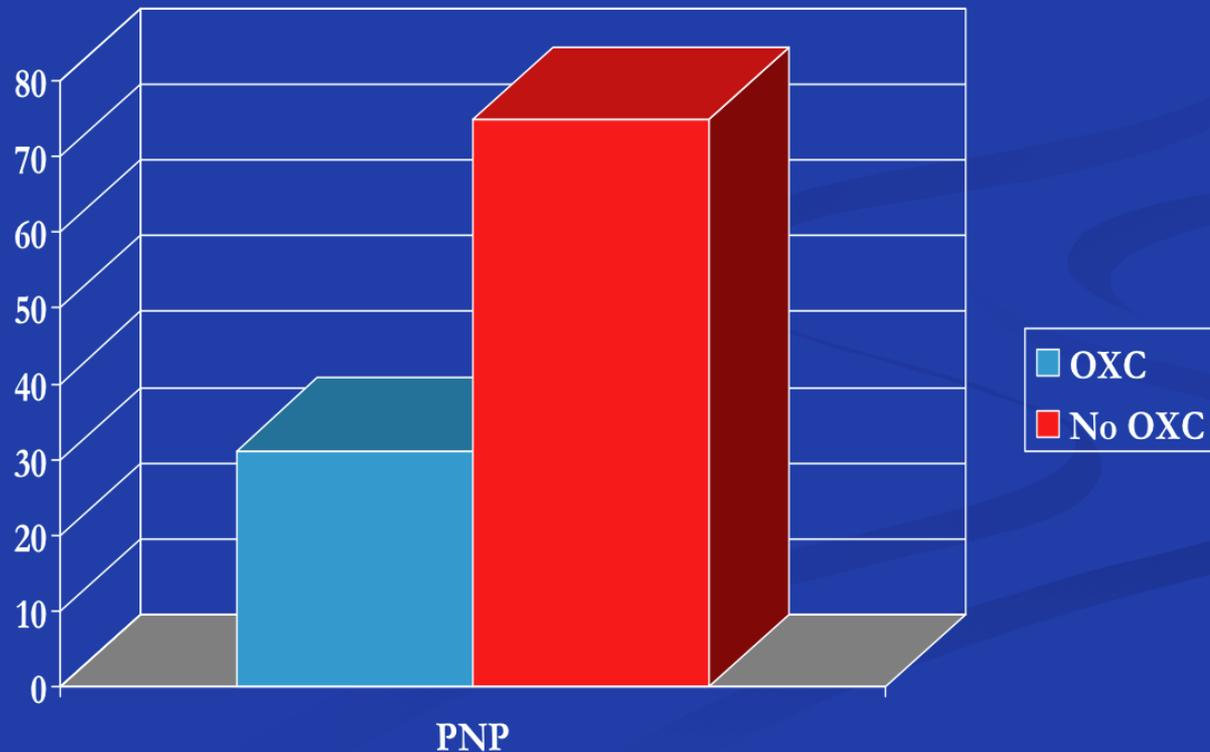


## Efficacy of oxcarbazepine for prophylaxis against cumulative oxaliplatin-induced neuropathy

**Abstract**—We conducted a randomized, open-label, controlled trial to assess the efficacy of oxcarbazepine for prophylaxis against oxaliplatin-induced peripheral neuropathy (OxIN). Thirty-two patients with colon cancer received 12 courses of the FOLFOX-4 regimen and were randomly assigned to receive oxcarbazepine (600 mg BID) or chemotherapy without oxcarbazepine. The incidence of OxIN was strikingly decreased in patients receiving oxcarbazepine (31.2% vs 75%). Oxcarbazepine may prevent OxIN symptoms. Further larger placebo-controlled trials are warranted to confirm our results.

NEUROLOGY 2006;67:2253–2255

A.A. Argyriou, MD; E. Chroni, MD, PhD; P. Polychronopoulos, MD; G. Iconomou, PhD; A. Koutras, MD, PhD; T. Makatsoris, MD; M.K. Gerolymos, MD; P. Gourzis, MD; K. Assimakopoulos, MD; and H.P. Kalofonos, MD, PhD



# Fármacos neuroprotectores

- L-carnitina
- Glutamina
- Ác alfalipoico
- Carbamazepina/oxcarbazepina
- Glutación

NO HAY NINGUNO QUE HAYA DEMOSTRADO EFICACIA EN ENSAYOS PROSPECTIVOS

- Org2766
- Factor crecimiento neurotrófico
- Mangafodipir
- Goshajinkigan
- .....

# Predicción

- Factores de riesgo
- Farmacogenómica-toxicogenómica



# Factores de riesgo

- Edad
- Diabetes, hipotiroidismo, alcohol
- Estado de malnutrición
- PNP previas

# Toxicogenómica

- Estudio de variaciones polimórficas de genes
  - Farmacocinética
  - Farmacodinámica
- Perfiles genéticos

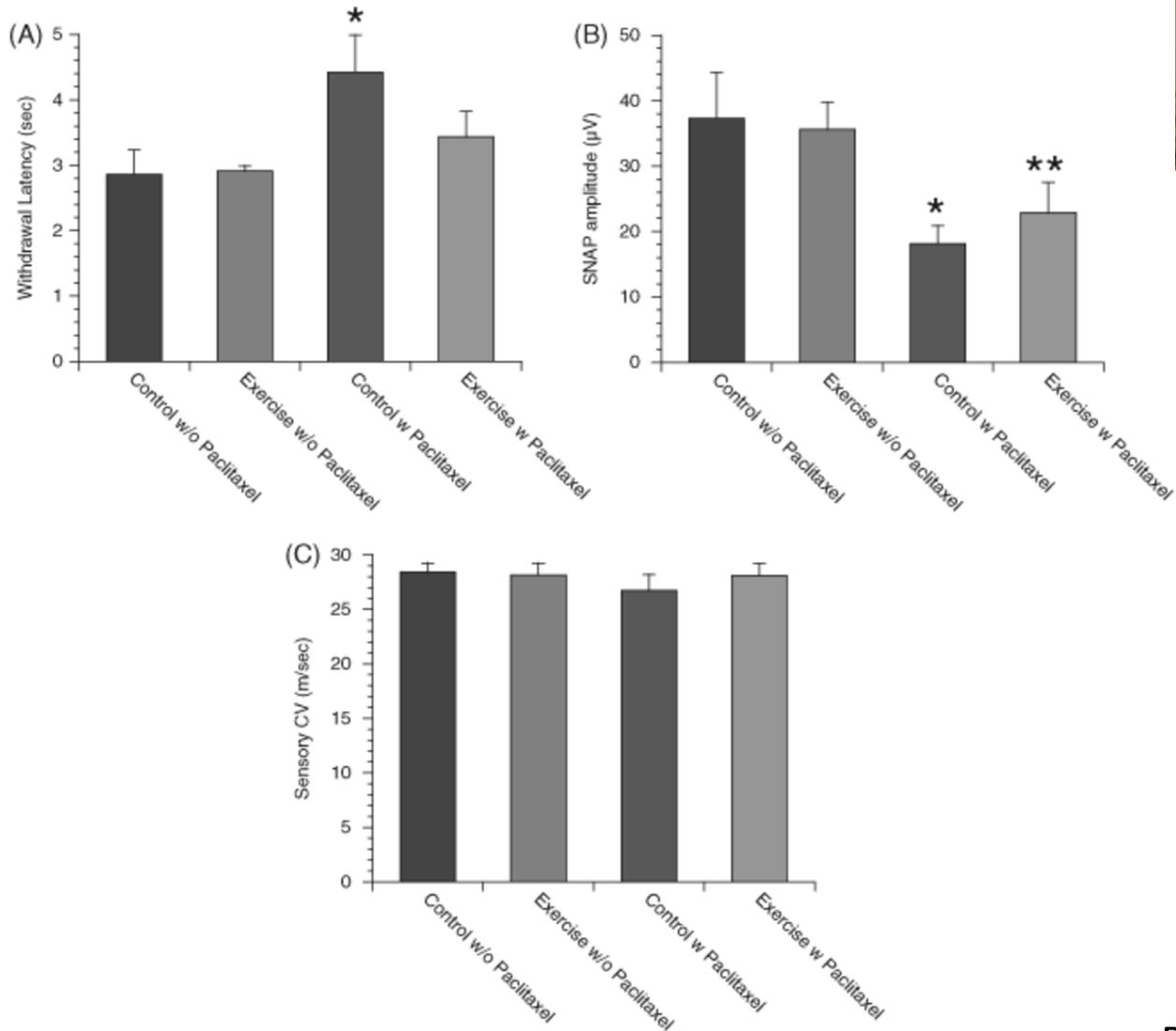


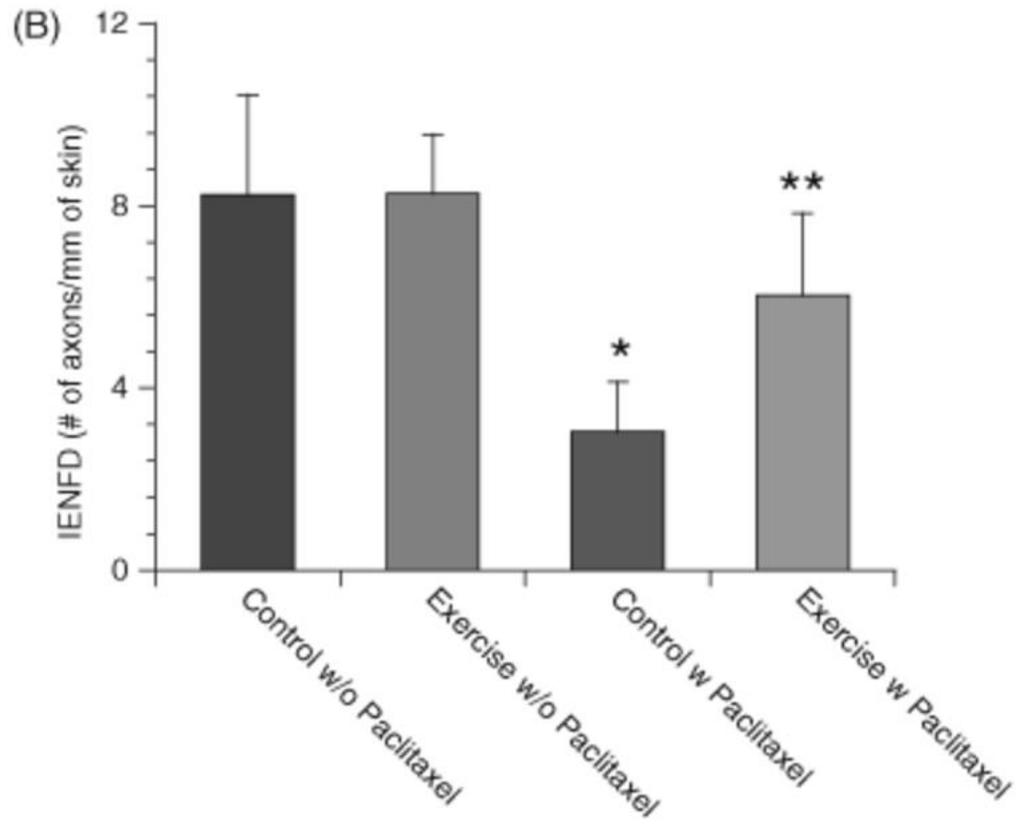
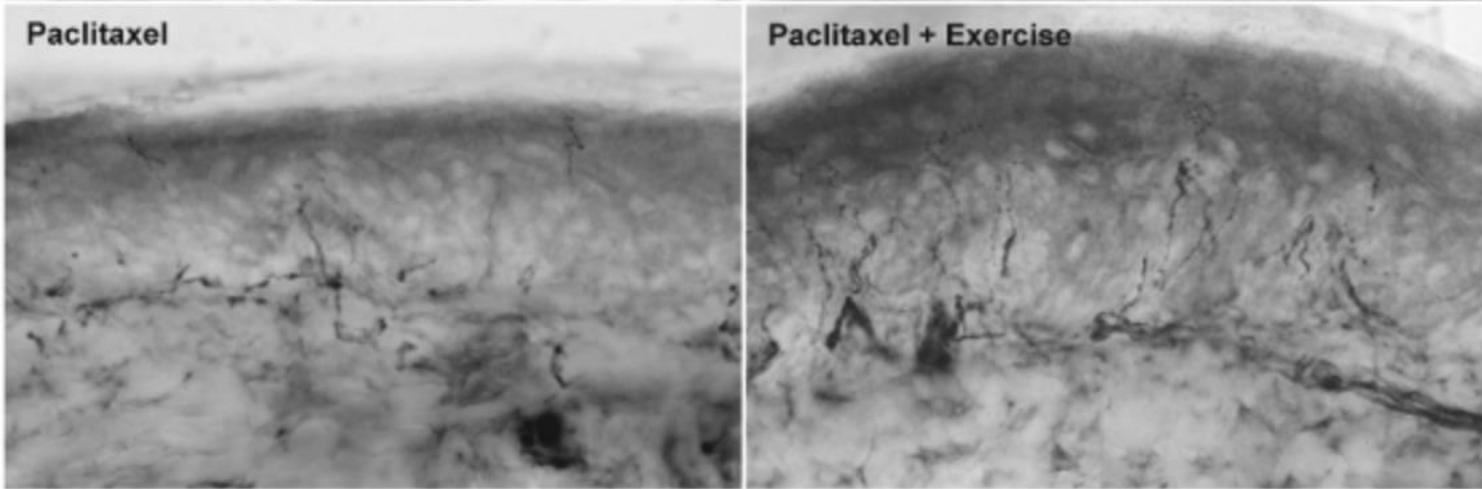
# Ejercicio como neuroprotector

- En la diabetes
- ¿y en la neuropatía por quimioterapia?



# Ejercicio y NIQ





# Ejercicio y NIQ en humanos

- Ejercicio físico a 314 pacientes
- Tratados con diferentes QT
- Reducción en escala semicuantitativa
- $P < 0.05$
- Sin efectos secundarios

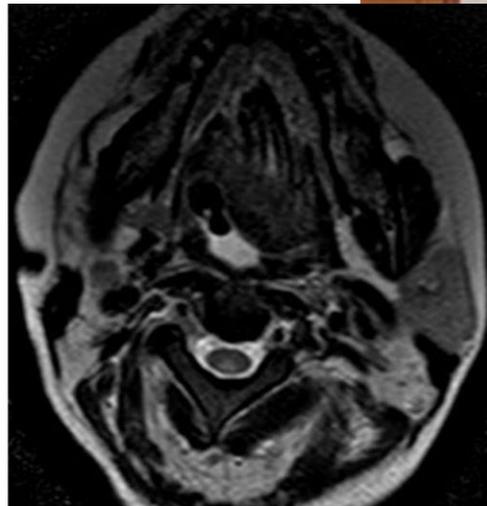


American Society of Clinical Oncology

J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 10000)

# Neuroprotección en malnutrición

- Déficits vitamínicos
  - B1
  - B12
  - Cobre



# Neuropatías hereditarias

- ¿Pueden prevenirse?
- Consejo genético
- Reproducción asistida



# Enfermedad de Fabry

Articles

CME

## Enzyme replacement therapy improves function of C-, A $\delta$ -, and A $\beta$ -nerve fibers in Fabry neuropathy

M.J. Hilz, MD, PhD; M. Brys, MD; H. Marthol, MD; B. Stemper, MD; and M. Dütsch, MD

---

**Abstract—Background:** Peripheral neuropathy in Fabry disease predominantly involves small nerve fibers. Recently, enzyme replacement therapy (ERT) with recombinant human  $\alpha$ -galactosidase A has become available. **Objective:** To evaluate whether ERT improves Fabry neuropathy. **Methods:** In 22 Fabry patients (age  $27.9 \pm 8.0$  years) undergoing ERT with recombinant human  $\alpha$ -galactosidase A (agalsidase beta) for 18 (n = 11) or 23 (n = 11) months and in 25 control subjects (age  $29.0 \pm 10.4$  years), the authors performed quantitative sensory testing using the 4, 2, and 1 stepping algorithm (CASE IV™). Detection thresholds of vibration (VDT) on the first toe were assessed; cold detection thresholds (CDT), heat-pain onset (HP 0.5), and intermediate heat-pain (HP 5.0) assessments were made on the dorsum of the feet. Patient values above mean + 2.5 SD of control values were considered abnormal. **Results:** Before ERT, VDT, CDT, HP 0.5, and HP 5.0 were higher in patients than control subjects ( $p < 0.05$ ). Following ERT, patients developed lower thresholds

function of C-, A $\delta$ -, and A $\beta$ -nerve fibers and intradermal vibration receptors in Fabry neuropathy. Lack of recovery in some patients with abnormal cold or heat-pain perception suggests the need for early ERT, prior to irreversible nerve fiber loss.

loss.

# Neuropatías hereditarias

- CMT1A: PXT3003 en ensayo
- Evitar la exposición a fármacos neurotóxicos
  - Agentes de quimioterapia
  - Metronidazol
  - Otro tipo de circunstancia neuropática
- NHPP
  - Evitar movimientos repetidos
  - Precaución en cirugías



# Conclusiones

- La prevención es la mejor protección
- Un buen tratamiento es la segunda mejor protección
- Un diagnóstico precoz permite un tratamiento precoz

**Gracias por su atención**

