

11227  
201.50.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES  
FACULTAD DE MEDICINA

COMPARACION DE LOS EFECTOS ANALGESICOS DE LA  
CARGAMACEPINA, SULINDAC Y PLACEBO EN EL TRA-  
TAMIENTO SIMTOMATICO DE LA NEUROPATIA DIABE-  
TICA PERIFERICA.

TESIS DE POSTGRADO -  
PARA OBTENER EL RECONOCIMIENTO UNIVERSITARIO  
COMO: ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.

P R E S E N T A :

DR. ISIDRO RAMÍREZ FRANCO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CEM.

MEXICO, D. F.

1989

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## I N D I C E

	pag.
1o. INTRODUCCION . . . . .	1
2o. ANTECEDENTES . . . . .	2
3o. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA, HIPOTESIS Y OBJETIVO . . . . .	7
4o. MATERIAL Y METODOS . . . . .	8
5o. RESULTADOS . . . . .	11
6o. CUADROS Y GRAFICAS . . . . .	13
7o. DISCUSION . . . . .	21
8o. CONCLUSIONES . . . . .	22
9o. BIBLIOGRAFIA . . . . .	23

## INTRODUCCION:

La neuropatía periférica es considerada como una de las complicaciones tardías de la diabetes más frecuente; y quizás la más incomoda, se calcula que 66% de los diabéticos en el momento del diagnóstico cursan ya con neuropatía periférica y que 50% de los -- diabéticos después de los 25 años de diagnosticados cursan con esta complicación (1,4). En la actualidad se reconocen tres síndromes neuro, lógicos principales: Polineuropatía distal simétrica, -- neuropatía motora proximal simétrica y neuropatía focal asimétrica, estos síndromes pueden coexistir y en la mayoría de las polineuropatías se encuentra involucrado en forma concomitante fibras sensitivas, motoras y autonómicas (3,4). Su verdadera patogenia -- se desconoce, se han propuesto múltiples teorías tales como: la -- hipoxia, factores ambientales, pobre control de la diabetes, deficiencia de insulina, alteraciones en los ácidos grasos libres, -- contenido de mielina neuronal y la más aceptada: la acumulación -- de sorbitol intracelular mediada por la vía de los polioles que -- conduce a una acumulación de sorbitol en el tejido nervioso, inhibe la captación del mioinositol por el nervio lo cual conduce a una alteración en el metabolismo del fosfatidilinositol alterando las propiedades de conducción del nervio. (4,44)

Múltiples tratamientos se han propuesto tales como: llevar un control estricto de la diabetes, vitaminas del complejo "B" como: la piridoxina, inhibidores de la aldosa reductasa como: el alrestatín, sorbinil, tolrestát y más reciente entre el CN 02235 y estatil, ninguno de ellos aprobado por la FDA por su dudosa utilidad y sus efectos secundarios, se ha empleado el mioinositol con resultados positivos a muy largo plazo, agentes homeopáticos -- como: la past. nifilina con mejoría subjetiva, tratamiento sintomático con la combinación de fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos con resultados positivos, finalmente también se han empleado los analgésicos anti-inflamatorios no esteroides con resultados parciales. (30-35)

En el presente trabajo se pretende investigar en forma prospectiva según el método de Brüll y generalizando los efectos analgésicos de la carbamazepina comparada con el sulindac en la neuropatía -- diabética periférica.

## ANTECEDENTES

La neuropatía diabética periférica es una de las complicaciones tardías de la diabetes mellitus más comunes y probablemente la más incómoda de las complicaciones. En la actualidad se calcula que el 8% de los pacientes diabéticos de reciente diagnóstico cursan con esta entidad y que el 50% de los pacientes que tienen 25 o más años de diagnosticados. En la actualidad se reconocen 3 síndromes neuropáticos mayores: 1) Polineuropatía distal simétrica, 2) neuropatía motora proximal simétrica y 3) Neuropatía focal asimétrica. Estos síndromes pueden presentarse en forma individual y coexistir con polineuropatía sensorial, motora y autónoma. (1,43).

Su verdadera patogenia aún se desconoce; se han propuesto múltiples hipótesis tales como: la de la hipoxia donde intervienen factores vasculares, (2,3,4) ambientales (4) por el control de la diabetes, deficiencia o falta de insulina, alteraciones en los ácidos grasos libres, en el contenido de mielina neuronal (1,4,5) y la más simple y aceptada es la que existe acumulación de sorbitol intracelular mediada por la vía de los polioles por medio de 2 reacciones consecutivas: 1) la glucosa libre es reducida a sorbitol por la enzima aldolasa-reductasa y 2) segunda reacción en la que el sorbitol es desdoblado a fructosa libre por la enzima sorbitol deshidrogenasa, ocurriendo cambios en la vía nerviosa periférica, el cristalino, la retina, endotelio vascular y los capilares renales conduciendo a efectos tóxicos en cada una de las células (1,4). Debido a la acumulación del sorbitol existe un incremento cuántico en el interior de la célula y una deshidratación celular con el consiguiente de la colágena en el tejido extracelular (6). La acumulación del sorbitol conduce a una disminución de la síntesis y transporte de proteínas dentro del axón (7), reduce la Na-K-ATPasa (4,8) esto puede conducir a la disminución del consumo de energía, la acumulación de sodio en el nodo de Ranvier, reduciendo en forma aguda la generación de potenciales de acción "distancia axonal" y enormalidades bioquímicas y fisiológicas severas en el transporte a través de la membrana celular (9,9,10). Por otro lado en la diabetes experimental se ha observado una reducción en la incorporación de los aminoácidos en los ganglios de las raíces dorsales (11).

Se ha visto también reducción en la incorporación de glicolípidos y aminoácidos a la mielina debido a la deficiencia de inulina (4). La glucosilación no enzimática de lipoproteínas incluye la de los nervios periféricos, contribuye a la neuropatía periférica, además de la acumulación excesiva de glicógeno (4). Debido a la deficiencia de inulina y la hiperlucemia se ha visto una reducción en las concentraciones de mioinositol correlacionado con la reducción de la velocidad de conducción nerviosa aunque la reducción del mioinositol en el nervio humano es poco clara.

La hipótesis hipóxica propuesta en el estado diabético resulta de una anomalía capilar prehológica que reduce o provoca una disminución en la irrigación sanguínea y liberación de oxígeno al nervio, (12) resultado alteraciones metabólicas que requieren energía y un círculo vicioso del daño microvascular o hipoxia futura. En la neuropatía diabética de 4 meses de evolución en modelos experimentales, existe una reducción del flujo sanguíneo en una tercera parte del nervio diabético con incremento en la resistencia vascular del 170% que sugiere estenosis capilares e hiperviscosidad (4,12) esta es una reducción significativa de la presión del oxígeno del endoneuro sugiriendo que la reducción del flujo sanguíneo al nervio es primario y no debida a la demanda tisular reducida, esta conduce a un incremento de fosfato creatínico que es almacenado y fuente de adenosin trifosfato e incremento de lactato (12, 13).

En la hipóxia crónica de 15 días de 10 semanas en ratas normales la conducción nerviosa es mucho más lenta y el bloqueo de la conducción isquémica en la ausencia de hiperglicemia, la acumulación de sorbitol, la disminución de mioinositol e actividad de la exoquinasa del nervio y la actividad del fosfatofructoquinasa (14). El tratamiento en animales con diabetes experimental con oxígeno enriquecido mejora la conducción, se normalizan los niveles de glucosa, sorbitol y fructosa en el endoneuro (15), también mejora la biosíntesis de los lípidos parcialmente por la baja concentración de acetato c. La biosíntesis de los lípidos vista en animales con hipoxia se reduce al 50% de su actividad (16). La hipóxia también se ve afectada por alteraciones en la membrana del eritrocito y la flexibilidad (17), patología capilar en el nervio del diabético (18), sensibilidad en el transporte axoplásmico con hipoxia (4) y la coincidencia de todas las complicaciones microvasculares incluyendo el engrosamiento de la pared capilar.

En lo que respecta al tratamiento, básicamente en mantener los niveles de glucosa dentro de lo normal, al igual que los lípidos y llevar a un peso corporal ideal. Se ha establecido una relación entre la duración de la diabetes y el desarrollo de la neuropatía diabética antes de iniciar la terapéutica, la alteración de la velocidad de conducción nerviosa y resistencia a la isquemia en el bloqueo de conducción después del tratamiento (18), la mejoría se ha observado hasta 6 meses después de llevar un buen control de la diabetes (19,20). La administración de insulina mediante la bomba de infusión continua subcutánea para llevar a cabo un buen control de la diabetes, se ha observado que requiere de por lo menos 4 meses de tratamiento para mejorar la velocidad de conducción y un régimen de 8 meses para mejorar la sensibilidad vibratoria (21). Se han empleado las vitaminas; específicamente las del grupo "B" sin justificar su empleo. Un estudio realizado doble ciego controlado con piridoxina no mostró utilidad a pesar de que los niveles bajos de piridoxina fueron demostrados (4,22,23). No se ha esclarecido si los niveles bajos de piridoxina en pacientes con neuropatía periférica es el resultado del metabolismo de la insulina y la labilidad subsecuente en el desarrollo de la neuropatía diabética, se ha considerado que la piridoxina sea responsable en cierta forma del metabolismo de la glucosa (24). Los recientes estudios han sido enfocados a la manipulación del metabolismo del nervio particularmente con los inhibidores de la aldolasa reductasa. Varios ensayos clínicos tienden a mostrar efectos favorables (25-28) la mayoría de los datos obtenidos han sido del alrestatín, sorbinil, talrestat y más recientemente el GM 02235 y el estatil con potencia diferente, vida media y efectos colaterales (4). Los efectos secundarios a largo plazo de los inhibidores de la aldolasa-reductasa son aún desconocidos, existe la formación de anticuerpos, se purificaron con ra enzimas que muestran una diferencia significativa entre la reactividad cruzada en los serotipos y probablemente entre los tejidos. Las diferencias significativas observadas en la susceptibilidad de los inhibidores de la aldolasa-reductasa en diferentes tejidos de diferentes especies, dependiendo de la estructura del agente empleado (29), el alrestatín se ha reportado con una toxicidad leve y demandó con fluctuaciones en cuanto a su efectividad reportada (30).



El carbónil, un espíroide atóico es el primer fármaco aldolasa-reductasa, efectivo que previene la formación de cataratas en animales diabéticos y que mejora la velocidad de conducción en ratas diabéticas, en ensayos con humanos con una duración de 27 semanas han mostrado mejoría en cuanto al dolor, parestesias y velocidad de conducción nerviosa de 24/mseg, (25), los ensayos llevados a 6 meses no han observado mejoría comparada con aquellos ensayos realizados en poco tiempo, pero sí se han asociado los efectos secundarios tales como: exantema maculoso-eritematoso medio por complejos inmunes con o sin fiebre, pancitopenia, linfadenopatía que aparece de 6 a 14 días después de iniciado el tratamiento y que desaparece al suspenderlo (27).

Actualmente el tolrestat fué desarrollado para reemplazar el alrestatin, utilizado en estudios doble-ciego placebo controlado durante 1 año, mostrando mejoría en la velocidad de conducción nerviosa. 24 semanas después de haber iniciado el tratamiento, en cerca de 4% de los pacientes se observo incremento reversible de las enzimas hepáticas una vez suspendido el tratamiento (31).

Ninguno de los inhibidores de la aldolasa-reductasa han sido aprobados por la FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) por su dudosa utilidad y por sus efectos secundarios (4).

Se han utilizado también para el tratamiento de la neuropatía periférica las dietas ricas en nicotinil siendo inconclusas y contradictorias en cuanto a su efectividad (32), se ha enfatizado que se requiere de por lo menos 6 meses de dieta para mejorar la velocidad de conducción de las fibras pequeñas. El mejoramiento subjetivo del dolor o las parestesias, en conjunto con incremento mínimo de la velocidad de conducción (de 1 a 2 m) pueda indicar significancia en cuanto su efecto benéfico (4,32).

Otros ensayos clínicos que se han utilizado con los gangliocidos, que son complejos oligosacáridos con alguna mejoría en las mediciones clínicas y fisiológicas incrementando el proceso de reinervación (4,33), por incorporar a la membrana neuronal algunas enzimas incluyendo Na-K-ATPasa, mostrando mejoría estadísticamente significativa en la sensibilidad de las extremidades inferiores sin mejorar los parámetros fisiológicos. Actualmente --

los gangliósidos no están disponibles en el uso clínico ordinario (34). La pentoxifilina es un derivado sintético de las xantinas que se han empleado para incrementar la flexibilidad de los eritrocitos e incrementar la oxigenación tisular, mejorando subjetivamente las parastasio compar lo con placebo (35).

El tratamiento sintomático del dolor de la neuropatía diabética periférica a menudo es difícil y desafiante aunque se han utilizado combinaciones de fenotiazinas y antidepresivos -- tricíclicos específicamente la flufenazina y amitriptilina (36). Otros reportes es los que se han utiliz de los tricíclicos en forma individual, mostrando ser útiles (37). En ciertos casos el dolor es leve y se han empleado los analgésicos anti-inflamatorios no esteroides como el ácido acetilsalicílico, paracetamol antes de emplear los tricíclicos o fenotiazinas (38). En estudios doble-cego, controlado, la carbamazepina fué de gran utilidad, pero debe ser utilizado en el tratamiento refractario -- (39-41). Se han empleado las infusiones de lidocaina intravenosa bajo monitoreo electrocardiográfico mejorando el dolor por espacio de 3 a 21 días, en pacientes resistentes a otros tratamientos (42). Por último recientemente se ha empleado el sulindac, un derivado del ácido indol acético, un analgésico anti-inflamatorio no esteroides con buenos resultados y que además se piensa que tiene efectos inhibitorios sobre la ciclooxigenasa/reductasa -- (43).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el tratamiento sintomático de la neuropatía diabética periférica, ¿son superiores la carbamacepina y el sulindac al placebo?

## HIPOTESIS

En el tratamiento sintomático de la neuropatía diabética periférica la carbamacepina y el sulindac son superiores al placebo.

## OBJETIVO

Demostrar que la carbamacepina y el sulindac son superiores al placebo en el tratamiento sintomático de la neuropatía diabética periférica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron pacientes diabéticos tipo II (1) independientemente del tiempo de evolución, con neuropatía diabética periférica, en los meses julio de 1988 a Febrero de 1989 vistos en la consulta externa del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional.

Los criterios de inclusión fueron:

- 1.- Pacientes con diabetes mellitus tipo II con neuropatía diabética periférica independientemente del tiempo de evolución de la diabetes y la neuropatía.
- 2.- Edad entre 20 y 70 años de ambos sexos
- 3.- Glucosa en ayuno de menos de 180 mg/dL.

Criterios de no inclusión:

- 1.- Pacientes con enfermedad sistémica grave (afección de dos o más sistemas).
- 2.- Pacientes con neuropatía periférica por déficit de vitaminas B12, alcoholismo, uremia, enfermedad vascular periférica o tratados con izoniazida.
- 3.- Pacientes con tratamiento de alguna de las drogas estudiadas por lo menos 2 mes previo al estudio.
- 4.- VDRL positiva
- 5.- Intolerancia conocida para alguna de las drogas estudiadas.
- 6.- Pacientes con anemia reglobulítica.

Criterios tomados en cuenta para excluirlas:

- 1.- Pacientes que no tomaron el tratamiento.
- 2.- Descompensación importante de la diabetes e infecciones sobregregadas.
- 3.- Efectos adversos en alguna de las drogas.
- 4.- Otras drogas administradas que interfieren con los fármacos tales como la warfarina, fenobarbital y otros anticonvulsivantes.

Todos los pacientes se les solicitó su autorización por escrito para participar en el estudio (anexo 2). Todos se les practicaron exámenes de la oratoria tales como: biometría hemática, - electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático, depuración de creatinina de orina de 24 horas, urea, creatinina y - glucosa sérica en 3 determinaciones al inicio de cada una de -- las fases de tratamiento. Se tomó electrocardiograma, radiografía postero-anterior de tórax y electroencefalografía, se realizó -- una exploración neurológica de las cuatro extremidades.

Todos los pacientes fueron asignados al azar a cada grupo para recibir diferente orden de las drogas; la carbamazepina se administró en forma de tabletas de 200 mgs. 1 cada 12 horas durante un lapso de 3 semanas en un frasco marcado con la letra - "A". Al finalizar este período se solicitó el frasco para recuento de las tabletas restantes. El sulindac fué administrado en tabletas de 200 mgs. tomando 1 cada 12 horas durante un lapso de 3 semanas después de una semana de lavado y se proporciono -- en un frasco marcado con la letra "B". Al finalizar este período se solicitó el frasco y se realizó el recuento de las tabletas restantes. El placebo se administró en forma de tabletas de talco inerte de 200 mgs. proporcionado en un frasco marcado con la letra "C", tomando 1 cada 12 horas durante un lapso de 3 semanas y al finalizar este período se solicitó el frasco para recuento de las tabletas restantes.

El dolor por neuropatía diabética periférica se definió como aquellos pacientes que presentó con dolor en las extremidades inferiores y superiores tipo quemante, ardoroso o punzante, ca -- lombres, entumecimiento, sensación de frialdad y que se agrava durante la noche como se describió previamente (45). Descartando que el dolor fuese de origen osteoarticular, o insuficiencia venosa, el dolor de la neuropatía diabética periférica fué medido de acuerdo a una escala análoga visual, descrita y validada previamente (46) con una medición basal al inicio de cada trata

miento y durante cada semana completando 4 mediciones en cada fase de tratamiento (anexo 1).

El diseño del estudio correspondió a un ensayo clínico, prospectivo, longitudinal, comparativo, cruzado, ciego-simple en el que los propios pacientes fueron sus controles. Al finalizar cada periodo de tratamiento según el orden de las drogas se dejó un periodo de lavado considerado 5 veces la vida media de cada una de las drogas estudiadas (una semana) y el enfermo debía anotar que tratamiento creía que se le había asignado (carbama-cepina, sulindac o placebo) como control de calidad del procedimiento a ciegas.

## RESULTADOS

De los 12 pacientes inicialmente incluidos, se excluyeron 4, una paciente por contar con historio de estiramiento de la columna vertebral que inicialmente había ocultado, una paciente por cursar con descompensación metabólica severa con infección de las vías urinarias y dos pacientes más abandonaron el tratamiento (tabla 2). De los 8 pacientes restantes; 6 fueron mujeres y 2 hombres (tabla 1) - la edad promedio de 57.5 años, (41-68 años) la evolución de la diabetes promedio de 15.6 años, (3-28 años) y la evolución promedio de la neuropatía periférica de 1.8 años (2 meses-4 años), 4 de ellos se trataban con glibenclamida, 2 con tolbutamida, 1 con insulina y solo con dieta. De los pacientes asignados a cada grupo al azar, 4 de ellos iniciaron con el orden de las drogas A-B-C y todos concluyeron el tratamiento, otros 4 iniciaron el orden de las drogas B-C-A de los cuáles solo 3 concluyeron el tratamiento y 4 pacientes iniciaron el orden de las drogas C-A-B de los cuáles sólo 1 concluyó el tratamiento. (Tablas 1 y 2)

En la gráfica 1 se muestra la respuesta del índice de dolor de cada uno de los tratamientos hubo diferencias en el índice de dolor de los 3 grupos ( $p < 0.01$ ) y una disminución significativa del índice de dolor en los 3 grupos con respecto de la basal ( $p < 0.01$ ); Además, hubo una interacción significativa entre grupo y tiempo y la disminución fue más importante en los sujetos del grupo A que en el B y que en el C, mas en B que en el C.

En cuanto a la diferencia de puntaje con respecto a la medición basal de cada uno de los tratamientos, los resultados del análisis de varianza mostraron diferencia estadísticamente significativa entre la respuesta de los 3 grupos y a través del tiempo ( $p < 0.01$  Respectivamente) y también una interacción significativa entre tiempo y grupo, que fué mayor para los que tomaron carbamazepina y sulindac que entre los que tomaron placebo (gráfica 2) (cuadro 3).

Los niveles de glicemia al final de cada uno de los tratamientos fueron: 186.75 ± 13.05 mg/dl para el tratamiento "A", de

197.75 ± 19.75 mg/dL para el grupo de tratamiento "B" y de 178.5 ± 18.12 mg/dL para el grupo del tratamiento "C", se aplicó la prueba t para muestras dependientes y no se encontró diferencias significativas entre los 3 grupos (gráfica no. 4) (cuadro no.5).

En cuanto al procedimiento a ciegas, solo 2 de los 3 sujetos pudieron adivinar cual fue el orden de tratamientos que recibieron, y esto no fué significativamente diferente de lo que se pararía encontrarse solo por el azar ( $\chi^2 = 0.98$  p > 0.05). De hecho el desacuerdo fué substancial (medido con la prueba Kappa = -0.57) y no encontramos tendencia hacia cualquiera de ellos (cuadro no.6).

Durante la exploración neurológica todos los pacientes mostraron disminución en la respuesta a los reflejos miotáticos y alteraciones en la sensibilidad superficial y profunda. Los exámenes de laboratorio tomados se mantuvieron dentro de lo normal así como la radiografía postero-anterior de torax y el electrocardiograma, a 2 pacientes con retinopatía diabética se les sometió a fotocoagulación.



RELACION DE PACIENTES INCLUIDOS QUE TERMINARON EL ESTUDIO

PACIENTE No.	EDAD EN AÑOS	SEXO	EVLUCION DE LA ENF.	TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD	EVLUCION DE LA NEUROPATIA	TIPO DE AFECION	ORDEN DEL TRATAMIENTO
1	63	FEM.	18 años	INSULINA Y DIETA	4 años	POLINEURO PATIA MIXTA	B-C-A
2	62	MASC	25 años	GLIBENCLAMIDA	3 años	POLINEURO PATIA MIXTA	C-A-B
3	66	FEM.	20 años	TOLEBUTAMIDA	1 año	POLINEURO PATIA MIXTA	B-C-A
4	49	FEM.	8 años	GLIBENCLAMIDA	4 meses	POLINEURO PATIA MIXTA	A-B-C
5	60	MASC	11 años	GLIBENCLAMIDA	6 meses	POLINEURO PATIA MIXTA	B-C-A
6	41	FEM.	16 años	TOLEBUTAMIDA	2 meses	POLINEURO PATIA MIXTA	A-B-C
7	64	FEM.	8 años	DIETA	10 meses	POLINEURO PATIA MIXTA	A-B-C
8	51	FEM.	24 años	GLIBENCLAMIDA	4 años	POLINEURO PATIA MIXTA	A-B-C

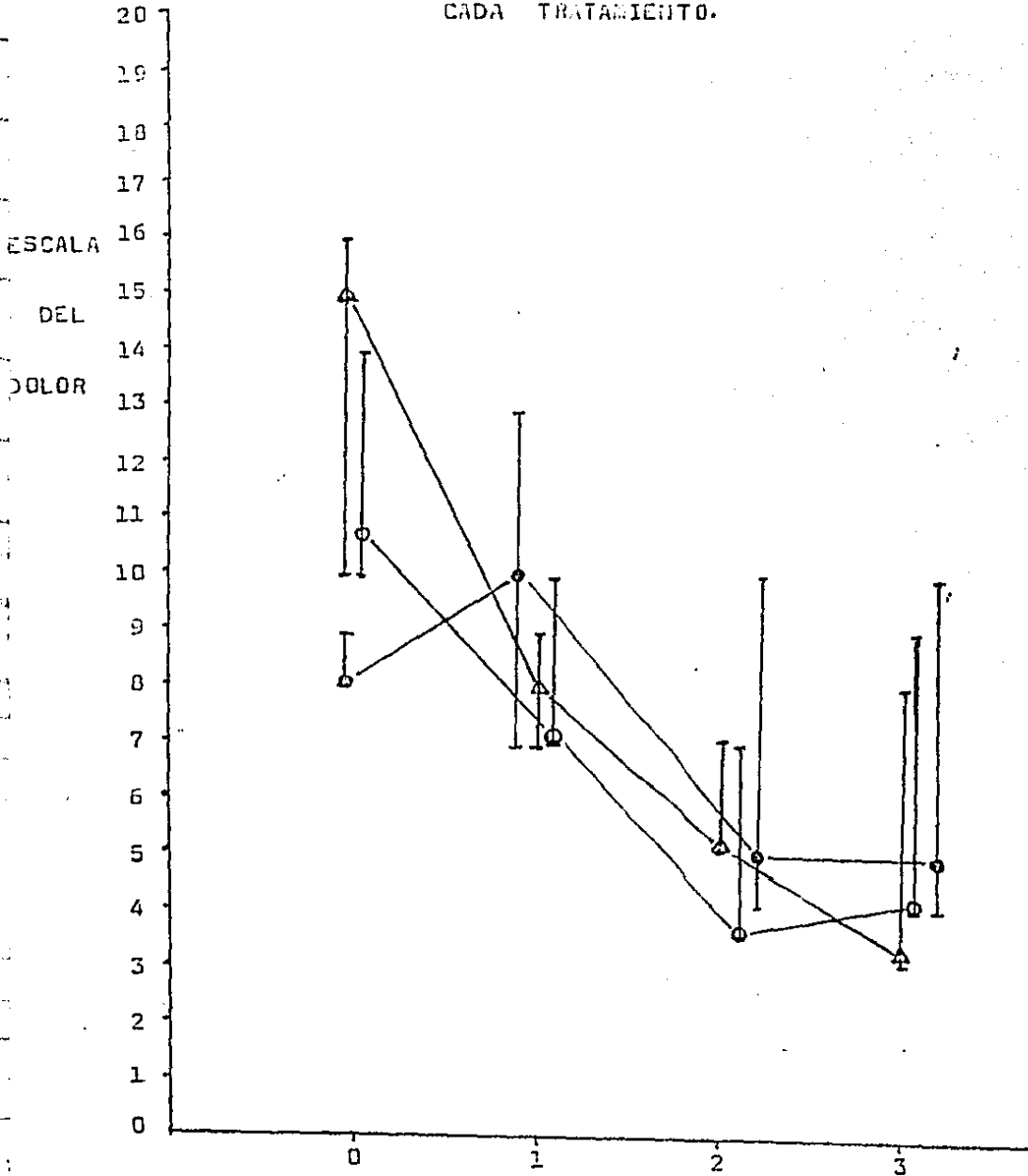
CUADRO no. 1

RELACION DE PACIENTES INCLUIDOS QUE NO TERMINARON EL ESTUDIO

PACIENTE No.	EDAD EN AÑOS	SEXO	EVLUCION DE LA ENF.	TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD	EVLUCION DE LA NEUROPATIA	ORDEN DE EL TRATAMIENTO	MOTIVO DE LA EXCLUSION
1	49	FEM.	16 años	GLIBENCLAMIDA	1 año	B-C-A	POR FOMBA COLICADA EN UNO DE LOS OJOS.
2	60	FEM.	30 años	INSULINA	2 años	C-A-B	ABANDONO EL TRATAMIENTO
3	42	FEM.	20 años	GLIBENCLAMIDA	1 año	C-A-B	DESCONTROL DE GLUCOSA DEVENIO EN IVAN.
4	56	FEM.	19 años	TOLEBUTAMIDA	3 años	C-A-B	ABANDONO EL TRATAMIENTO

CUADRO no. 2

CURVAS DE RESPUESTAS DE DOLOR DE  
CADA TRATAMIENTO.



- △ CARBAMACEPINA
- SULINDAC
- PLACEBO

La Gráfica muestra las medianas y desviación porcentilica de acuerdo al puntaje obtenido de cada uno de los grupos.

GRAFICA no 1

-15-  
PUNTAJES CRUDOS QUE SE OBTUVIERON EN  
LOS TRES TRATAMIENTOS

	BASAL	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3
TRATA- MIENTO "A"	9	8	3	3
	16	5	7	3
	7	9	5	3
	15	3	5	3
	10	7	5	4
	16	10	14	13
	20	14	18	13
	15	4	4	1

TRATA- MIENTO "B"	9	3	10	14
	14	7	7	7
	20	10	12	11
	10	5	3	2
	12	7	7	7
	11	10	12	9
	15	14	12	9
	4	3	4	3

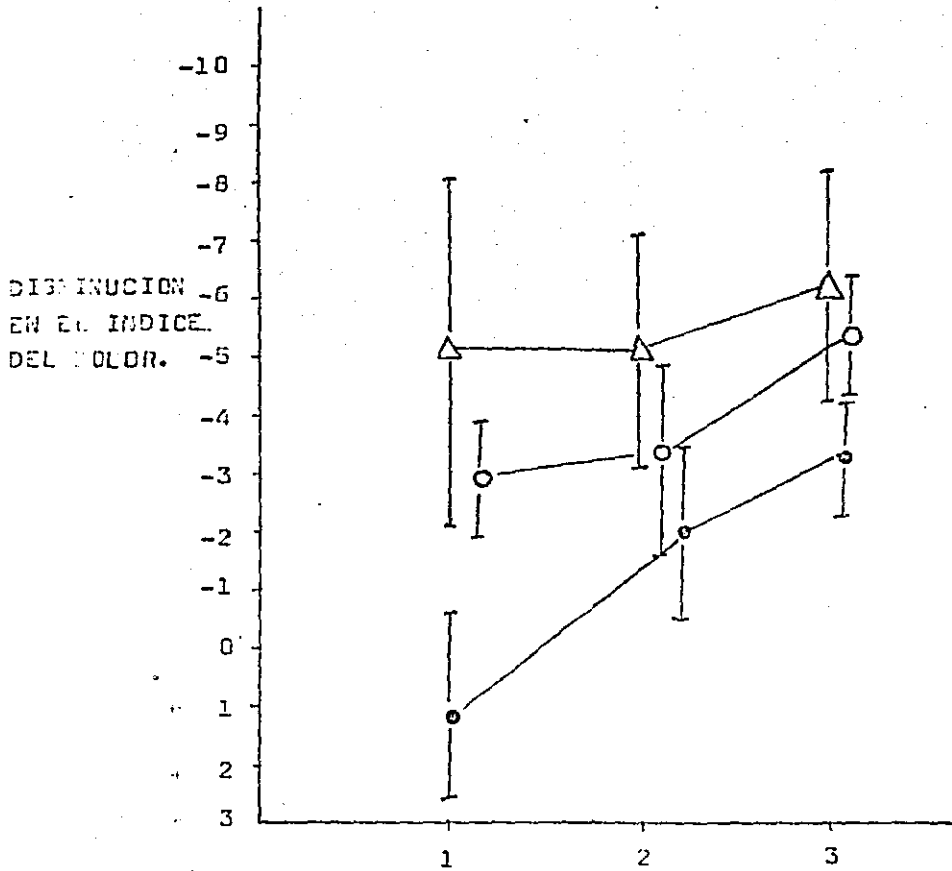
TRATA- MIENTO "C"	9	3	3	3
	9	6	4	4
	9	5	4	3
	3	15	6	4
	7	10	10	10
	9	3	15	14
	20	3	15	14
	10	10	4	6

RESULTADOS DEL ANALISIS DE VARIANZA

	SUMA DE CUADRADOS	GRADO DE LIBERT.	CUADRADO MEDIO	F	P
Sct	7794.01	95	82.04		
SCintra	52340.08	1140	45.91		
SCinter					
SCr	241614.32	2	120807.16	2631	0.01
SCc	179262.24	3	59754.08	1301.6	0.01
SCc.r	413989.55	6	68998.25	1523.5	0.01

Sct- SUMA DE CUADRADOS TOTALES      SCr- SUMA DE CUADRADOS ENTRE  
 SCc- SUMA DE CUADRADOS ENTRE COLUMNAS.  
 SCc.r- SUMA DE CUADRADOS DE COLUMNA POR REPLICAS.

DISMINUCION DEL INDICE DE DOLOR CON  
RESPECTO A LA MEDICION BASAL



SEMANAS

Δ CARBAMACEPINA  
○ SULINDAC  
● PLACEBO

Se muestran los promedios y error estándar de cambio en el índice de dolor con respecto a la basal (AID) através de los 3 semanas en los 3 periodos de tratamiento diferentes.

Gráfica no. 2

DIFERENCIA DE PUNTOS DE COM. RESPECTO A  
LA MEDICION BASAL DE CADA  
TRATAMIENTO

	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3
TRATAMIENTO "A"	14	14	17
	7	10	12
	6	2	3
	6	2	2
	-1	-3	-6
	11	5	3
	1	6	6
	-2	2	4

TRATAMIENTO "B"	1	3	6
	1	-1	2
	1	0	1
	5	7	6
	6	6	7
	7	7	3
	1	-2	5
	4	9	9

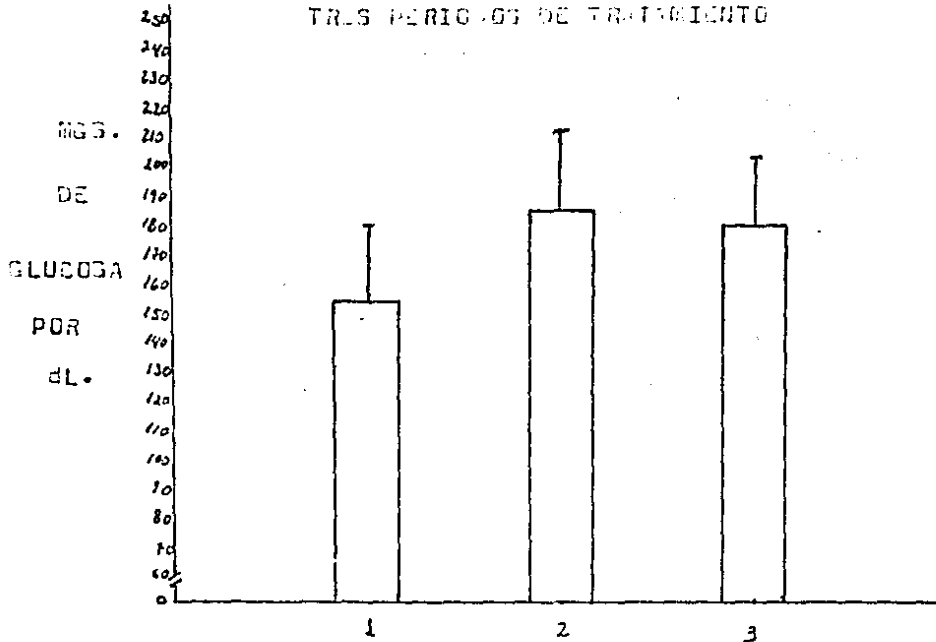
TRATAMIENTO "C"	0	4	5
	5	5	5
	3	5	5
	-3	-3	-3
	-12	-3	-1
	-4	-6	-3
	0	6	4
	0	5	6

RESULTADOS DEL ANALISIS DE VARIANZA

	SC	GL	CM	F	P
Sct	1635.50	71	23.03		
SCintra	1445	1704	0.84		
SCinter					
SCr	25267.50	2	11643.75	13261	0.01
SCc	-752.48	2	376.23	447.89	0.01
SCc.r	-20399.54	4	5099.88	6219.00	0.01

SC- SUMA DE CUADRADOS      GL- GRADOS DE LIBERTAD  
 CM- CUADRO MEDIO      Sct- SUMA DE CUADRADOS TOTALES  
 SCr- SUMA DE CUADRADOS POR REPLICAS  
 SCc- SUMA DE CUADRADOS POR COLUMNA  
 SCc.r- SUMA DE CUADRADOS DE COLUMNA POR REPLICAS

PROMEDIO DE GLUCOSA SÉRICA EN LOS  
TRES PERIODOS DE TRATAMIENTO



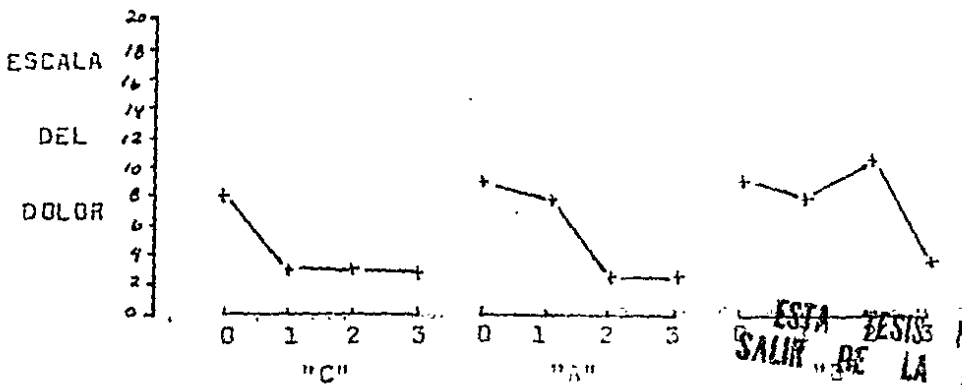
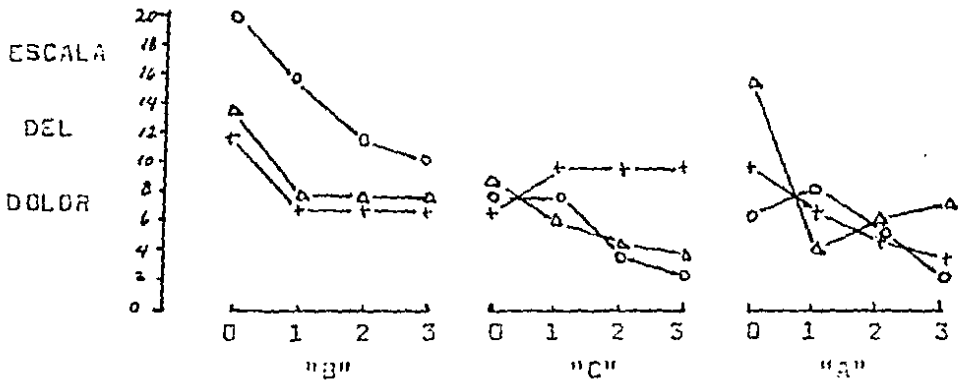
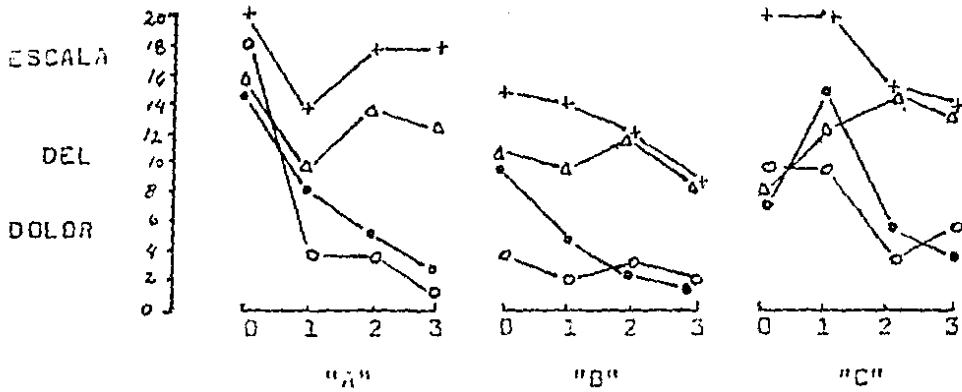
Gráfica no. 4 SEMANAS

Gráfica que muestra los niveles séricos de glucosa promedio y las desviaciones estándar de cada grupo de tratamiento.

PACIENTE	A	B	C
1	119	149	65
2	172	173	100
3	152	156	233
4	147	277	212
5	156	110	173
6	166	215	169
7	174	170	192
8	168	251	204

Cuadro no. 5

CURVAS DE RESPUESTA INDIVIDUAL DE CADA ENFERMO SEGUN EL ORDEN DE TRATAMIENTO



Gráfica no. 3.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

RESPUESTAS OBSERVADAS/ESPERADAS EN  
CUANTO AL ORDEN DE MEDICAMENTOS  
QUE EL ENFERMO TOMO

		ORDEN ASIGNADO		
		A	B	C
ORDEN ASIGNADO	A	0 2	4 3	4 3
	B	3 2	1 3	4 3
	C	3 2	4 3	1 3

COEFICIENTE DE OBSERVACION DEL ENFERMO  
 $r = -0.57$

Cuadro no 6  $\chi^2 = 0.98 \quad P > 0.05$

Este cuadro muestra que se mantuvo el ciego simple, adivinando solo 2 sujetos de 8 el orden de las drogas asignadas.



## DISCUSION

Todos los pacientes reunieron criterios clínicos para apoyar el diagnóstico de neuropatía diabética periférica además de mostrar cambios electromiográficos compatibles con polineuropatía de tipo mixto, axonal y segmentario (1-4).

Múltiples tratamientos ensayados hasta ahora tales como la piridoxina, inhibidores de la aldolasa reductasa, agentes homeopáticos como la pentoxifilina, antidepresivos tricíclicos combinado con fenotiazinas, carbamazepina, litocina en infusión y los analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos todos ellos con resultados muy parciales, sólo la carbamazepina ha demostrado gran utilidad en esta complicación (22-43).

En nuestros resultados se observó una clara respuesta en el primer grupo de manejo con carbamazepina, también se observó una buena respuesta, aunque discretamente menor con el sulindac y mucho menor aunque aun significativa con el placebo. Sin embargo a pesar de un efecto placebo claro, la respuesta en este grupo fue menor para también el puntaje inicial en la escala análoga visual. Esto último quizás como parte de un efecto de "carry over" por el orden de los tratamientos (gráfica no. 3). Sin embargo, es de hacer notar que 3 de los enfermos inicialmente asignados al placebo abandonaron el tratamiento. Este último, probablemente porque no hubo mejoría en los síntomas, esto apoya la noción de que el tratamiento con las otras 2 drogas es útil.

El ciego se mantuvo en todos los enfermos del estudio, solo 2 adivinaron el orden de las drogas asignadas.

Es posible que parte de las diferencias observadas entre el periodo de tratamiento A y B se deban a la diferencia que se observó a los niveles de glucosa plasmática, aunque estas últimas, no alcanzaron significancia estadística.

CONCLUSION:

La carbamacepina y el sulindac fueron superiores al placebo en el tratamiento sintomático de la neuropatía diabética periférica. La validez de estos resultados deberá confirmarse en un grupo mayor de enfermos; sobretudo, con una proporción mayor de enfermos que inician el orden de los tratamientos con placebo y en sujetos con buen control metabólico.

BIBLIOGRAPHY

- 1.- Thomas PK, Eliasson SG. DIABETIC NEUROPATHY IN Dyck P Thomas PK Lambert EH Burger eds. PERIPHERAL NEUROPATHY PHILADELPHIA PA. Saunders Co 1984;1773-810.
- 2.- Low PA. RECENT ADVANCES IN THE PATHOGENESIS OF DIABETIC -- NERVE DYS. Muscle Nerv. 1987;13:135-42.
- 3.- Bros MB, Robury AK. DIABETIC NEUROPATHY. Ann Neurol 1984; 15:2-12.
- 4.- Harati Y. DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHIES. Ann Intern -- Med 1987;107:546-59.
- 5.- Greene DA, Winegrad AI. IN VITRO STUDIES OF THE MECHANISMS FOR ENERGY PRODUCTION AND THE EFFECTS OF INSULIN ON GLUCOSE UTILIZATION IN THE NEURAL COMPARTMENTS OF PERIPHERAL NERVE. Diabetes 1979;28:878-87.
- 6.- Greene DA. MEMBRANE ABNORMALITIES IN DIABETIC PERIPHERAL NERVE: RELATION TO IMPAIRED FUNCTION. Metabolism 1985;32: 118-25.
- 7.- Sidenius P, Jakobsen J. RETROGRADE AXONAL TRANSPORT: A POSSIBLE ROLE IN THE DEVELOPMENT OF NEUROPATHY. Diabetologia 1981;20:110-2.
- 8.- Greene DA, Lattimer SA. IMPAIRED ENERGY UTILIZATION AND - NA-K-ATPase IN DIABETIC PERIPHERAL NERVE. Am J Physiol 1984;246:(4 pt1):E311-8.
- 9.- Sime AA, Lattimer SA, Yaginashi Green DA. AXO-GLIAL DYSFUNCTION: A NOVEL STRUCTURAL LESION THAT ACCOUNTS FOR POORLY REVERSIBLE SLOWING OF NERVE CONDUCTION IN SPONTANEOUSLY DIABETIC BIG-BREASTED RAT. J Clin Invest 1986;77:474-84.
- 10.- Greene DA, Lattimer SA, Sime AA. SCHEITEL, PHOSPHOINOSITIDES, AND SODIUM-POTASSIUM-ATPase IN PATHOGENESIS OF DIABETIC COMPLICATIONS. N Engl J Med 1978;316:399-606.

- 11.- Thomas EK, Bright,DU, Trebelkock E. WINGANIN UPTAKE BY DORSAL ROOT GANGLIA FROM STREPTOZOTOCIN-DIABETIC RATS. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984;47:912-6.
- 12.- Rack RR, Schmelzer JD, Low PA. ENDOGENOUS ALCOHOL, FLUO AND OXYGEN TENSION IN THE SCIATIC NERVE OF RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETIC NEUROPATHY. Brain 1984;107:(pt3) 935-50.
- 13.- Low PA, Bard K, Schmelzer JD, Brimijoin S. ISOMERIC CONDUCTION FAILURE AND ENERGY METABOLISM IN EXPERIMENTAL DIABETIC NEUROPATHY. Am J Physiol 1985;248 (4 pt 1):E457-62.
- 14.- Low PA, Schmelzer JD, Bard KA. THE EFFECTS OF ENDOGENOUS HYPONIA ON PERIPHERAL NERVE FUNCTION (ABSTRACT) Neurology 1985;35 (supl):292.
- 15.- Low PA, Schmelzer JD, Bard KK, Curran GL, Padula JF. EFFECTS OF HYPERBARIC OXYGENATION ON NORMAL AND CHRONIC STREPTOZOTOCIN INDUCED PERIPHERAL NERVE (ABSTRACT) Neurology 1987;37 (suppl 1):254.
- 16.- Yao JK, Low PA. IMPROVEMENT OF ENDOGENOUS LIPID ABNORMALITIES IN EXPERIMENTAL DIABETIC NEUROPATHY BY CHOLEsterol MODIFICATION. Brain Res 1988;362:5.
- 17.- Miller J, Gravello E, Sunn HF. NONENZYMIC GLYCOSYLATION OF ERYTHROCYTE MEMBRANE PROTEIN: RELEVANCE TO DIABETES. J Clin Invest 1988;65:996-901.
- 18.- Pirart J. DIABETIC NEURITIS AND ITS DEGENERATIVE COMPLICATIONS: A PROSPECTIVE STUDY OF 4,400 PATIENTS OBSERVED BETWEEN 1947-1973. Diabetes Care 1978;1:197-252.
- 19.- Pietri A, Ehle AL, Rankin P. CHANGES IN NERVE CONDUCTION VELOCITY AFTER 112 WEEKS OF REGULATION WITH PORTABLE INSULIN INFUSION PUMPS. Diabetes 1980;29:669-71.
- 20.- Ward JD, Barnes CG, Fisher DJ, Jessup JD, Baker RS. IMPROVEMENT IN NERVE CONDUCTION FOLLOWING TREATMENT IN NEWLY DIAGNOSED DIABETICS. Lancet 1971;1:428-31.

- 21.- Service FJ, Rizza RA, Daube JR, Dyck PJ. NEAR NORMOGLYCAEMIA: IMPROVED NERVE CONDUCTION AND VIBRATION SENSATION IN DIABETIC NEUROPATHY. Diabetologia 1985;28:722-7.
- 22.- McCann VJ, Davis RL. PYRIDOXINE AND DIABETIC NEUROPATHY - DOUBLE-BLIND CONTROLLED STUDY (LETTER). Diabetes Care --- 1983;6:102-3
- 23.- Levin ER, Hanson TA, Feshar M, et al. THE INFLUENCE OF PYRIDOXINE IN DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY. Diabetes Care 1981;4:606-9.
- 24.- Benink HJ, Schreus WH. IMPROVEMENT OF ORAL GLUCOSE TOLERANCE IN GESTATIONAL DIABETES BY PYRIDOXINE. Br Med J 1975;3:13-5.
- 25.- Judzewitsch KG, Jaspán JG, Polonsky KS, et al. ALDOLASE REDUCTASE INHIBITION IMPROVE NERVE CONDUCTION VELOCITY - IN DIABETIC PATIENTS. N Engl J Med 1983;303:119-25.
- 26.- Handelman DJ, Turlet JR. CLINICAL TRIAL OF AN ALDOLASE REDUCTASE INHIBITOR, IN CHRONIC PAIN DIABETIC NEUROPATHY Diabetes 1983;32:936-42.
- 27.- Young RJ, Ewing DJ, Clarke BF. A CONTROLLED TRIAL OF SORBINIL, AN ALDOLASE REDUCTASE INHIBITOR, IN CHRONIC PAIN DIABETIC NEUROPATHY. Diabetes 1983;32:938-42.
- 28.- Harati Y, Hicken E, Comstock J, Logan C. ALDOLASE REDUCTASE INHIBITOR (TELRESTAT) THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY (ABSTRACT). Ann Neuro 1 1987;29:129.
- 29.- Malone JJ, Leovengood SH, Sharples MJ, et al. RED BLOOD CELL SORBITOL AS AN INDICATOR OF POLYOL PATHWAY ACTIVITY: INHIBITION BY SORBINIL IN INSULIN-DEPENDENT DIABETIC -- SUBJECTS. Diabetes 1984;33:45-9.
- 30.- Fagius J, Jameson S. EFFECTS OF ALDOLASE REDUCTASE INHIBITOR TREATMENT IN DIABETIC POLYNEUROPATHY: A CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL STUDY. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981;4:991:1001.

- 31.- Coulton AG. EFFECTS OF TOLMETAM, A COX-2 INHIBITOR, ON NERVE CONDUCTION AND PAIN SYMPTOMS IN DIABETIC NEUROPATHY (ABSTRACT). Diabetologia 1986;29: 521A.
- 32.- Salway JS, Whitehead L, Finnegan JA, Karunanyaka A, Barnett D, Payne RB. EFFECT OF MYC-INOBITOL ON PERIPHERAL NERVE FUNCTION IN DIABETES. Lancet 1978;2:1232-4.
- 33.- Mergen IG, Tettamanti G, Gamba G. BIOCHEMICAL EVIDENCE ON THE ROLE OF GABAERGIC IN NERVE ENDINGS. Adv Exp Med -- Biol 1978;71:137-50.
- 34.- Schbotz P. DOUBLE-BLIND TRIAL STUDY OF PLANTOGENOLLIN IN DIABETIC AND PERIPHERAL VASCULAR DISORDERS. Pharmacotherapeutica 1978;1:172-9.
- 35.- Leon A, Faucci G, Toffano S, Sonnino S, Tettamanti G. ACTIVATION OF (Na K) ATPase BY NANOMOLAR CONCENTRATIONS OF GMI GABAERGIC. J Neurochem 1981;37:350-7.
- 36.- Mendel ES, Klein RF, Chappell DA, et al. A TRIAL OF AMITRIPTYLINE AND FLURAZEPAM IN THE TREATMENT OF PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY. JAMA 1986;255:637-9.
- 37.- Mack MB, Coonan H, Schaefer SC, et al. AMITRIPTYLINE RELIEVES DIABETIC NEUROPATHY PAIN IN PATIENTS WITH NORMAL OR DEPRESSED mood. Neurology 1987;37:539-96.
- 38.- Kvinesdal S, Holm S, Froland A, Gram LF. IMIPRAMINE TREATMENT OF PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY. JAMA 1984;251:1727-30
- 39.- Rull JA, Quibrera R, Gonzalez-Millan H, Lozano-Castaneda O. SYMPTOMATIC TREATMENT OF PERIPHERAL DIABETIC NEUROPATHY - WITH CARBAMAZEPINE (TEBETOL): DOUBLE BLIND CROSSOVER STUDY. Diabetologia 1989;5:215-8.
- 40.- Wilton TD. TEBETOL IN THE TREATMENT OF DIABETIC NEUROPATHY S Afr Med J 1974;43:869-72.
- 41.- Fernandez A. TEBETOL EN NEUROPATIAS DIABETICAS. Rev. Iber Endocrinol 1974;121:77-83.

- 42.- Knstrup J, Peterson P, Dejgaard A, Angelo NR, Hilsted J.  
INTRAVENOUS LIDOCAINE INFUSION: A NEW TREATMENT OF CHRONIC PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY? Pain 1987;28:69-75.
- 43.- Cohen KL, Harris S. EFFICACY AND SAFETY OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THE THERAPY OF DIABETIC NEUROPATHY. Arch Intern Med 1987;147:1442-4.
- 44.- Asbury AK. UNDERSTANDING DIABETIC NEUROPATHY. N Engl J Med 1988;319:577-8.
- 45.- Wilson JD, Foster DG. TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY So. Edition 1985;cap. 26:1018-80.
- 46.- Jaspert J, Toule VL, Maselli R. et al. TREATMENT OF SEVERELY PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY WITH AN ALDOSE REDUCTASE INHIBITOR: RELIEF OF PAIN AND IMPROVED SENSITIVE AND AUTONOMIC NERVE FUNCTION. Lancet 1983;11:758-62.

ANEXO NO. 1

ESCALA ANALOGA - VISUAL PARA EVALUAR  
EL DOLOR EN LA NEUROPATIA  
DIABETICA PERIFERICA

L	I	G	E	R	D	M	D	E	R	A	D	D	S	E	V	E	R	O	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20



FORMA DE SUSCRIPCIÓN PARA PARTICIPAR EN  
EL ESTUDIO.

El motivo de esta comunicación es solicitar su autorización para realizar el estudio previamente descrito, nuestro objetivo es evaluar la respuesta analgésica de dos fármacos previamente empleados en la neuropatía diabética periférica.

Usted debe saber que su negativa por participar en el estudio de ninguna manera interfiere con su tratamiento actual, o las necesidades de estudio o asistencia futuras en el Instituto y que puede retirarse de él en el momento en que usted lo considere conveniente, por cualquier razón, y que esto no limita su acceso a la atención Médica de esta unidad en ningún momento o bajo ninguna circunstancia.

ESTOY INFORMADO Y FIRMARE CONFORME.

---

NOMBRE DEL PACIENTE.

---

FIRMA.