

11227
29.13



Universidad Nacional Autónoma
de México

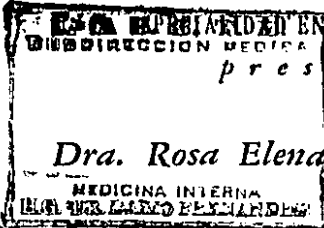
11227

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital General Dr. Dario Fernández Fierro
I. S. S. S. T. E.

Tratamiento de la Neuropatía Diabética Periférica
con Antidepresivos Tricíclicos del tipo de la Imipramina

T E S I S

Que para obtener el título de


ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
 DIRECCION MEDICA
 presenta
Dra. Rosa Elena Delgado Jaimes
 MEDICINA INTERNA
 HOSPITAL GENERAL DR. DARIO FERNANDEZ

Asesor de tesis: Dr. José Miguel Naquid Narvdez
Prof. del curso: Dr. J. Agustín Hernández Viruel

Dr. Agustín Hernández Viruel
 I. S. S. S. T. E.
 DIRECCION MEDICA 1989
 HOSPITAL GENERAL
 DR. DARIO FERNANDEZ
 FIRMA DE AUTENTICIDAD



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.



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.

I N D I C E

Título	1
Dedicatorias	2
Indice	3
Resumen	5
Introducción	8
Hipotesis	35
Pacientes y Métodos	38
Resultados	41
Gráfica No. 1 Distribución por sexo de pacientes con neuropatía diabética periférica	44
Cuadro No. 1 Datos clínicos de pacientes	45
Cuadro No. 2 Tiempo de evolución de la neuropatía -- diabética periférica	46
Cuadro No. 3 Distribución de síntomas neuropáticos -- más frecuentes	47
Gráfica No. 2 Alteraciones de la frecuencia cardíaca en posición supina pre y post tratamiento	48
Cuadro No. 4 Resultados de exámenes complementarios pretratamiento	49
Gráfica No. 3 Valores séricos de glucosa pre y post-tratamiento	50
Gráfica No. 4 Resultados de la valoración global de	

síntomas neuropáticos durante el periodo de tratamiento	51
Gráfica No. 5 Resultados de la autoevaluación de -- síntomas neuropáticos durante el periodo de tratamiento	52
Cuadro No. 5 Efectos colaterales más frecuentes durante el periodo de tratamiento	53
Discusión	54
Conclusiones	58
Bibliografía	60

RESUMEN

Se estudiaron 60 pacientes: 28 hombres (47%) y 32 mujeres --- (63%) referidos al servicio de Endocrinología del Hospital General " Dr. Darío Fernández Fierro " I.S.S.S.T.E. portadores de Diabetes - Mellitus Insulino y no Insulinodependiente.

En 15 (25%) se estableció diagnóstico clínico de Neuropatía - Diabética Periférica (valoración clínica y pruebas de función autonómica cardiovascular parasimpática).

Se trató de 9 hombres (60%) y 6 mujeres (40%) proporción -- 3 : 2 con edades comprendidas entre 30 - 65 años y promedio de edad de 52 años.

En este grupo se decidió estudiar el efecto terapéutico de los antidepressivos tricíclicos del tipo de la imipramina en la Neuropatía diabética periférica.

El estudio tuvo una duración de 4 semanas, durante las cuales - se administraron dosis únicas progresivas de imipramina (50 mgrs. 75 mgrs. 75 mgrs.) cada 24 hrs.

Se evaluó la respuesta clínica después de la 1a., 3a. y 4a semana de tratamiento, mediante examen neurológico (que incluía : pares craneales, vibración, posición, sensibilidad, reflejos) y valoración global y autoevaluación de síntomas neuropáticos.

En todos los casos se determinaron valores de frecuencia cardíaca y tensión arterial con cambios de posición supina - de pie pre y postratamiento.

Los valores séricos de glucosa fueron determinados periódicamente

te durante todo el estudio.

Los resultados mostraron mejoría de sintomatología en 14 de los 15 casos, lo cual equivale al 94% en las dos escalas de evaluación - (valoración global y autoevaluación). La mejoría fue total en solo 4 de ellos (27%) y moderada en el resto (67%).

En 12 de los 14 casos con respuesta satisfactoria, ésta fue evidente desde el final de la 1a. semana (7o. día) y sólo en 2 casos hasta la 3a. semana de tratamiento.

La presencia de efectos colaterales fue detectada en 10 casos - (67%) sin que su severidad condicionara abandono del tratamiento; siendo los más frecuentes : sequedad de boca, cefalea y mareo.

La frecuencia cardíaca fluctuó a los cambios de posición en 12 casos (10 - 28 latidos x'). Las cifras promedio pre y postratamiento fueron 78 ± 16 y 87 ± 12 respectivamente.

La tensión arterial sufrió variaciones en los cambios de posición en sólo 9 casos, con fluctuaciones de 10 - 30 mmHg y cifras sistólicas de 90 - 150 mmHg.

Los valores séricos de glucosa oscilaron entre 105 - 384mg/dl; promedio 184 ± 75 pretratamiento y 110 - 396mg/dl; promedio 183 ± 72 postratamiento. Hubo descontrol metabólico (glucemia mayor de 150mg %) pre y postratamiento en 7 casos.

El resto de exámenes complementarios sin cambios importantes.

Se corroboró que el tratamiento con antidepressivos tricíclicos del tipo de la imipramina mejora el dolor y otros síntomas subjetivos inherentes a la presencia de neuropatía diabética periférica en el 94% de los casos.

Estas observaciones sugieren que éstos fármacos pueden ser de gran utilidad en el tratamiento de la neuropatía somática sintomática que complica la Diabetes Mellitus.

I N T R O D U C C I O N

NEUROPATIA PERIFERICA : GENERALIDADES

El Sistema Nervioso Periférico en términos anatómicos consta de aquellas partes en las cuales las neuronas o sus procesos están relacionados a la célula satélite periférica (célula de schwann).

La definición de neuropatía periférica es por consiguiente arbitraria en términos topográficos.

Muchos pacientes con Diabetes Mellitus o Insuficiencia Renal -- Crónica neurológicamente asintomáticos, exhiben anomalías en las velocidades de conducción nerviosa (Lawrence 1961; Preswick 1964; - Thomas 1973), estos casos han sido catalogados como neuropatía subclínica.

CATEGORIAS CLINICAS DE NEUROPATIA :

- A.- Polineuropatía
- B.- Mononeuropatía
- C.- Mononeuropatía Múltiple

A.- Polineuropatía : Es un proceso que resulta de un trastorno bilateral y simétrico de la función. Tiende a estar asociado con agentes que actúan difusamente en el sistema nervioso periférico, tales como sustancias tóxicas (arsénico, plomo, bismuto, manganeso, alcohol), estados carenciales (deficiencia de vitamina B₁₂) y -- ciertos ejemplos de reacción inmune (Poliarteritis Nodosa, Artritis Reumatoide).

B.- Mononeuropatía : Comprende lesiones aisladas de nervios periféricos (mononeuropatías o lesiones múltiples aisladas y Mononeu

ropatía Múltiple o Mononeuritis Múltiple).

DISTRIBUCION DE LAS LESIONES :

En polineuropatías simétricas severas, puede ocurrir una pérdida generalizada de la función del nervio periférico. La polineuropatía motora y sensorial de distribución distal, condiciona debilidad localizada en forma máxima en las porciones más periféricas de brazos y piernas y pérdida de reflejos tendinosos predominantemente del tobillo antes que la rótula (19).

DETERIORO DE LA MICROCIRCULACION EN DIABETES MELLITUS :

Estudios de la microcirculación en Diabetes Mellitus en los últimos 15 años, han concentrado las anomalías anatómicas y bioquímicas de la membrana basal capilar. Se han revisado la historia, variedad del órgano involucrado, patrón de daño circulatorio y hallazgos anatómicos, fisiológicos y bioquímicos asociados y recientemente los mecanismos potenciales de desarrollo de la microangiopatía.

Se describen 7 posibles categorías de cambios diabéticos de daño a la microcirculación :

- 1.- Alteraciones de la membrana basal
 - 2.- Alteraciones de la función celular
 - 3.- Cambios en el metabolismo celular
 - 4.- Alteraciones de las propiedades del flujo sanguíneo
 - 5.- Alteraciones de la hemostasio
 - 6.- Alteraciones en el transporte de oxígeno
 - 7.- Alteraciones en la producción de hormonas
- 1.- Alteraciones de la membrana basal : Esta categoría de cam--

bios ha sido el punto de mayor interés en estudios recientes. El engrosamiento de la membrana basal no está limitado a las paredes de los vasos sanguíneos. El papel actual de ésta alteración en la patogénesis de la microangiopatía diabética no es claro.

Piperstein, et al. publicaron un estudio demostrando que la membrana basal engrosa con la edad, tanto en niños normales como diabéticos. Muchos estudios apoyan el concepto de que ésta alteración es el resultado del desarrollo del estado diabético.

Williamson y colaboradores encontraron que este engrosamiento se incrementa con el tiempo de duración de la diabetes; y que es mayor en diabéticos con retinopatía.

La base del engrosamiento de la membrana basal en diabetes no ha sido establecida; sin embargo Vracko sugiere que es el resultado de la muerte prematura de pericitos y regeneración de la membrana basal.

Spiro ha desarrollado una hipótesis sofisticada que intenta explicar la existencia de una alteración de la composición química de la membrana basal glomerular. El menciona un cambio en el patrón de síntesis proteica de la membrana basal, en la cual segmentos precursores con alto contenido de carbohidratos son sintetizados más externamente que aquellos con bajo contenido de los mismos.

2.- Alteraciones de la función celular : La evidencia directa de alteraciones en la función celular en diabetes es poco clara; únicamente puede ser presentado un cuadro ligero de su papel en la microangiopatía.

Un ejemplo de la naturaleza obscura de los cambios funcionales

celulares en la Diabetes Mellitus, está relacionado con el envejecimiento celular. Otras clases de defectos de la función celular están más directamente involucrados a deficiencia de insulina o alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos.

El daño de la quimiotaxis de leucocitos y fagocitosis vistos en diabetes pobremente controlada, son revertidos mediante tratamiento insulínico adecuado.

Hay evidencia de alteraciones en la función lisosomal, traducidas por el incremento de la actividad sérica de beta glucuronidasa y H - acetil beta glucosaminidasa. Este incremento está directamente relacionado con la severidad de la hiperglucemia. Otro ejemplo de dichos cambios funcionales puede ser el incremento del escape transcapilar de albúmina.

4.- Alteraciones de las propiedades del flujo sanguíneo : En los últimos años, varios estudios han demostrado que la viscosidad sanguínea está elevada en pacientes diabéticos; y en una proporción mayor en aquellos con microangiopatía. Existe también un incremento en la formación de agregados eritrocíticos in vitro e in vivo. Ambas alteraciones son causadas por un cambio en la composición plasmática de proteínas (disminución de albúmina sérica e incremento en el número de proteínas principalmente aquellas denominadas " reactantes de fase aguda " (alfa₂ ácido glucoproteína, complemento, fibrinógeno, ceruloplasmina, haptoglobina, proteína c reactiva).

El fibrinógeno es el de mayor importancia en el incremento de la agregación eritrocítica.

Las propiedades hemorreológicas alteradas (incremento en la re

sistencia y disminución de la estabilidad del flujo sanguíneo) probablemente contribuyen al deterioro de la microcirculación en diabéticos.

5.- Alteraciones de la hemostasis : La adhesión plaquetaria se refiere al proceso en el cual las plaquetas se adhieren a la pared del vaso, probablemente en el sitio de daño endotelial.

Una proteína plasmática que es de gran importancia para esta reacción es el Factor Von Willebrand (Factor VIII; WF).

Varios estudios han establecido que los niveles plasmáticos de VIII R; WF y VIII: AG o ambos, están elevados en sujetos diabéticos.

La agregación plaquetaria puede ocurrir secundariamente a la adherencia de plaquetas en áreas de daño endotelial; en este proceso se forma una gran masa de plaquetas (trombo blanco) concomitantemente con la liberación de materiales plaquetarios intracelulares. Entre los constituyentes plaquetarios liberados o activados se encuentran la fosfolipasa A_2 , enzima liberadora de ácido araquidónico, prostaglandina (PG) y precursores de tromboxanos.

La reacción de liberación plaquetaria, está asociada con la aparición de un factor que estimula la migración y proliferación de las células musculares en el área de interacción célula - endotelio - plaquetas. Esta segunda fase puede ser inhibida por inhibidores de PG sintetasa.

Este tema es un área de intensa investigación en el presente. No hay información de factores mitogénicos o migración de células musculares en pacientes con Diabetes Mellitus.

Estudios in vivo de plaquetas y fibrinógeno en diabetes han mostrado que ambos desaparecen de la circulación más rápidamente que -- en sujetos sanos.

La hemostasis alterada contribuye al desarrollo de microangiopatía mediante la oclusión microembólica de capilares.

6.- Alteraciones en el transporte de oxígeno : Los tejidos locales en diabéticos tienen deterioro en el transporte de oxígeno. De acuerdo a lo anterior, la dilatación microvascular representa una -- respuesta autoreguladora local de la hipoxia tisular; esto se apoya en el hecho de que la hiperglucemia en la diabetes, es el resultado de una elevación de hemoglobina A_1 ; molécula que resulta de la glucosilación no enzimática de la hemoglobina.

Un componente menor de la hemoglobina; la hemoglobina A_{1c} se incrementa a más de 2 veces su valor normal en diabéticos (10% del total de hemoglobina).

Oponiéndose al daño en la liberación de oxígeno, existe una elevación de 2,3 difosfoglicerato (producto del metabolismo intracelular) que disminuye la afinidad del oxígeno a la hemoglobina A. Los niveles de hemoglobina A_{1c} son los mismos en presencia o ausencia de microangiopatía.

También se ha encontrado que los diabéticos cursan con hipofosfatemia absoluta o relativa; lo cual interfiere en la formación de - RBC 2,3 difosfoglicerato y en la capacidad para contrarrestar los efectos hipóxicos de la hemoglobina A_1 .

Los niveles séricos de lípidos se encuentran elevados; esto ---

puede inducir daño fluctuante de las descargas de oxígeno de los eritrocitos.

7.- Alteraciones en la producción de hormonas : Los niveles de hormona del crecimiento se han encontrado elevados en diabetes juvenil. Los diabéticos de larga evolución con retinopatía proliferativa tienen niveles más elevados de hormona del crecimiento después del ejercicio que aquellos no diabéticos o diabéticos de larga evolución sin retinopatía. Estudios más recientes mostraron que la administración de una preparación de hormona del crecimiento incrementa la fragilidad capilar cutánea.

La importancia de la elevación de glucagon en la producción de hiperglucemia, ha sido establecida firmemente. Se ha encontrado que el glucagon junto con el incremento en la salida de glucosa del hígado, estimulan la producción de proteínas de fase aguda. El glucagon también activa los lisosomas hepáticos y puede por consiguiente jugar un papel en el incremento de la actividad enzimática lisosomal - en el plasma diabético.

La liberación de hormona del crecimiento y glucagon es bloqueada por un agente neurohumoral recientemente descubierto llamado somatostatina (15, 4).

La variedad de manifestaciones clínicas en Diabetes Mellitus de larga evolución relacionadas con la presencia de microangiopatía, parece ser debida a la combinación variable de cambios y a la capacidad de los tejidos corporales para adaptarse a la secuencia de cambios circulatorios (15).

NEUROPATIA DIABETICA PERIFERICA

La presencia de Neuropatía Diabética Periférica ha sido reconocida desde tiempos inmemorables por Marchal de Calvi en 1864; quien describe la presencia de cambios neurológicos secundarios a Diabetes Mellitus. Posteriormente en 1890, Auché demuestra la presencia de daño en nervios periféricos por Diabetes Mellitus. En 1929 Woltman y Wilder detallan patología del nervio periférico en Diabetes Mellitus. Finalmente en 1945 Rundica reporta el primer artículo comprensible - de casos de neuropatía autonómica.

Estudios subsecuentes han mostrado :

1.- La Neuropatía Autonómica ocurre frecuentemente en pacientes diabéticos (Dyrberg, W. 1981).

2.- Ciertas anomalías clínicas en pacientes diabéticos pueden ser debidas a disfunción autonómica (Aagenaes, O. 1963; Ellenberg, M. 1976).

3.- La Neuropatía Autonómica está asociada con una mortalidad elevada (Ewing, DJ. 1976) (11).

La prevalencia de la Neuropatía Diabética Periférica no ha sido reconocida acertadamente; se estima en forma conservadora que la mitad de pacientes diabéticos insulino-dependientes y más de un millón de individuos en E.U.A. tienen neuropatía somática.

Existen 3 síndromes neuropáticos mayores :

1.- Polineuropatía Simétrica Distal

2.- Neuropatía Motora Proximal

3.- Neuropatía Focal

Ninguno de estos síndromes es único, pueden ser encontrados dos

o más formas en el mismo paciente.

POLINEUROPATIAS :

Su prevalencia fluctúa entre 0 - 93% (Bruyn, GW. 1970; Thomas, PK. 1975). Esta amplia variación es secundaria a la selección de pacientes, criterios diagnósticos (historia clínica, examen neurológico completo, pruebas electrofisiológicas, pruebas morfométricas; --- Dick, P. 1980), y métodos de detección de sensibilidad.

Pirart en 1978, encontró evidencia de neuropatía mediante examen clínico en cerca del 8% de diabéticos al tiempo del diagnóstico, incrementándose al 50% después de 25 años.

En la mayoría de los casos de Polineuropatía Diabética, ésta involucra una combinación de anomalías sensoriales, motoras y autonómicas.

CLASIFICACION TOPOGRAFICA DE LA NEUROPATIA DIABETICA :

1.- Polineuropatía Simétrica Distal :

- A.- Neuropatía Mixta : Sensitiva - motora - autonómica
- B.- Neuropatía predominantemente sensitiva :
 - a.- De fibras predominantemente grandes (atáxica)
 - b.- Mixta
 - c.- De fibras predominantemente pequeñas (hiperalgéica)
- C.- Neuropatía predominantemente motora
- D.- Neuropatía predominantemente autonómica

2.- Neuropatía Asimétrica Motora Proximal (Amiotrofia Diabética)

3.- Neuropatía Focal y Multifocal :

A.- Neuropatía asimétrica motora proximal

B.- Neuropatía craneal

C.- Mononeuropatía intercostal y otras :

a.- Inicio agudo

b.- Inicio subagudo

D.- Neuropatía

CONSIDERACIONES PATOLÓGICAS :

La Polineuropatía Diabética es mejor clasificada como una neuropatía axonal, en la cual el rasgo neuropático más importante es la pérdida de fibras nerviosas (Behse, F. 1977; Greenbaum, M. 1964; -- Chodra, J. 1969; Brown, M. 1979). Los cambios de deservación evidentes en secciones histológicas de músculos distales, reflejan pérdida de la longitud de fibras nerviosas (2).

La Polineuropatía Diabética puede estar caracterizada por :

1.- Desmielinización segmentaria y degeneración axonal (Thomas y Lascelles 1966).

2.- Poblaciones funcionales de neuronas involucradas (motoras alfa y gama), eferente primaria (alfa, beta y dr c) y autonómicas.

3.- El nivel segmentario de la médula espinal.

4.- El componente del nervio periférico afectado :

a.- neurona completa (neuronal o neuropatía)

b.- raíces (radiculoneuropatía)

c.- nervios periféricos (neuropatía periférica o axonopatía).

Los mecanismos celular y molecular inherentes a la degeneración del nervio periférico son desconocidos. Por la diversidad del curso clínico y síndromes neurológicos, varios factores pueden ser involucrados. Estudios clínicos y experimentales sugieren que la polineuropatía diabética está asociada a anomalías metabólicas (3).

La polineuropatía diabética se asocia a cambios patológicos en las porciones distales de los nervios periféricos, consistentes en : pérdida de fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas, desmielinización segmentaria, proliferación de células de schwann y un incremento en los elementos de tejido conectivo dentro del nervio periférico. No es claro si inicialmente se afectan las células de schwann o ambos elementos (células y axones), o si la desmielinización segmentaria es una consecuencia secundaria al daño axonal.

En las células nerviosas las proteínas son sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso, y el daño en el transporte axonal de estas proteínas conduce a alteraciones en la nutrición y función de las porciones distales de los axones . Matschinsky et al. han reportado disminución del transporte axonal de acetilcolina - esterasa y colina - acetilasa en el nervio ciático de ratas con diabetes inducida experimentalmente con estreptozotocina (21).

En años pasados se ha estudiado la relación principal entre la concentración de glucosa en plasma y la enfermedad diabética en el nervio; muchas de estas hipótesis sugieren algún efecto directo de la concentración de glucosa sérica en el sistema de conducción nerviosa (19).

La mejoría de la función nerviosa obtenida mediante el tratami-

ento con hipoglucemiantes orales o insulina, apoyan el concepto de que la disfunción reversible y temprana del nervio puede ser atribuida a descontrol metabólico, el cual precede a cambios estructurales (Graff, R. 1981; Boulton 1982) (2).

Desde la introducción de la terapia insulínica, hace 50 años, - la cetoacidosis e infección no son los problemas principales en el cuidado de pacientes diabéticos. Hoy en día el paciente diabético desarrolla cataratas, retinopatía, nefropatía, neuropatía y aterosclerosis generalizada acelerada.

Aunque la literatura está dividida en lo que concierne al papel de un buen control diabético como factor que reduce la incidencia de complicaciones; es claro que la expresión clínica y desarrollo de -- complicaciones están en función del tiempo de evolución del padecimiento (8).

Vías metabólicas que han sido involucradas en la etiopatogenia de la polineuropatía diabética :

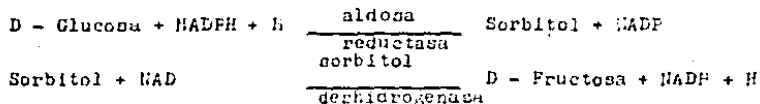
1.- Vía Metabólica del Follol : El dolor incapacitante es una consecuencia seria de la neuropatía diabética (21).

Aunque esta vía ha sido reconocida por muchos años, su importancia clínica fue observada por primera vez en 1957 por Van Heyningen, quien relaciona la presencia de cataratas lenticulares en ratas y la acumulación de sorbitol dentro de los cristalinicos (12).

La fructosa es un azúcar poco usual encontrado en tejidos y líquidos corporales.

Esta vía consta de 2 enzimas que catalizan la conversión de glu

cosa libre a sorbitol y posteriormente sorbitol a fructosa. (8).



La aldosa reductasa es la primera enzima presente en ésta vía, se encuentra confinada a las células de schwann, nervios periféricos raíces nerviosas y epitelio cristalino. La afinidad del sustrato a la enzima es tan baja que condiciona acumulación intracelular del alcohol, el cual no penetra la membrana celular y persiste en la célula no metabolizado durante periodos extensos (12). El acúmulo de sorbitol intracelular ejerce un efecto osmótico que ocasiona edema citotóxico y del espacio endoneural.

Criterios que determinan la presencia de la vía del poliol :

La concentración extremadamente alta de glucosa, condiciona la formación de sorbitol por acción del NADP - I Hexonato deshidrogenasa y por consiguiente el aislamiento y caracterización cinética de aldosa - reductasa.

La concentración más alta de aldosa reductasa se localiza en -- cristalino, células de schwann, nervio periférico, papila renal e in lotes de langerhans.

El sorbitol en el nervio diabético es el responsable de las --- fluctuaciones de la glucosa, y explica la incapacidad para prevenir ésta complicación (Gabbay, R. 1966) (8).

2.- Vía Metabólica del Inositol :

Se ha encontrado que el desarrollo de anomalías en la velocidad de conducción motora en Diabetes Mellitus inducida experimen--

talmente, está relacionada a una alteración en la regulación del mioinositol libre en los nervios.

El mioinositol es un hexitol cíclico con un peso molecular de - 180 daltons. Es un constituyente normal del plasma y células mamíferas. En humanos aproximadamente 0.5 grs. del mioinositol dietético - es ingerido por día. Aunque es un factor esencial de crecimiento de la mayoría de las células de mamíferos en cultivo de tejidos, el requerimiento en humanos no ha sido demostrado.

La mayoría de los tejidos contienen concentraciones mucho mayores que el plasma; pero la importancia relativa de una síntesis in situ o de un proceso activo que mantiene estos gradientes de concentración en nervios periféricos y otros tejidos es desconocido.

La capacidad para sintetizar mioinositol a partir de la glucosa ha sido demostrada en varios tejidos incluyendo nervio periférico, - corteza renal, cristalino y mucosa intestinal.

En el tejido neural, el mioinositol es incorporado al fosfatidilinositol (fosfolípido importante en la síntesis de polifosfoinositoles). Los polifosfoinositoles están presentes en altas concentraciones en el nervio periférico y pueden estar asociados a la síntesis de mielina.

Stewart, et al. han sugerido que concentraciones altas en nervios periféricos y otros tejidos reflejan un estado constante entre la síntesis in situ, la salida lenta de las células y su catabolismo. El catabolismo es iniciado por su oxidación a D - Glucuronato (proceso que ocurre primariamente en riñón); el D - Glucuronato es metabolizado por la vía del ácido urónico. La alteración en la oxidación

renal del mioinositol causa elevación plasmática e incremento de la excreción urinaria (ejem. uremia crónica).

La excreción urinaria se incrementa en un 40% en Diabetes Mellitus; éste incremento ha sido atribuido a los efectos de una concentración elevada de glucosa y a reabsorción tubular.

La concentración de mioinositol en los cristalinos está disminuida en pacientes diabéticos y en animales con Diabetes Mellitus in ducida experimentalmente; ésta alteración se ha atribuido a un incremento en la utilización de la glucosa (21).

La deficiencia neural de mioinositol secundariamente daña la actividad de ATP asa sodio / potasio ; probablemente por un mecanismo en el que intervienen fosfomiositoles; inicialmente secundario a un incremento en la concentración intraxonal de sodio; reducción del -- voltaje dependiente del influjo de sodio con despolarización y disminución de la conducción del impulso nervioso.

El sorbinil (inhibidor de aldosa reductasa) previene la disminución del contenido neural de mioinositol. En el 40 - 45% reduce la actividad de sodio / potasio ATP asa.

La ATP asa sodio / potasio no unicamente genera el potencial de membrana necesario para la conducción del impulso nervioso; también energiza funciones celulares vitales como la ingesta activa de substratos metabólicos, regula el pH intracelular, hidratación y concentración de calcio; por consiguiente, una alteración relacionada con el mioinositol en la actividad de ATP asa sodio / potasio puede mediar no solo lo agudo, sino también lo más indolente de la hiperglucemia en el metabolismo neural, su función y estructura (10).

La isquemia puede ser también fundamental en la etiopatogenia - de la neuropatía diabética. La arteriosclerosis de grandes arterias depósito de PAS en arterias pequeñas y engrosamiento de la lámina basal capilar perineural, ha sido descrita en nervios de pacientes diabéticos; pero la relación principal del daño de la fibra no es clara excepto en casos de daño a fibras centrofasciculares y en la neuropatía del tercer par craneal (3).

También han sido encontrados cambios oclusivos en vasos de pequeño calibre, sugiriendo la existencia de enfermedad microvascular oclusiva (Timperley, W. 1976; Williams, E. 1980) (2).

La infiltración de células mononucleares en los nervios, puede sugerir la existencia de un mecanismo inmunológico.

En resumen, las bases etiopatogénicas de la neuropatía diabética en humanos permanecen sin dilucidar, y la realización de estudios en animales con Diabetes Mellitus inducida experimentalmente puede ser útil aún cuando su aplicación a la condición humana es incierta.

Mendell y cols han reportado lentificación del transporte axonal antes del desarrollo de cambios estructurales.

Se han reportado alteraciones en la permeabilidad al potasio y conducción nodal relacionada con disminución de la excitabilidad nerviosa.

Estudios preliminares (Sims, A. 1980) han mostrado acúmulo de glucógeno intraxonar, cambios axonales progresivos, degeneración axonal distal aguda y atrofia axonal con progresión centripeta (3).

CONSIDERACIONES NEUROFISIOLOGICAS :

Las anomalías de conducción nerviosa en Diabetes Mellitus fueron descritas en algunos estudios clínicos neurofisiológicos (Guillat, R. 1962; Mulder, D. 1961).

En pacientes con Diabetes Mellitus de corta duración, la conducción nerviosa frecuentemente es normal (Eng, G. 1975) (2).

Ha sido estimado conservadoramente que al menos 10% de todos los pacientes diabéticos tienen neuropatía sintomática, y más del 80% de los mismos pueden mostrar anomalías electrofisiológicas y morfológicas de nervios periféricos (Kimura, J. 1979; Mulder, D. 1961) (3).

La velocidad de conducción motora en nervios de extremidades inferiores, se lentifica primero; y la conducción distal es más lenta que la proximal (Kimura, J. 1979).

La electromiografía es más sensible a cambios neuropáticos tempranos que las medidas de velocidad de conducción. Detecta anomalías por denervación en pacientes diabéticos antes de que ocurra lentificación de la velocidad de conducción motora (Lamontagne, A. 1970; Mulder, D. 1961; Hansen, S. 1977).

La reducción en la amplitud del potencial sensorial (Lamontagne, A. 1970; Noel, P. 1973) y la lentificación de conducción espinal somatosensorial (Gupta, P. 1981) son signos electrofisiológicos tempranos de polineuropatía diabética. En general las amplitudes de potencial sensorial declinan más rápidamente en los nervios de los pies y porciones distales de nervios sensoriales (Noel, P. 1973).

Los pacientes diabéticos con o sin neuropatía sintomática son -

inusualmente resistentes a la pérdida de percepción a la vibración y falla de la velocidad de conducción motora y sensitiva secundaria a isquemia (Gregerson, G. 1968; Horowitz, S. 1979).

POLINEUROPATIA DIABETICA SIMETRICA :

Prevalencia de subtipos (revisión de estudios clínicos publicados y experiencia de autores : Brown, M. ; Asbury, A. 1984).

1.- Neuropatía Mixta (sensitiva - motora - autonómica)	70%
2.- Neuropatía predominantemente sensitiva :	30%
A.- Predominantemente de fibras grandes	5%
B.- Mixta	15%
C.- Predominantemente de fibras pequeñas	8 - 10%
3.- Neuropatía predominantemente motora	menos 1%
4.- Neuropatía predominantemente autonómica	menos 1%

RASGOS CLINICOS :

Las manifestaciones clínicas de la polineuropatía diabética --- varían considerablemente (Martín, M. 1953; Greenbaum, D. 1964; --- Mayne, H. 1968; Thomas, P. 1982). El inicio puede ser abrupto o insidioso, de progresión rápida o lenta; el curso puede parecer estático o de resolución parcial. Puede ser asintomática o condicionar incapacidad severa (2).

Clinicamente es diagnosticada con más frecuencia en diabéticos asintomáticos que a la exploración física muestran pérdida de la sensibilidad de vibración, disminución de reflejos osteotendinosos y de la sensibilidad (estímulo con alfiler). Es menos común que los síntomas neuropáticos precedan al desarrollo de signos objetivos.

En general la polineuropatía diabética se caracteriza por : dis

minución de la sensibilidad, parestesias y entumecimiento de pies; - clásicamente estos síntomas son más severos en la noche y pueden mejorar parcialmente al levantarse y caminar. Las parestesias pueden - ser descritas como un dolor lento, calambre, sensación de quemadura o " trituramiento "; los pacientes pueden describirlo como sensación de estar caminando en el aire o sobre almohaditas o pseudodema de --- pies.

Con la progresión de la polineuropatía, el dolor en las extremi- dades inferiores se convierte en el rasgo más prominente.

El dolor es descrito como un shock eléctrico o un dolor de " -- diente " de los huesos de las piernas. En estos pacientes la piel -- puede ser tan sensitiva que cualquier material en contacto con ella (pijama) no puede ser tolerado.

Por mucho tiempo, los síntomas y signos mayores en las piernas son sensitivos. La debilidad muscular no es apreciada comúnmente por el paciente o por el médico hasta que ésta se limita a los músculos interóseos de los pies. La pérdida motora tiene gran importancia --- porque trastorna el balance entre el tono flexor y extensor de la -- musculatura del pie, conduciendo al clásico pie en garra (Ellenberg; M. 1976).

La primera cabeza metatarsiana es el sitio sujeto a mayor carga consecuentemente es el área más común de ulceración en especial en - un pie que no tiene sensación residual al dolor y en donde el trauma y stress sostenido no es notado.

En el pie en garra, los zapatos tienden a frotar en la superfi- cie extensora de los dedos causando ulceración. En raras ocasiones,

la debilidad muscular asciende e involucra los músculos flexores del pie causando " pie caído ". La pérdida sensitiva y debilidad motora pueden iniciar unilateralmente.

Es menos común que los músculos interóseos de las manos sean involucrados. Con la pérdida sensitiva en las extremidades superiores, los movimientos de las manos pueden tornarse atáxicos. En los déficits sensitivos difusos, ocurre pérdida de la propiocepción y ataxia sensitiva secundaria. El signo de romberg es positivo y la marcha de base de sustentación amplia (Pseudotabes diabética). Existe además dificultad al descender escalones y ponerse de pie con los pies juntos en un cuarto oscuro o con los ojos cerrados.

En la etapa final de la polineuropatía, se desarrolla la Neuroartropatía Diabética o Articulación de Charcot. El trauma repetido - en las articulaciones del tobillo y pie; conduce a destrucción articular (1).

POLINEUROPATIA MIXTA (SENSITIVA - MOTORA - AUTONÓMICA) :

Es el subtipo clínico más común de neuropatía diabética. Los síntomas y signos de daño sensitivo, motor y autonómico están presentes en grados variables. En pacientes sintomáticos, los trastornos sensitivos son comunes. La debilidad y atrofia pueden no ser notables, pero la conducción nerviosa motora y hallazgos electrofisiológicos son anormales.

POLINEUROPATIA SENSITIVA SELECTIVA :

Pueden existir anomalías en ambos tipos de fibras; es un subtipo relativamente común. El rango de las anomalías sensitivas varía de parestesias leves de la punta del pie a anestesia con -

úlceras neuropáticas y artropatía. La sensación corneal y auditiva - pueden estar afectadas (Schwartz, D. 1974; Friedman, S. 1975).

El déficit sensitivo tiene un patrón simétrico (medio guante) Algunos pacientes con polineuropatía sensorial muestran pérdida desproporcionada de funciones de fibras grandes, manifestada por alteraciones del equilibrio, disminución de la percepción de vibraciones - distales y estímulos de posición y tirón de tobillos. En formas más severas, la pérdida del sentido de la posición conduce a ataxia sensitiva; denominada también forma " pseudotabética " de la neuropatía diabética.

Pueden existir varios tipos de dolor en la neuropatía diabética sensitiva. Muchos pacientes tienen parestesias neuropáticas distales típicas o disestesias.

POLINEUROPATIA MOTORA SELECTIVA :

La polineuropatía motora crónica es poco común en diabetes. Los hallazgos clínicos incluyen cuadriparesis, lentitud de la conducción nerviosa y aumento en la concentración espinal de proteínas.

La neuropatía motora o pérdida de antas anteriores puede ocurrir en pacientes psiquiátricos que han sido tratados con insulina - exógena.

NEUROPATIA AUTONÓMICA SELECTIVA :

Únicamente un número pequeño de pacientes diabéticos (habitualmente jóvenes con Diabetes insulino-dependiente) tienen involucramiento selectivo del sistema nervioso autonómico. Las anomalías incluyen gastroparesis, diarrea, taquicardia de reposo, hipotensión or

tostática, trastornos de la sudoración, vaciamiento vesical incompleto e impotencia.

Es encontrada en más del 70% de diabéticos, no existe órgano inmune a este trastorno. La base morfológica parece ser la pérdida axonal y desmielinización segmentaria; pero esta condición no ha sido tan extensamente estudiada como en la neuropatía somática.

Los hallazgos electrofisiológicos casi siempre están asociados a daño sensitivo y motor (2).

En algunos órganos como corazón, vejiga y pene las manifestaciones son irreversibles y en otros son episódicos (vasos sanguíneos, estómago e intestino delgado).

Pupilas : Por pérdida de la inervación simpática y parasimpática se encuentran mióticas y responden pobremente a estímulos luminosos.

Extremidades inferiores : Cuando la neuropatía autonómica afecta las fibras simpáticas de las glándulas sudoríparas de las extremidades inferiores, ocurre anhidrosis y un incremento compensatorio en la sudoración del tronco e intolerancia al calor.

La afección de los vasos sanguíneos condiciona una respuesta vascular inadecuada a la temperatura ambiente.

Sistema cardiovascular : El involucramiento del sistema cardiovascular es un aspecto más sintomático de la neuropatía autonómica.

La primera manifestación de deservación cardíaca parasimpática es la taquicardia de reposo no modificada por cambios de posición, - respiración profunda o maniobra de valsalva (Page, M. 1977).

Cuando ocurre desnervación simpática, la frecuencia cardíaca se lentifica (Lloyd, 1975). Los pacientes con desnervación cardíaca tienen un riesgo mayor de cursar con paro cardiorespiratorio, especialmente durante la anestesia general o infección del tracto respiratorio (Page, M. 1978). La desnervación simpática de las arteriolas del lecho esplácnico, músculos y piel puede contribuir a la hipotensión arterial postural (caída de presión sistólica + de 30 mmHg o de diastólica de + de 20 mmHg en posición de pie).

Sistema gastrointestinal :

La desnervación autonómica puede afectar todo el tracto gastrointestinal. El daño esofágico se traduce por dilatación, contracciones anormales, vaciamiento retardado y disminución del tono del esfínter gastroesofágico. Sin embargo estas anomalías son raramente sintomáticas, probablemente por disminución concomitante de la producción ácida, así como una pérdida de la inervación sensorial del esófago (Dotevall, G. 1972).

La desnervación vagal del estómago condiciona acolorhidria y gastroparesis, la cual se evidencia por la presencia de saciedad temprana, plenitud abdominal, náusea y vómito. Cuando existe gastroparesis prolongada pueden desarrollarse bezoares gástricos.

La vesícula biliar también es involucrada y no se contrae en respuesta a colecistoquinina.

Cuando el intestino delgado es afectado, ocurre diarrea (por estasis con sobrecrecimiento bacteriano, malabsorción en 40% de los casos y deficiencia de vitamina B₁₂), pero más comúnmente evacuación poco dolorosa, aguadas sin pérdida de peso. La diarrea nocturna

es acompañada frecuentemente de incontinencia fecal.

El involucramiento del colon produce constipación que puede progresar a impactación fecal, diarrea espúrea y megacolon.

Sistema urogenital : La afección es siempre universal. La disfunción vesical tiene inicio insidioso, existe pérdida de los impulsos eferentes de la vejiga; la necesidad de vaciamiento no es reconocida, como consecuencia la frecuencia de la micción está disminuida y la vejiga se torna distendida e hipotónica. Esta hipotonicidad causa dificultad en el inicio de la micción, doble vaciamiento y goteo; eventualmente incontinencia. La estasis vesical conduce a infección crónica del tracto urinario.

La impotencia del paciente masculino es insidiosa en inicio --- cuando es comparada con impotencia psicológica. Puede ser precedida por eyaculación retrógrada (1).

TRATAMIENTO :

El tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa es un problema clínico difícil que no ha sido resuelto satisfactoriamente (Dale asio, D. 1967; Turkington, R. 1980) (22, 15).

La naturaleza y curso del dolor permanece sujeto a controversia. Existen mecanismos neurales los cuales por sumación del estímulo condicionan dolor crónico. Se ha propuesto que un sistema central especializado previene ésta sumación crítica por inhibición de la transmisión sináptica en fibras nerviosas de conducción lenta (5).

El uso de neurolépticos, antidepresivos tricíclicos y compuestos relacionados (fenitoina, polivitaminas, tranquilizantes menores) en el tratamiento del dolor crónico severo ha sido materia de

interés creciente en los últimos años (Dalessio, D. 1967; Loeser, J 1975).

Varias drogas han sido utilizadas; ninguna ha probado ser consistentemente efectiva (6).

Desde la introducción de drogas psicotrópicas particularmente - timolépticos (1957 : imipramina, clorimipramina, trimeprimina) y - neurolépticos (1951 - 1952 : levomepromazina, haloperidol) el problema de dolor crónico ha mejorado en forma importante. Los resultados más satisfactorios han sido obtenidos por combinación de drogas de ambos grupos (Kocher, et al. 1968, 1969, 1974).

El dolor no es medible, las comparaciones de los resultados obtenidos son por consiguiente difíciles. Se ha observado mejoría en el 82% de los casos, lo cual corresponde con otros estudios.

La terapia combinada no produce porcentajes de mejoría más --- altos que la terapia sola.

Mecanismos de acción de drogas psicotrópicas :

1.- Efecto central : Altera la percepción y sensación de dolor, conduciendo a despersonalización del dolor y otros eventos físicos - (Linke, 1963; Reisman, 1972).

2.- Efecto periférico : Interfieren de alguna manera con las -- sustancias que producen dolor.

Las ventajas generales del tratamiento del dolor crónico severo con drogas psicotrópicas son :

1.- Es efectivo en pacientes que han desarrollado resistencia - al tratamiento analgésico establecido.

- 2.- Ausencia de efectos colaterales o propiedades aditivas.
- 3.- Potenciación del efecto analgésico.
- 4.- Reducción en el uso de analgésicos.
- 5.- Prevención del abuso y adicción (13).

El efecto analgésico de los antidepresivos tricíclicos no está relacionado a sus propiedades antidepresivas (Dalessio, D. 1967; -- Davis, J. 1977) (14).

Turkington encontró que la administración de amitriptilina e i mipramina alivian los síntomas secundarios a neuropatía diabética y depresión.

Es una observación común que la depresión ocurre frecuentemente en cualquier enfermedad crónica como la Diabetes Mellitus; en donde se combinan la presencia de complicaciones vasculares, fatiga peroig^onte, incapacidad funcional y limitaciones sociales.

Estudios realizados en pacientes diabéticos con neuropatía periférica evidencian un papel dominante a la depresión y uno secundario a la neuropatía (20).

Para apoyar la presencia de este efecto antidepresivo; el inicio de la acción terapéutica se prolongaría 3 - 6 semanas (14).

Puesto que la mejoría se obtiene rápidamente (1 - 2 semanas) (Davis, J. 1977) y la recurrencia del dolor se presenta cuando el tratamiento es suspendido; no puede considerarse la presencia de remisión espontánea de la neuropatía (6).

Kvinesdal, B. y colaboradores en 1984 realizaron un estudio --- prospectivo longitudinal en 12 pacientes con Diabetes Mellitus y neu

ropatía periférica controlada con antidepresivos tricíclicos del tipo de la imipramina; encontraron efecto benéfico notable en el alivio del dolor y síntomas subjetivos en el 60 - 100% de los casos (- 13).

El efecto benéfico de este medicamento puede no estar relacionado a cambios en el control glucémico. Se ha reportado la existencia de interacción con varios sistemas de receptores (alfa adrenérgicos, histamínicos H_1 , muscarínicos, colinérgicos y serotoninínicos); pero el efecto analgésico no puede ser explicado claramente por ninguno de estos (14).

H I P O T E S I S

EL TRATAMIENTO CON ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS DEL TIPO DE LA IMIPRAMINA DISMINUYE EL DOLOR Y OTROS SINTOMAS SUBJETIVOS EN LA NEUROPATIA DIABETICA PERIFERICA.

P L A N T E A M I E N T O

La neuropatía diabética periférica es un desorden neurológico - común, afecta según estudios epidemiológicos entre el 0 - 93% de la población diabética (2).

Thiele y Holzinger en 1899 sintetizaron un componente iminodibencil. Posteriormente Kuhn en 1958 argumentó que la imipramina es útil en el tratamiento de pacientes deprimidos (5).

Varios investigadores han reportado previamente la efectividad de los agentes timolépticos y neurolépticos en el control de síndromes de dolor crónico (Loesser, J. 1975; Kocher 1976) (13, 20).

Kocher en 1965 en base a reportes previos (1951 - 57) trató el dolor crónico con combinaciones de ambos, obteniendo mejoría en el 82% de los casos.

En la literatura existen varios reportes de estudios previos en los cuales la administración de timolépticos en el tratamiento del dolor secundario a procesos neurológicos o cáncer fue efectiva en el 67 - 90% de los casos. (13).

Dalesio en 1967 describe la utilidad de los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de síndromes dolorosos crónicos; incluyendo varios casos con neuropatía diabética aparente. Ha postulado - que estos agentes pueden disminuir el dolor por alteración de la percepción de la calidad e intensidad del mismo en el sistema nervioso central (5, 20).

Davis y colaboradores en 1977 reportaron su experiencia en pacientes tratados con una combinación de flufenacina y amitriptilina

con resultados satisfactorios (6).

Kvinesdal y colaboradores en 1954 puntualizan el efecto benéfico notable de los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento del dolor y síntomas subjetivos inherentes a neuropatía diabética periférica (14).

Por los antecedentes mencionados, se decidió efectuar un estudio prospectivo en un grupo de pacientes con neuropatía diabética periférica, con objeto de evaluar el efecto terapéutico de los antidepresivos tricíclicos del tipo de la imipramina en el control del padecimiento.

PACIENTES Y METODOS

El estudio se desarrolló del 8 de noviembre de 1985 al 17 de febrero de 1986, en un total de 60 pacientes con Diabetes Mellitus vigtos en la consulta externa del servicio de endocrinología del Hospital General " Dr. Darío Fernández Fierro " I.S.S.S.T.E.

En 15 de estos pacientes se estableció diagnóstico clínico de Diabetes Mellitus y Neuropatía Diabética Periférica.

La Diabetes Mellitus tenfa de 2 - 25 años de evolución, bajo control con hipoglucemiantes orales del tipo de las sulfonilureas en 10 casos e insulina NPH en 5 (dosis de 20 - 70 IU).

La Neuropatía Diabética Periférica tenfa una evolución de 2 meses - 8 años; se caracterizó por la presencia de signos neurológicos (alteraciones en las sensaciones de vibración, posición, sensibilidad y reflejos osteotendinosos) y síntomas subjetivos (dolor, disestesias, parestenias, entumecimiento, exacerbación nocturna y trastornos del sueño). Sólo 11 pacientes habfan recibido tratamiento previo con timolépticos (amitriptilina); complejos vitamínicos y carbamacepina por tiempo no especificado, suspendido 6 meses antes del estudio.

El grupo estudiado incluyó 9 hombres y 6 mujeres con edades de 30 - 65 años. promedio de edad 52 años. Todos fueron sometidos a examen físico y neurológico durante el periodo de tratamiento.

Ningún paciente exhibió signos o síntomas de depresión.

El control glucémico fue valorado por determinaciones seriadas de glucosa sanguínea al inicio, 1a., 3a. y 4a semanas de tratamiento

Se solicitaron además exámenes de laboratorio complementarios y electrocardiograma pretratamiento.

Se excluyeron aquellos con :

- 1.- Edad mayor de 65 años.
- 2.- Ulceras en pies.
- 3.- Claudicación intermitente.
- 4.- Amputación.
- 5.- Disfunción renal.
- 6.- Disfunción cardiaca.
- 7.- Anemia severa.
- 8.- Administración de drogas que interaccionan con los antidepresivos tricíclicos (inhibidores de la MAO).
- 9.- Idiosincrasia medicamentosa.
- 10.- Suspensión del tratamiento.

Protocolo de tratamiento :

Todos los pacientes fueron tratados con antidepresivos tricíclicos del tipo de la imipramina durante 4 semanas. En la 1a. semana se administraron 50 mgrs. en una sola dosis nocturna y 75 mgrs. en el resto del periodo de tiempo. Ningún otro tratamiento fue administrado.

Evaluación clínica :

La evaluación clínica de síntomas neuropáticos fue realizada inmediatamente antes del inicio del estudio y al final de cada semana de tratamiento.

Se utilizó una escala de 6 puntos que incluía : dolor, diseste-

bian, parestesias, entumecimiento, exacerbación nocturna y trastornos del sueño; evaluándose como no presentes = 0 ; leve - moderado = 1 ; severo = 2.

Así mismo se llevó a cabo una valoración global de la mejoría - obtenida : 0 = no efecto ; 1 = efecto dudoso o algún efecto ; 2 = efecto notable.

El examen neurológico y de efectos colaterales fue realizado -- con la misma periodicidad.

Los pacientes aceptaron participar en el estudio en base a información verbal.

R E S U L T A D O S

Gráfica No. 1 : Muestra la distribución por sexo de los 15 pacientes con Diabetes Mellitus y Neuropatía Diabética Periférica; con predominio del padecimiento en estudio en el sexo masculino : 9 casos (60%); proporción 3:2.

Cuadro No. 1 : Muestra las características clínicas del grupo de pacientes con neuropatía periférica. Observamos que los rangos de edad estuvieron comprendidos entre 30 - 65 años con promedio de 52 años. La mayor frecuencia se observó durante la 5a. década de la vida 14 de ellos cursaban con Diabetes Mellitus tipo II controlada con hipoglucemiantes orales en 10 casos (67%) e insulina NPH en 4 (las dosis fluctuaron entre 20 - 70 IU diarias); sólo 1 caso con Diabetes Mellitus tipo I.

Cuadro No. 2 : Muestra el tiempo de evolución de la neuropatía periférica; el cual fluctuó entre 2 meses y 8 años; con predominio en el rango de 1 - 5 años en 10 casos (67%).

Cuadro No. 3 : Se observa que los síntomas neuropáticos más frecuentes fueron : disestesias, parestesias y exacerbación nocturna en el total del grupo; dolor unicamente en 12 casos y trastornos del sueño 1 sólo caso.

Gráfica No. 2 : Observamos que la frecuencia cardíaca sufre --- fluctuaciones en posición supina pre y postratamiento en 12 casos, - oscilando entre 60 - 110 latidos x'. Cifras promedio pretratamiento: 78 ± 16 . Cifras promedio postratamiento : 87 ± 12 .

Cuadro No. 4 : Muestra los valores de exámenes de laboratorio -

complementarios en promedio y desviación estándar. Todos dentro de - límites normales.

Gráfica No. 3 : Muestra que existió control metabólico en 8 pacientes; los valores séricos de glucosa pretratamiento fluctuaron en tre 105 - 150 mgrs% y postratamiento entre 90 - 150 mgrs%.

En 7 encontramos glucemias elevadas pretratamiento con valores fluctuantes entre 175 - 384mgrs% y postratamiento 175 - 396mgrs%. Durante el periodo de estudio se hicieron modificaciones al tratamiento de base en los 7 casos con descontrol metabólico.

Los valores promedio de glucosa pre y postratamiento fueron : - 184 \pm 75 y 183 \pm 72 respectivamente.

Gráfica No. 4 : Muestra que los resultados de la valoración global de síntomas neuropáticos durante el periodo de tratamiento fueron notables en 14 de los 15 pacientes estudiados (94%); en 12 la mejoría fue evidente desde el 7o. día a dosis de 50 mgrs diarios, y en el resto (2) a partir de la 3a. semana con dosis de 75 mgrs. No hubo respuesta terapéutica en 1 caso (estadísticamente no significativo).

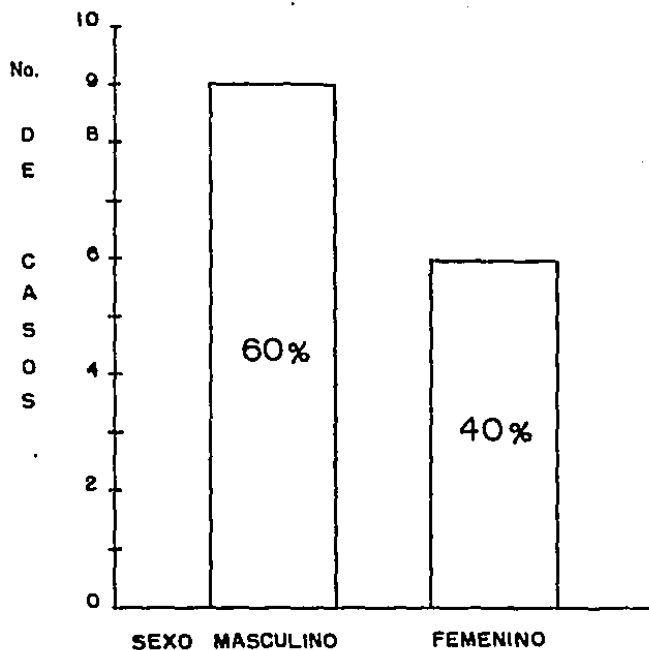
Gráfica No. 5 : Muestra los resultados de la autoevaluación. -- Estos evidencian el efecto benéfico del tratamiento en 14 casos (94 %). En 4 de ellos hubo remisión total de sintomatología a partir de la 3a. semana de tratamiento a dosis ya mencionadas; en el resto (- 10), los síntomas persistieron en forma leve - moderada.

Por el número pequeño de pacientes, la documentación estadística del efecto benéfico del medicamento requeriría una evaluación de

superioridad de por lo menos el 50%.

Cuadro No. 5 : Muestra los efectos colaterales mas frecuentes :
sequedad de boca (7 casos), cefalea y mareo (6 casos). No hubo -
ningún abandono al tratamiento.

Grafica No.1

DISTRIBUCION POR SEXO DE PACIENTES
CON NEUROPATIA DIABETICA PERIFERICA

Cuadro No.1

DATOS CLINICOS DE PACIENTES

No. de PACIENTE	NOMBRE	SEXO	EDAD	TIPO DE DIABETES	TRATAMIENTO
1	ZCM	F	48	II	H.O
2	CTD	F	57	II	H.O
3	UBM	M	59	II	H.O
4	EOM	F	46	II	INSULINA
5	MCA	F	47	II	H.O
6	JB J	M	42	II	INSULINA
7	VSE	M	63	II	H.O
8	CNA	M	65	II	INSULINA
9	CPM	M	60	II	H.O
10	EDJ	M	56	II	H.O
11	OFL	F	30	I	INSULINA
12	CAJ	M	59	II	H.O
13	ALS	F	63	II	INSULINA
14	VOM	M	45	II	H.O
15	ABJ	M	46	II	H.O

Cuadro No.2

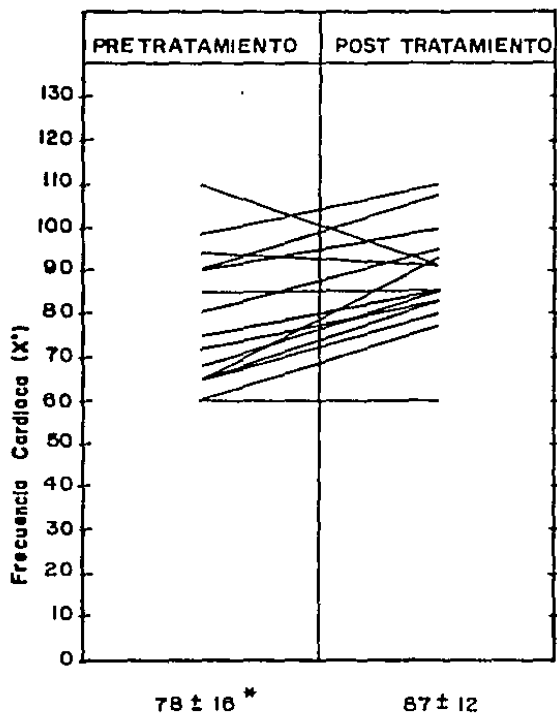
TIEMPO DE EVOLUCION DE LA NEUROPATIA
DIABETICA PERIFERICA

TIEMPO DE EVOLUCION	No. CASOS	%
0-1 año	3	20
1-5 años	10	66
6-10 años	2	14
TOTAL	15	100

Cuadro No.3
DISTRIBUCION DE SINTOMAS
NEUROPATICOS MAS FRECUENTES

SINTOMAS NEUROPATICOS	No. CASOS	%
DISESTESIAS	15	100
PARESTESIAS	15	100
EXACERBACION NOCTURNA	15	100
ENTUMECIMIETO	14	93
DOLOR	12	80
TRANSTORNO SUEÑO	1	7

Grafica No. 2
ALTERACIONES DE LA FRECUENCIA
CARDIACA EN POSICION SUPINA PRE Y
POST TRATAMIENTO



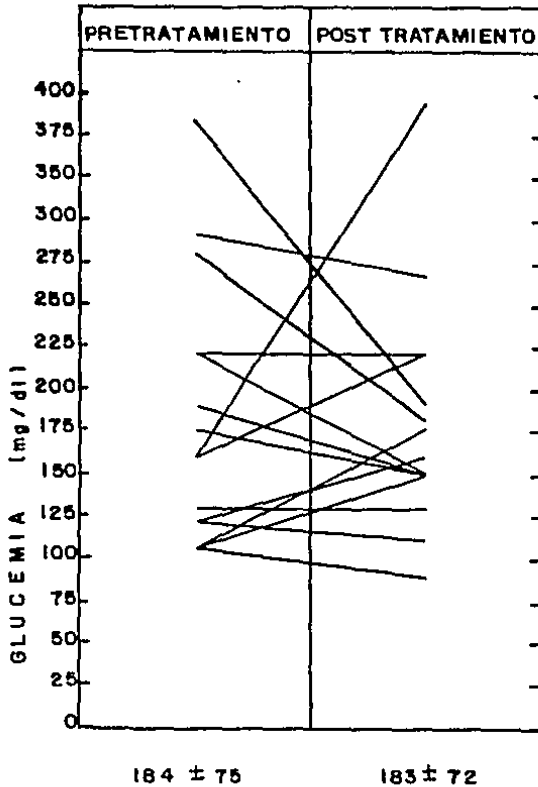
*Promedio \pm desviación estandar

Cuadro No. 4
RESULTADOS DE EXAMENES
COMPLEMENTARIOS PRETRATAMIENTO

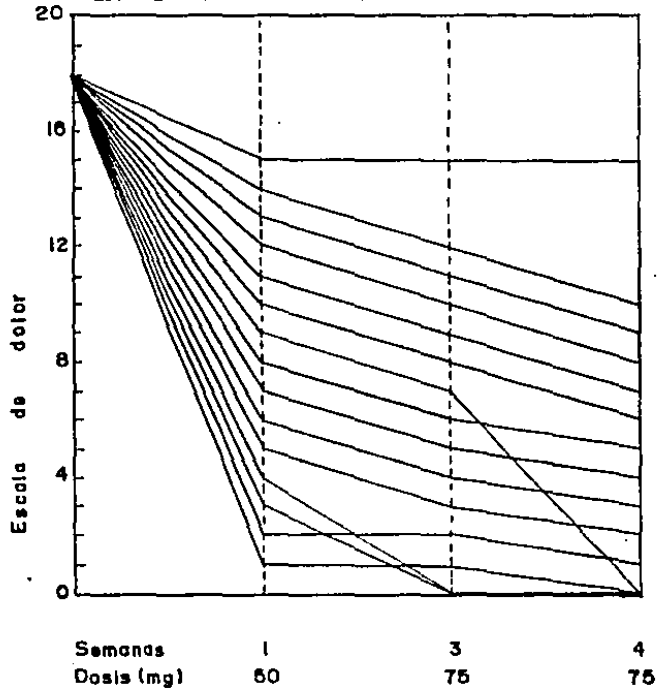
EXAMEN	* VALORES
Hemoglobina	15.2 ± 1.6
Hematocrito	47 ± 4
Glucosa	184 ± 75
Urea	21 ± 7.0
Creatinina	0.8 ± 0.15

* $\bar{x} \pm d.e.$

Grafica No.3
VALORES SERICOS DE GLUCOSA
PRE Y POST TRATAMIENTO



Grafica No.5
 RESULTADOS DE LA AUTOEVALUACION DE
 SINTOMAS NEUROPATICOS DURANTE EL
 PERIODO DE TRATAMIENTO



sin	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	con
sintomas	Leve				Moderado						Severo				sintomas				

Cuadro No.5

EFFECTOS COLATERALES MAS FRECUENTES
DURANTE EL PERIODO DE TRATAMIENTO

EFFECTOS COLATERALES	NO. CASOS	%
SEQUEDAD DE BOCA	7	47
CEFALEA	6	40
MAREO	6	40
VISION BORROSA	2	13
HIPOTENSION	0	0
RETENCION URINARIA	0	0

D I S C U S I O N

La Diabetes Mellitus es un trastorno metabólico frecuente en -- nuestra población; ocupa el primer lugar dentro de la consulta endocrinológica del Hospital General " Dr. Darío Fernández Fierro " I.S. S.S.T.E.

El patrón de deterioro de la microcirculación en diabetes no es explicado satisfactoriamente por ninguna categoría única. Una interacción entre dos o más categorías es una hipótesis razonable. La -- progresión lenta de la microangiopatía diabética favorece una mezcla de adaptación y degeneración en respuesta a varias cargas colocadas en la microcirculación por el estado diabetico.

Los cambios patogénicos pueden ser producidos por el estado dia bético antes que la microangiopatía esté presente. Al mismo tiempo -- no hay evidencia substancial de que cualquier tratamiento o un control completo de la hiperglucemia actuen como una vía significativa -- en la prevención del desarrollo de microangiopatía.

Sin el entendimiento suficiente de los mecanismos responsables del desarrollo de microangiopatía, la aplicación de técnicas actuales o futuras para la prevención y control de complicaciones a largo plazo es difícil.

La neuropatía junto con la retinopatía y nefropatía frecuentemente progresan inexorablemente a pesar de un manejo satisfactorio -- de la hiperglucemia (15).

En nuestro estudio, la incidencia de neuropatía diabética fue -- del 25% en un grupo de 60 pacientes remitidos al servicio de endocr i nología. Según datos de la literatura del 0 - 93% de la población --

diabética cursa con neuropatía diabética. Esta variación tan amplia es secundaria a la selección de pacientes (17).

El presente trabajo ilustra algunos de los problemas metodológicos de estudios clínicos en los cuales se pone a prueba el efecto analgésico de drogas.

La medición del dolor y otros síntomas subjetivos y por consiguiente el efecto terapéutico son difíciles de cuantificar.

El manejo de la neuropatía diabética es un problema clínico difícil que ha sido materia de interés creciente en los últimos años.

El propósito fundamental del estudio fue observar el efecto benéfico notable de los antidepresivos tricíclicos del tipo de la imipramina en el tratamiento de la neuropatía periférica.

En los criterios de selección de pacientes, se excluyeron a los portadores de disfunción renal y cardíaca, anemia severa, úlceras en pies, claudicación intermitente, amputación, estados carenciales, --reacciones inmunes, substancias tóxicas y drogas que interaccionaran con los antidepresivos tricíclicos (inhibidores de la maó).

En los resultados del estudio, se confirmó el predominio del padecimiento en hombres como ya es conocido; ,ayor incidencia en la --quinta década de la vida y a excepción del paciente de 30 años de --edad, la mayor parte del grupo fue homogéneo.

Las alteraciones de la frecuencia cardíaca pueden ser atribuidas a efecto medicamentoso.

Los exámenes de laboratorio complementarios permitieron descartar la coexistencia de procesos patológicos que contraindicaran la -

realización del estudio.

Los valores séricos de glucosa pre y postratamiento estuvieron dentro de límites normales en 8 (67%) de los 14 casos con respuesta terapéutica favorable; en el resto (6) persistieron alterados - (glucosa mayor de 150 mgrs%) a pesar de las modificaciones hechas al tratamiento de base.

Es importante recalcar que el descontrol metabólico persistente quizás condiciona que la respuesta terapéutica no sea total o notable en todo el grupo estudiado; sin embargo en estudios previos se menciona que este efecto benéfico de los antidepresivos tricíclicos podría no estar relacionado a cambios en el control glucémico; ya -- que es conocido que estas drogas interaccionan con varios sistemas de receptores; pero el efecto analgésico no puede ser explicado claramente por ninguno de estos mecanismos (8).

Este hecho correlaciona con los resultados obtenidos en otro estudio donde se obtuvo mejoría en el 60 - 100% de los casos (8).

El resultado de los dos tipos de valoración clínica, correlaciona en el 100% de los casos; en ambos se observó mejoría de la sintomatología en 14 pacientes (94%); siendo en 4 total al finalizar la tercera semana de tratamiento y en el resto moderada a partir del inicio de la segunda semana.

Es importante recalcar que con las dosis utilizadas es poco probable que se obtuvieran efectos psicoterapéuticos que de alguna manera explicaran la respuesta notable al tratamiento; así mismo el período de tiempo en el que se observó la respuesta terapéutica no coincide con el esperado en los casos de depresión (3 - 6 semanas).

Aunque en reportes previos se menciona que el síndrome doloroso de las extremidades inferiores de la neuropatía diabética es un equivalente de depresión (10).

Cuando se analizaron los resultados por sexos, se corroboró pre dominio de la respuesta notable en hombres (7 casos); la dosis mínima utilizada fue de 50 mgra diarios, obteniéndose mejoría en el -- 67% de los casos; y 75 mgrs como dosis máxima.

La hipótesis se confirmó con los resultados obtenidos. Lo limitado del grupo y del período de estudio no permiten establecer conclusiones mayores.

No hubo respuesta significativa en la remisión de alteraciones neurológicas (sensibilidad y reflejos osteotendinosos).

Por el diseño del estudio no fue posible precisar varios hechos como :

1.- La concentración plasmática de la droga y la magnitud de -- la respuesta clínica.

2.- Evaluación electromiográfica pre y postratamiento.

3.- Relación o interrelación con otros principios de tratamiento (neurolépticos, carbamacepina).

CONCLUSIONES

1.- El estudio puntualiza un efecto benéfico notable de los antidepressivos tricíclicos (imipramina) en el tratamiento de la neuropatía diabética periférica.

2.- El efecto terapéutico fue observado a partir del séptimo día de tratamiento.

3.- La variabilidad de la respuesta terapéutica pudiera estar relacionada a fluctuaciones en la concentración plasmática de la droga (hecho no confirmado en el estudio).

4.- Nuestros datos no apoyan el punto de vista de que este efecto analgésico sea mediado por un efecto antidepressivo.

5.- Ninguno de nuestros pacientes tenía datos clínicos de depresión.

6.- La imipramina es un antidepressivo tricíclico muy bien tolerado; su administración no produjo ningún tipo de complicación. Los efectos colaterales son escasos y bien tolerados. Por el período de tratamiento tan corto, el costo es relativamente bajo en comparación con otros medicamentos (carbamacepina, amitriptilina).

7.- En estudios posteriores es importante la realización de un control metabólico adecuado mediante determinaciones seriadas de hemoglobina glucosilada.

8.- El control metabólico de la Diabetes Mellitus continua siendo parte fundamental en el tratamiento de la neuropatía diabética periférica.

9.- La electromiografía pre y postratamiento es de vital impor-

tancia en la evaluación terapéutica de cualquier fármaco utilizado - en el control de la neuropatía diabética periférica.

10.- Nuestros resultados deben ser seguidos por un estudio posterior controlado con comparaciones de niveles séricos de la droga y otros principios de tratamiento.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Bell, D. DIABETIC NEUROPATHY. Postgrad Med 1982; 71: 60 - - 67 pp.
- 2.- Brown, M. et al. DIABETIC NEUROPATHY. Ann Neurol 1984; 15; 2 - 12 pp.
- 3.- Brown, MR. et al. CENTRAL AND PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM COMPLICATIONS. Diabetes 1982; 31: supp 1. 65 - 70 pp.
- 4.- Colwell, J. et al. VASCULAR DISEASE IN DIABETES: PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND THERAPY. Arch Intern Med 1979; 139: 225 - 229 pp.
- 5.- Dalessio, D. CHRONIC PAIN SYNDROMES AND DISORDERED CORTICAL INHIBITION : EFFECTS OF TRICYCLIC COMPOUNDS. Dis Nerv System 1967; - 28: 325 - 328 pp.
- 6.- Davis, J. et al. PERIPHERAL DIABETIC NEUROPATHY TREATED --- WITH AMITRIPTYLINE AND FLUPHENAZINE. Jama 1977; 238: 2291 - 2292 pp.
- 7.- Ewing, D. et al. DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY. Br Med J 1982; 285: 916 - 918 pp.
- 8.- Gabbay, K. THE SORBITOL PATHWAY AND THE COMPLICATIONS OF -- DIABETES. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital 1973; 288 831 - 836 pp.
- 9.- Gade, G. DIABETIC NEUROPATHIC CACHEXIA. BENEFICIAL RESPONSE TO COMBINATION THERAPY WITH AMITRIPTYLINE AND FLUPHENAZINE. Jama --- 1980; 243: 1160 - 1161 pp.
- 10.- Greene, D. et al. ACTION OF SORBINIL IN DIABETIC PERIPHE--

RAL NERVE. RELATIONSHIP OF POLYOL (SORBITOL) PATHWAY INHIBITION -- TO A MYO-INOSITOL - MEDIATED DEFECT IN SODIUM - POTASSIUM ATP ASE AC TIVITY. Diabetes 1984; 33: 712 - 715 pp.

11.- Hilsted, J. REVIEW PATHOPHYSIOLOGY IN DIABETIC AUTONOMIC - NEUROPATHY ; CARDIOVASCULAR, HORMONAL AND METABOLIC STUDIES. Diabe-- tes 1982; 31: 730 - 737 pp.

12.- Jaspán, J. et al. TREATMENT OF SEVERELY PAINFUL DIAEBETIC - NEUROPATHY WITH AN ALDÓSE REDUCTASE INHIBITOR : RELIEF OF PAIN AND - IMPROVED SOMATIC AND AUTOMATIC NERVE FUNCTION. Lancet 1983; 758 - - 762 pp.

13.- Kocher, R. THE USE OF PSYCHOTROPIC DRUGS IN THE TREATMENT OF CHRONIC SEVERE PAINS. Eur Neurol 1976; 14: 458 - 464 pp.

14.- Kvinesdal, B. et al. IMIPRAMINE TREATMENT OF PAINFUL DIAEBETIC NEUROPATHY. Jama 1984; 251: 1727 - 1730 pp.

15.- Mc Millan, D. DETERIORATION OF THE MICROCIRCULATION IN DIA BETES. Diabetes 1975; 24 : 944 - 952 pp.

16.- Mitas, J. DIAEBETIC NEUROPATHIC PAIN : CONTROL BY AMITRIP-- TYLINE AND FLUPHENAZINE IN RENAL INSUFFICIENCY. South Med J 1963; 76 462 - 463 pp.

17.- Morley, G. et al. MECHANISM OF PAIN IN DIAEBETIC PERIPHERAL NEUROPATHY ; EFFECT OF GLUCOSE ON PAIN PERCEPTION IN HUMANS. Am J -- Med 1984; 77 : 79 - 82 pp.

18.- Porte, D. DIAEBETIC NEUROPATHY AND PLASMA GLUCOSE CONTROL. Am J Med 1981; 70 : 195 - 200 pp.

19.- Thomas, P. CLINICAL FEATURES AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS. -

PERIPHERAL NEUROPATHY. W. B. Sanders Co. 1975; 495 - 512 pp.

20.- Turkington, R. DEPRESSION MASQUERADING AS DIABETIC NEUROPATHY. Jama 1980; 243 : 1147 - 1150 pp.

21.- Winegrad, I. DIABETIC POLYNEUROPATHY : THE IMPORTANCE OF - INSULIN DEFICIENCY, HYPERTHYREOSIS AND ALTERATIONS IN MYO-INOSITOL METABOLISM IN ITS PATHOGENESIS. N Engl J Med 1976; 1416 - 1420 pp.

22.- Young, R. et al. A CONTROLLED TRIAL OF SORBINIL AND ALDOSE REDUCTASE INHIBITOR IN CHRONIC PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY. Diabetes 1983; 32 : 938 - 942 pp.