



11227
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

52
2ej-

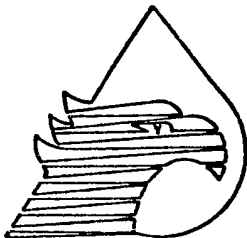
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO
PETROLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE CONCENTRACION
NACIONAL
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

**REPORTE PRELIMINAR DEL TRATAMIENTO
DE LA NEUROPATIA DIABETICA CON
TOLRESTAT**

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A:
DRA. BERTHA SOCORRO LOZADA HERNANDEZ

1989 - 1992

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN





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 está 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

	PAGS.
1. INTRODUCCION	1
1.1 NEUROPATIA DIABETICA	3
1.2 FISIOPATOLOGIA	9
1.3 FATOGENIA	11
1.4 TRATAMIENTO	16
2. METODOLOGIA	22
3. RESULTADOS	26
4. DISCUSION	30
5. CONCLUSION	32
6. ANEXOS	33
7. BIBLIOGRAFIA	36

La información sobre la frecuencia y el impacto de la neuropatía diabética no es satisfactoria, no ha sido tomada como objetivo en las investigaciones en la prevención de las complicaciones diabéticas; estos esfuerzos son comunmente dirigidos hacia el daño visual, complicaciones en: embarazo, pies, a nivel renal, cetoacidosis, haciendo poca mención en la neuropatía.

Muchos factores contribuyen al daño neurológico por la Diabetes Mellitus (DM): metabólicos, microvasculares, glucosilación y edad; la variedad de los síndromes clínicos indican la complejidad de la enfermedad. Hay evidencia que muchos síndromes de la neuropatía están relacionados con la elevación de la glucosa sanguínea, pero el mecanismo exacto subyacente a la disfuncion o daño no está completamente esclarecido.

Desde la perspectiva clínica es útil considerar una neuropatía sensitiva, mononeuropatía, amiotrofia diabética y la neuropatía vegetativa. Diferentes tipos de Neuropatía pueden estar presentes en un mismo paciente, el cuadro más común es la polineuropatía periférica y, generalmente es bilateral con parestesias, hiperestesias y dolor.

Para la medición fidedigna de la función del nervio periférico se requiere de pruebas reproducibles y significativas, más que solo la valoración clínica. Los signos y síntomas del paciente son aún de gran ayuda y relevancia para estudios a largo plazo, sin embargo, en las mediciones electrofisiológicas se valora función, número y medida de fibras nerviosas. En la fase temprana de la enfermedad es importante medir potenciales evocados como una medida de atrofia axonal y muchos diabéticos tienen pruebas electrofisiológicas anormales en ausencia de neuropatía clínica obvia.

La percepción de la vibración provee una medida de la función de fibras largas y correlaciona razonablemente bien con anomalías electrofisiológicas y cambios en la sensación térmica. El daño en la percepción vibratoria correlaciona fuertemente con la presencia de áreas de alta presión en los pies y la tendencia a la ulceración neuropática. La discriminación térmica mide la función de fibras pequeñas y es generalmente anormal en pacientes con neuropatía dolorosa.

La evolución de la neuropatía es muy variable, y en algunos casos, los recursos terapéuticos son limitados. Eventualmente, la afección motora puede mejorar espontáneamente, ó el dolor responder a difenilhidantoína, carbamazepina, y a antidepresivos tricíclicos. Las manifestaciones menos graves de la neuropatía sensitiva responden a mio-inositol. Actualmente se conoce el flujo aumentado de la glucosa por la vía de los polioles, el cual ha sido asociado con el desarrollo de algunas complicaciones de a DM crónica y consecuentemente. La inhibición de la enzima aldosa reductasa (que favorece el paso por esta vía) ofrece una

En la actualidad, no hay pruebas suficientes para establecer que los inhibidores de la aldosa reductasa (IAR) tienen efecto significativo en la neuropatía establecida. Sin embargo se ha demostrado en algunos estudios que son de beneficio en la neuropatía dolorosa aguda; en algunos estudios reportan incremento en fibras nerviosas mielinizadas, regeneradas, incremento de número de fibras por unidad de área seccionada por arriba del 33 %, evidencia de reparación y menos disyunción axonal.

JUSTIFICACION

El impacto de la Neuropatía por Diabetes Mellitus, no ha sido bien documentada. Entre los diabéticos es rara la muerte por Neuropatía, incluso la muerte por Diabetes Mellitus no queda asentada como tal, quedando especificadas en estas situaciones la muerte por sus complicaciones, por ejemplo alguna enfermedad cardiovascular.

Las estadísticas de morbilidad reportan un 10 % de pacientes que acuden al médico a causa de Neuropatía y un 40 % de los pacientes con Neuropatía están incapacitados.

El presente trabajo da oportunidad para tratar la Neuropatía diabética desde la perspectiva de su etiología, también facilita la identificación de la población en riesgo, la frecuencia de su ocurrencia y valorar el resultado de la opción terapéutica a base de inhibidores de aldosa reductasa, e incidir en su evolución que produce una proporción substancial de morbilidad en individuos con Diabetes Mellitus (DM). La mayoría de este daño es por alteraciones sensoriales, autonómicas, generalmente productoras de enfermedad cardiovascular, gastrointestinal, urogenital o úlceras de pie que pueden conducir a la amputación.

Es por esto necesario conocer el impacto de la Neuropatía diabética en nuestra población asegurada para establecer prioridad de la enfermedad para dirigir todos los esfuerzos para llegar a su control.

La neuropatía diabética clínica es definida como los síntomas del nervio periférico, asociados con signos anormales (como disminución de reflejo aquileo) y/o mediciones objetivas anormales (estudios de conducción nerviosa), sin evidencias de otras causas de neuropatía. La neuropatía subclínica es definida por los mismos criterios pero sin la presencia de síntomas.

Los estudios para determinar la incidencia, prevalencia y progresión de la neuropatía se han encontrado con serias dificultades, por desconocer el inicio verdadero de la hiperglicemia en pacientes con DM tipo II. La prevalencia ha sido estimada en un 62 % definida en bases subjetivas, un 55 % basada en signos neurológicos y un 100 % de los pacientes basándose en velocidad de conducción motora.

Los estudios que documentan progresión de la neuropatía diabética son pocos. Un estudio reveló un incremento anual lineal en la prevalencia desde un 8 % de los pacientes al tiempo del diagnóstico de la DM, a un 50 % después de 25 años de DM. Es razonable sugerir que las anomalías en la función nerviosa son extremadamente comunes en todos los pacientes con DM. Los síntomas acompañados de signos objetivos o función anormal neurológica se encuentran en un 10 a 50 % de los casos; esta asociación esta en relación con la duración de la enfermedad.

El cuadro clínico presentado por enfermedad del nervio periférico se caracteriza por :

- * Dolor
- * Daño en la función motora
- * Reflejos disminuidos o ausentes por disminución de la conducción sensorial y motora o están presentes con pérdida de la percepción del dolor, estímulo térmico y pérdida de la función autonómica
- * Fasciculaciones
- * Pérdida sensorial, mayor que la afectación motora. Se encuentran afectadas más las piernas que los brazos en relación a tacto, presión, dolor, temperatura, vibración, posición articular, en proporciones diversas
- * Parestesias y disestesias
- * Ataxia sensorial y temblor
- * Deformidad y cambios tróficos
- * Alteraciones autonómicas

No todas las manifestaciones neuropáticas en los pacientes diabéticos son de origen diabético; uno debe ser cuidadoso para excluir desde la historia del paciente la neuropatía inherente por malnutrición, alcoholismo, cirugía de columna lumbar y otras causas, además la diabetes predispone a algunos pacientes a neuropatías que no se encuentran solamente en el diabético como el síndrome del Terci del Carpo.

El segundo paso es el examen neurológico que debe incluir ⁴ evaluación de fuerza muscular, reflejos de extremidades inferiores, tacto, presión, percepción a la vibración, posición articular, conducción motora, sensorial, atrofia muscular, discriminación térmica, la presencia de hipotensión ortostática, vómito de alimento no digerido, diarrea especialmente por la noche, pérdida de control de esfínter anal y vesical e impotencia.

Cómo ejecutar el examen neurológico, de acuerdo a las recomendaciones reportadas en la Conferencia de San Antonio sobre Neuropatía Diabética: (1)

Un simple y práctico abordaje para la detección de la neuropatía diabética incluye lo siguiente a realizarse en todo paciente con DM:

FUERZA MUSCULAR: Evaluar la capacidad del paciente para caminar sobre la punta de sus dedos y sobre talones y levantarse después de la posición de cuclillas; capacidad de abducción y aducción del primer dedo de la mano y extensión y flexión de los dedos de los pies.

REFLEJOS: Todos los reflejos deben de ser probados de la forma usual y graduados en normales (0), disminuidos (1), o ausente (2). Desde el punto de vista diagnóstico los reflejos de las extremidades inferiores son significativos, ya que, la ausencia de éstos es la manifestación común de la polineuropatía diabética.

PRUEBA SENSORIAL: La polineuropatía diabética esta asociada con disminución sensitiva y debe ser medida por pruebas de tacto/presión, percepción a la vibración, sensibilidad a la posición articular y dolor. Estas mediciones, excluyendo la posición articular, son evaluadas justo por debajo de la base de la uña del dedo índice y del primer dedo del pie; también son graduados desde lo normal (0), disminuido (1) o ausente (2).

FUNCION AUTONOMICA: Es evaluada a través de los reflejos pupilares por mediciones de la presión arterial en dos posiciones, por la presencia o ausencia de anhidrosis de las piernas y pies. Existen pruebas simples objetivas basadas en reflejos cardiovasculares que han sido desarrolladas y usadas particularmente en individuos con DM:

- 1) Respuesta de la frecuencia cardiaca ante maniobras de Valsalva, con variaciones positivas de 3015, variación de la frecuencia cardiaca ante la posición de pie y respiración profunda registrando la frecuencia mínima y máxima. (2)
- 2) Respuesta de la presión sanguínea ante cambios posturales con variación de 30 mmHg en la presión sistólica y 10 mmHg en la presión diastólica o más, como cifras anormales.

CONDUCCION NERVIOSA: Los estudios de la conducción nerviosa incluyen amplitud, velocidad y latencia en fibras motoras y sensoriales y deben ser realizadas por expertos en examen electromiográfico. Los estudios de neuroconducción revelan anomalías en algunos pacientes diabéticos sin síntomas o signos neurológicos. En pacientes con alteraciones clínicas, la amplitud de la respuesta evocada generalmente correlaciona con el daño funcional. La severidad del déficit neurológico clínico correlaciona con el número y magnitud de las anomalías de neuroconducción. El uso de la conducción nerviosa para el control de la terapéutica para la Neuropatía es deseable porque las anomalías de la conducción están asociadas con la severidad de síntomas neuropáticos y déficits. Asumiéndose que un tratamiento está asociado con una mejoría estadísticamente significativa de la neuroconducción.

En el caso de signos o síntomas de Neuropatía mínimos, la evaluación es dirigida hacia los nervios más susceptibles. La respuesta de las extremidades inferiores en su parte distal es generalmente más anormal, que la respuesta de las extremidades superiores, y las alteraciones sensoriales más que las motoras. Si la respuesta de las extremidades inferiores no proveen información acerca de la posible desmielinización o progresión subsecuente o mejoría, en este caso, los nervios que son menos involucrados, deberán ser estudiados; proponiéndose el siguiente protocolo de electrodiagnóstico:

Estudio de neuroconducción motora:

Estudio unilateral ya sea del nervio cubital o mediano incluyendo las ondas F de la extremidad superior.

Estudio unilateral del nervio peroneo incluyendo ondas F en la extremidad inferior.

Medición de el potencial de acción muscular, amplitud y latencia de cada sitio de estimulación y calcular la velocidad de conducción segmentaria.

Estudio de neuroconducción sensorial:

Estudio unilateral ya sea del nervio cubital o mediano de la extremidad superior.

Estudio unilateral del nervio sural o plantar en la extremidad inferior.

Medición de la amplitud del potencial de acción y latencia en cada sitio de estimulación y calcular la velocidad de conducción segmentaria.

Estudios de nervios adicionales que pueden ser necesarios para caracterizar las anomalías basadas en la distribución de signos o síntomas clínicos.

La polineuropatía es sugestiva cuando la normalidad de la conducción nerviosa se encuentra en dos o más nervios, ya sea el cubital, mediano, peroneo, tibial o sural y que las alteraciones no se deban a compresión o atrapamiento.

Determinándose como criterio mínimo diagnóstico de neuropatía diabética cuando existan dos o más de los siguientes hallazgos:

- * Síntomas neuropáticos (Motor, Sensorial o Autonomico)
- * Hallazgos neuropáticos (Debilidad, Pérdida Sensorial, Reflejos Anormales).
- * Anormalidad de la conducción nerviosa.

Conforme a los hallazgos así obtenidos determinamos el patrón neurológico en:

Polineuropatía.
 Mononeuropatía.
 Neuropatía múltiple (mononeuropatía múltiple).
 Plexopatía.

Podremos entonces, clasificar la neuropatía en:

Polineuropatía.
 Neuropatía proximal asimétrica.
 Neuropatía por atrapamiento.
 Neuropatía autonómica.
 Neuropatía truncal.
 Neuropatía craneal.

La estadificación clínica de la Polineuropatía Diabética es la siguiente:

- Estadio 0: no neuropatía (sin síntomas y menos de 2 anormalidades)
- 1: asintomática (sin síntomas con 2 o más anormalidades de las pruebas).
 - 2: sintomática (síntomas con 2 o más anormalidades).
 - 3: incapacidad (síntomas incapacitantes con 2 o más anormalidades funcionales).

La clasificación para fines de investigación de la Polineuropatía Diabética:

Evaluación Clínica

	SINTOMA	SIGNOS	PRUEBAS ANORMALES
CLASE I			
A	0	0	0 o NA o PSC
B	0	0	EMG o NA y PSC
C	0	0	EMG y NA y/o PSC
CLASE II			
A	+	0	0 o NA o PSC
B	0 o +	+	EMG o NA y PSC
C	0 o +	+	EMG y NA y/o PSC
	+	0 o +	EMG y NA y/o PSC

En donde: + resultado anormal; 0 resultado normal; NA Neuropatía Autonómica; EMG Electromiografía y PSC prueba sensorial cuantitativa.

Dentro de la clasificación de los síndromes neuropáticos principales se encuentra la Polineuropatía Asimétrica subaguda a la cual corresponde la Neuropatía Diabética, subclasificada a su vez dentro del apartado de las Mononeuropatías Múltiples; manifestándose clínicamente por los siguientes síndromes clínicos:

1) OPTALMOPLEJIA DIABETICA

Es debida generalmente a lesión aislada del tercer nervio craneal menos comunmente el sexto debida presumiblemente a un infarto isquémico del nervio, su evolución es buena.

2) MONONEUROPATIA AGUDA

Involucrándose frecuentemente el nervio Ciático y Femoral, por proceso isquémico a nivel de raíces nerviosas.

3) MONONEUROPATIA MULTIPLE ASIMETRICA DOLOROSA

Generalmente comienza en espalda o cadera y se irradia a extremidad de un solo lado; dolor profundo, lacinante que empeora por la noche, la sensibilidad puede estar intacta o levemente dañada. Su recuperación es la regla aunque necesite meses o años para ser completa, puede haber afección de esfínteres y reflejo patelar abolido.

4) NEUROPATIA SIMETRIA PROXIMAL

Hay un segundo tipo de neuropatía diabética caracterizada por una debilidad simétrica de inicio insidioso y evolución gradual de algunos meses. Los músculos proximales de las extremidades inferiores son los más afectados, particularmente los músculos iliopsoas y cuádriceps, y el dolor no es una característica constante.

5) POLINEUROPATIA DISTAL SIMETRICA PRIMARIAMENTE SENSORIAL.

Afecta a pies y piernas más que a las manos de manera progresiva lenta y crónica. Es el tipo más común de Neuropatía que empeora por la noche, se pierde el reflejo aquileo, como regla los signos sensoriales están confinados a las partes distales de las extremidades, en casos severos afecta las manos y en ocasiones la región inferior del abdomen. El cuadro puede estar dominado por la pérdida de la sensibilidad profunda, ataxia y atonía de la vejiga.

6) NEUROPATIA AUTONOMICA

La disfunción pupilar y lacrimal, los reflejos vasculares, diarrea nocturna, atonicidad del tracto gastrointestinal, vesical, impotencia sexual, hipotensión postural.

7) RADICULOPATIA TRONCOABDOMINAL DOLOROSA.

El dolor se distribuye en algún segmento del tórax o abdomen, puede ser unilateral o bilateral y usualmente se asocia con pérdida de peso, se puede detectar pérdida de la sensibilidad sobre el área del dolor.

En todas las formas de Neuropatía diabética las proteínas del Líquido cefalorraquídeo están entre 50200 mg/dl y raramente cifras mayores.

El pronóstico de la neuropatía simétrica distal es incierta, pero en otros tipos de neuropatía la mejoría y la recuperación puede ser esperada en varios meses, generalmente de 3 a 6.

Muchas de las neuropatías asimétricas están asociadas con dolor que se resuelven clásicamente en forma espontánea. De hecho, la remisión es más probable en pacientes con Neuropatía dolorosa de inicio agudo, con Diabetes M. de corta duración, menor pérdida sensorial y significativa pérdida de peso.

La neuropatía diabética simétrica distal dolorosa es la más común, generalmente se manifiesta por pérdida de sensibilidad y dolor debilitante. El dolor puede estar causado por degeneración o regeneración de estas fibras.

La importancia de la Neuropatía Diabética radica en sus complicaciones; las consecuencias mecánicas y traumáticas de la denervación sensorial y/o motora posee un significativo riesgo par los pacientes, pero son enteramente prevenibles por educación, cuidado e higiene, principalmente de los pies.

La ulceración neuropática e los pies ocurre con gran frecuencia en la mayoría de las neuropatías, es el reflejo del daño a la piel y tejido de éste, por disminución de la propicepción, de la fuerza muscular, y factores vasculares. En la úlcera plantar clásica, la atrofia neurogénica de los músculos intrínsecos del pie produce infección crónica de la articulación metatarsal-falángica con apoyo sobre las cabezas del metatarso y formación de callo con subsecuente ulceración, esto puede permanecer inadvertido por falta de sensibilidad al dolor hasta que se desarrolla infección secundaria. Ha sido invocada la isquemia como un factor de ulceración; la complicación por infección debe ser tratada vigorosamente y en casos refractarios puede ser necesaria la amputación.

La neuroartropatía (Articulación de Charcote) puede ocurrir en cualquier enfermedad neurológica que preserve la función motora relativamente intacta, pero con daño en la sensibilidad. La Neuropatía diabética primariamente involucra la articulación distal del pie (tarsal metatarsal o metatarsal-falángica) o el tobillo. La presentación inicial de la Neuroartropatía diabética puede ser dolor y eritema sin leucocitosis ni fiebre, que generalmente se confunde con celulitis u Osteomielitis, con gran susceptibilidad para fracturas. Con la lesión repetida de la articulación puede ocurrir distorsión con acortamiento y ensanchamiento, además de reabsorción y desmielinización ósea.

LAS ALTERACIONES BIOQUIMICAS Y FUNCIONALES DEL TEJIDO NERVIOSO Y SU MICROCIRCULACION EN LA NEUROPATIA DIABETICA

Las fibras mielinizadas tienen más de 2mm de diámetro, inervan músculo esquelético y llevan fibras propioceptivas. Las fibras no mielinizadas y las fibras mielinizadas pequeñas llevan la sensibilidad autonómica al dolor y la temperatura.

Las fibras aferentes somáticas transmiten impulsos sensoriales desde la piel, músculos, tendones y articulaciones a sus respectivos cuerpos celulares, a los cuernos posteriores de la médula espinal, donde los impulsos continúan al cerebro o a las astas anteriores (importando para la función refleja). Las fibras somáticas eferentes tienen sus cuerpos celulares en las astas anteriores de la médula espinal en donde los axones salen a inervar las fibras musculares. La generación y propagación del impulso nervioso a través de las neuronas es causada por la interrupción intermitente del potencial de membrana, la cual es mantenida por los mecanismos energía dependientes de ATP a través de la ATPasa.

La electromiografía puede ser más sensible en la detección de la disfunción de la cápsula nerviosa tempranamente, evaluando fibras largas sensoriales y motoras. La percepción a la vibración refleja la función de fibras largas, la función de las fibras sensoriales pequeñas es evaluada con percepción térmica, táctil y nociceptiva.

En la neuropatía diabética encontramos las siguientes alteraciones relacionadas con:

I) MIELINA EN EL NERVIIO PERIFERICO.

- 1.- Reducción del contenido de triglicéridos.
- 2.- Reducción de la síntesis de cerebrósidos.
- 3.- Modificación estructural de los cerebrósidos.
- 4.- Disminución de la incorporación de ácidos grasos en los cerebrósidos.
- 5.- Reducción reversible (del 70%) de la actividad de la tiocinasa acética.
- 6.- Disminución de la velocidad de incorporación de aminoácidos a proteínas de la mielina.
- 7.- Disminución del contenido total de proteínas en la mielina.
- 8.- Menor susceptibilidad de la mielina para experimentar digestión proteolítica.
- 9.- Alteración de la velocidad de sedimentación y de la separación electroforética de componentes de la mielina.

II) HIDRATOS DE CARBONO Y POLIOLES EN TEJIDO NERVIOSO PERIFERICO.

- 1.- Aumento de la concentración de glucosa en el nervio.
- 2.- Acumulación intracelular de glucógeno en el nervio.
- 3.- Aumento de la concentración de sorbitol en el nervio y en la célula de Schwann.
- 4.- Aumento de la concentración de fructosa en el nervio y la célula de Schwann.
- 5.- Aumento marcado de la eliminación urinaria de mioinositol.

- 6.- Reducción (del 33%) del contenido de mioinositol libre en fascículo nervioso.
- 7.- Modificación del contenido de fosfatidilinositol y fosfoinosítidos en nervio.
- 8.- Reducción de la incorporación de inositol al fosfatidilinositol en nervio ciático.
- 9.- Reducción del transporte de inositol libre a preparaciones de endoneuro.
- 10.- Reducción de la actividad, en nervio ciático, de las enzimas CDP-diacilglicerol: inositol fosfatidil transferasa y fosfatidilinositol-4-fosfatocinasa.
- 11.- Aumento de la actividad de la fosfolipasa C citosólica en nervio ciático.

III) METABOLISMO ENERGETICO.

- 1.- Reducción de la tensión parcial de oxígeno en el espacio endoneural.
- 2.- Disminución de la incorporación de oxígeno en el nervio.
- 3.- Mantenimiento de los mecanismos de producción de ATP por fosforilación oxidativa en el fascículo nervioso.
- 4.- Reducción de la actividad de reacciones que requieren energía.
- 5.- Disminución del nivel de creatina y fosfocreatina en nervio.
- 6.- Aumento de la concentración de lactato en el espacio endoneural.
- 7.- Reducción de la actividad de la ATPasa Na/k-dependiente, sensible a la ouabaína.

IV. TRANSPORTE AXONAL Y CONDUCCION DEL IMPULSO NERVIOSO.

- 1.- Transporte axonal rápido anterógrado y retrógrado de enzimas (acetilcolinesterasa y DBH) no alterado.
- 2.- Transporte axonal rápido retrógrado no alterado para las proteínas y reducido para las glicoproteínas y el NGF exógeno.
- 3.- Transporte axonal lento reducido para la colina-acetiltransferasa, la tirosina-hidroxilasa y la noradrenalina.
- 4.- Defecto de los terminales axonales, como revela la reducida captación de proteínas exógenas en ellos.
- 5.- Disminución de la velocidad de conducción del impulso nervioso.
- 6.- Disminución de la resistencia internodal con reducción de la densidad de corriente en los nodos de Ranvier y retraso en la excitación.

V. MICROCIRCULACION EN EL ESPACIO ENDONEURAL.

- 1.- reducción del flujo sanguíneo.
- 2.- Aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos endoneurales.

LA PATOGENIA DE LA NEUROPATIA DIABETICA

1.- LA VIA DE LOS POLIOLES.

En el organismo existen tejidos insulino sensibles como el muscular y el adiposo y tejidos no insulino sensibles, como el hepático, tejido nervioso periférico, retina, cristalino, etc. En los primeros, la insulina hace posible la penetración de las moléculas de glucosa en el interior de las células, a través de un proceso complejo, aún no del todo aclarado, que implica la participación de varios mecanismos; en los segundos, dicha penetración tiene lugar por un mecanismo de difusión facilitada por un agente de transporte, posiblemente una glucoproteína, que no precisa del consumo de energía ni de la simultánea traslocación de iones, ni es regulado por la insulina.

En ambos tipos de tejidos, las células, con objeto de obtener energía, metabolizan la glucosa inicialmente por glucólisis anaerobia y luego, aeróbicamente.

En la mayoría de las células la glucólisis anaerobia se inicia con la transformación de la glucosa en glucosa-6 fosfato; esta transformación es posible por la acción catalítica de la enzima hexocinasa y en el hígado por la glucocinasa.

En los tejidos no insulino sensibles tales como el tejido nervioso periférico, el cristalino, la cornea, la retina, los riñones y los vasos sanguíneos, la hiperglicemia determina elevadas concentraciones intracelulares de glucosa y son estos tejidos los que se van a convertir en el sustrato histológico de las complicaciones tardías de la Diabetes Mellitus.

La capacidad enzimática de la hexocinasa resulta rápidamente saturada dado que la actividad enzimática de ésta es controlada por la concentración del producto de la reacción, es decir, la glucosa-6 fosfática. Debido a ello, la glucólisis deja de operar con rapidez.

En estas células no insulino sensibles existe la Aldosa Reductasa, enzima cuya actividad es máxima a concentraciones intracelulares de glucosa superiores a las necesarias para activar a la hexocinasa; por lo que la actividad de la Aldosa Reductasa solo es cuantitativamente importante en caso de hiperglicemia.

Dicha enzima cataliza la transformación de la glucosa en sorbitol, de la lactosa en galactitol y de la xilosa en xilitol, es decir, de monosacáridos aldosas en sus correspondientes alcoholes, genéricamente denominados polioles o alditoles.

La Aldosa Reductasa inicia una vía metabólica denominada vía de los polioles también llamada vía del sorbitol, cuya misión es catalizar la utilización de cantidades excesivas de aldosas en las células de tejidos no insulino sensibles.

A través de la vía de los polioles, el poliol formado es convertido en un monosacárido cetosa bajo la acción de la enzima poliol-deshidrogenasa.

Así, en la Diabetes Mellitus (DM) a través de la vía de los polioles, la glucosa es convertida en sorbitol, por la acción de la aldosa reductasa y este lo es en fructuosa bajo la acción de la sorbitol-deshidrogenasa. Esta última enzima tiene una alta afinidad por el sorbitol, pero una baja capacidad de conversión enzimática del mismo, por lo que su velocidad de conversión a fructuosa es relativamente independiente de la concentración de sorbitol.

El resultado de la activación de la vía de los polioles, en aquellos tejidos donde está presente la aldosa reductasa, en respuesta a niveles intracelulares anormalmente elevados de glucosa, es la acumulación intracelular de sorbitol; debido en parte también a su escasa difusión a través de las membranas; y de fructuosa.

2.- METABOLISMO DEL INOSITOL.

Una serie de alteraciones bioquímicas y funcionales en la neuropatía diabética han centrado de forma bastante evidente la atención sobre el papel del inositol en el metabolismo y la función del tejido nervioso periférico y de otras estructuras también implicadas en otras complicaciones tardías en la DM.

El inositol es un poliol cíclico, tiene 9 estereoisómeros, de los cuales el mioinositol tiene una estructura tridimensional similar a la glucosa y es el que desempeña el papel más importante como constituyente de una clase de fosfolípidos, los fosfoinosítidos, con funciones de gran significación no sólo como componentes estructurales de las membranas biológicas, sino también como segundos mensajeros de la acción de agonistas sobre sus receptores en la membrana celular.

La concentración de mioinositol en el tejido nervioso periférico es de 90 a 100 veces superior a nivel plasmático de este poliol. Esta elevada concentración se puede alcanzar a través de tres procesos, sin que en la actualidad se haya establecido aún la importancia cuantitativa de los mismos:

- 1) A partir de la sangre, donde se encuentra en forma libre, vence el gradiente de concentración entre el plasma y el tejido nervioso gracias a la existencia de un sistema de transporte específico de mioinositol, dependiente del sodio.
- 2) Por biosíntesis en el propio tejido nervioso a partir de la glucosa -6-fosfato, generada en la glucólisis.
- 3) Por degradación metabólica de los fosfoinosítidos, vía los fosfatos del mioinositol.

Una vez en el interior de las células del tejido nervioso, el mioinositol reacciona con el CDP-diacilglicerol, dando lugar al difosfatidilinositol. Esta reacción es catalizada por la enzima CDP-diacilglicerol: inositol fosfatidil transferasa que,

localizada en el retículo endoplasmático de la neurona, parece ser transportada a lo largo del axón del nervio periférico. En este, el fosfatidilinositol parece ser sintetizado preferentemente en el axón, a nivel de la superficie de relación entre éste y la vaina de mielina y en el citoplasma de la célula de Schwann.

El mioinositol en la molécula de fosfatidilinositol puede ser fosforilado por el ATP, con participación de diversas enzimas, dando lugar a polifosfoinosítidos: el fosfatidilinositol-4-fosfato y el fosfatidil-4, 5- bifosfato. Estas reacciones de fosforilación son catalizadas por las enzimas ATP, asociadas a la membrana citoplasmática, la mielina y el citosol de la fibra nerviosa, requieren magnesio y son inhibidas por el calcio.

El fosfatidilinositol y estos fosfoinosítidos ya mencionados se hallan íntimamente relacionados con la membrana celular, insertándose el componente diacilglicerol de la molécula entre las moléculas lipídicas de las capas de dicha membrana y el componente mioinositol (no fosforilado o fosforilado) situándose por dentro de dicha membrana, es decir en el citosol. Esta disposición hace posible que los fosfoinosítidos se relacionen con unidades de transducción en la membrana, constituidas por: 1) un receptor sensible al agonista; 2) una proteína que relaciona al receptor con el tercer componente, una enzima fosfodiesterasa; y 3) esta enzima también llamada fosfolipasa C, que hidroliza a los fosfoinosítidos. Estos metabolitos actúan como segundos mensajeros (el inositol trifosfato tiene la función primaria de movilizar el calcio de los depósitos intracelulares; el diacilglicerol tiene la función primaria de activar a la enzima protein-cinasa C; mecanismos que se controlan mutuamente por retroalimentación).

En la Neuropatía diabética, el hecho de que los inhibidores de la aldosa reductasa y, por lo tanto de la vía de los polioles, eviten completamente la reducción de los niveles de mioinositol y de la actividad de la ATPasa Na-K dependiente en el nervio periférico, permite atribuir al menos parte de los efectos nocivos de la hiperglucemia sobre él a una alteración en el metabolismo del mioinositol.

Aún se desconoce el mecanismo bioquímico que relaciona a la vía de los polioles con el metabolismo del mioinositol, pero no es de extrañar que éste exista dado que el mioinositol es un poliol.

La actividad disminuida ATPasa Na-K dependiente, sensible a la ouabaina observada en la neuropatía diabética ha sido directamente relacionada con la alteración del metabolismo del mioinositol de la DM.

Por otra parte la mencionada reducción en la actividad de la ATPasa Na/K dependiente es totalmente evitada no solo por los inhibidores de la aldosa reductasa, sino también por la administración de mioinositol con la dieta, así como por la adición in vitro de Diacilglicerol al nervio diabético. Por último, se ha demostrado recientemente que la ATPasa Na/K-

dependiente es activada cuando es fosforilada y el Diacilglicerol activa a la proteína-cinasa C, enzima que puede determinar la fosforilación de la citada ATPasa.

El funcionamiento normal de la ATPasa-Na/-dependiente asegura la correcta operación de tres importantes procesos en el nervio periférico: 1) el de incorporación al mismo del mioinositol sanguíneo, mediante el sistema de transporte específico del mioinositol, dependiente del Na, 2) el de incorporación de aminoácidos al nervio por un mecanismo de transporte dependiente del Na+ y 3) el de conducción del impulso nervioso. Estos se revela por: a) la relación lineal entre la disminución de la velocidad de conducción en el nervio tibial posterior motor y la reducción en la actividad de la ATPasa Na/K dependiente en el nervio ciático y b) el bloqueo selectivo de la conducción en fibras mielínicas de gran calibre, que resulta de un reducido potencial de reposo en el axolema a nivel de los nodos de Ranvier, con la subsiguiente generación de potenciales de membrana subliminales y el incremento de la concentración axonal de sodio, como consecuencia de un defecto de la ATPasa Na/K dependiente a nivel de dichos nodos de Ranvier.

La investigación de la influencia de ciertos fosfoinosítidos, y sus productos de degradación metabólica sobre la reestructuración de filamentos intracelulares (de actina, alfa-actinina, licoforina, etc), a través de su capacidad de influir sobre las concentraciones intracelulares de calcio, ha establecido el fundamento de una posible relación entre el metabolismo de mioinositol en el nervio periférico por un lado, y las alteraciones del transporte axonal y las histopatológicas asociadas, observadas en la neuropatía diabética, por otro.

3.- LA GLUCOSILACION NO ENZIMATICA DE PROTEINAS

La existencia en diabéticos de niveles de hemoglobina glucosilada aproximadamente dos veces más altos que en individuos no diabéticos y el hecho que esta hemoglobina resulta de la reacción entre la glucosa y la hemoglobina A, ha centrado el interés sobre el posible interés de la glucosilación no enzimática de proteínas en la patogenia de las complicaciones tardías de la DM.

No obstante la reciente investigación intensiva de la glucosilación no enzimática en relación con la DM y otros procesos patológicos, no existen datos suficientes para poder establecer una relación clínica y experimentalmente fundamentada entre dicha glucosilación no enzimática y alteraciones morfológicas, bioquímicas o funcionales asociadas con la Diabetes en el ser humano.

4.- ANORMALIDAD VASCULAR

La patología capilar parece estar relacionada con la duración de la DM; esta neuroangiopatía se manifiesta por adelgazamiento de la membrana basal capilar, proliferación de células endoteliales,

produciendo areas de pobre perfusión o areas de isquemia regional con aumento en la permeabilidad vascular con incremento en la albúmina endoneural, disminución del flujo sanguíneo debido a esto y porque la hipoxia puede reproducir muchas de las anormalidades encontradas en la Neuropatía diabética, algunos investigadores creen que la patología capilar puede ser un factor primario en la Neuropatía diabética.

La interrelación de todos estos complejos mecanismos patogénicos que operan en la neuropatía diabética determina la presencia de círculos viciosos que intensifican y perpetúan la alteración.

TOLRESTAT EN EL TRATAMIENTO DE LA NEUROPATIA DIABETICA

El control del dolor frecuentemente constituye un problema en el manejo del paciente con Neuropatía Diabética. Cuando el dolor es persistente, el manejo es generalmente complicado por depresión secundaria y la evaluación de la severidad del dolor puede ser problemática. El tratamiento puede ser considerado primero en términos de evaluar la influencia de la Neuropatía subyacente por el control estricto de la glucemia; segundo, por el control sintomático del dolor y tercero por el tratamiento de la depresión asociada.

Algunos pacientes a pesar de la corrección de las anomalías metabólicas, requieren de terapia sintomática, que ha probado mejorar síntomas dolorosos de la Neuropatía diabética; como la imipramina, carbamacepina, nortriptilina y flufenazina, mexiletina, lidocaina intravenosa, estimulación transcutánea eléctrica, fenitoín, gangliósidos; complejos que se han encontrado en altas concentraciones en todo el tejido nervioso y son iniciadores de dendritogénesis; también se ha empleado la glucosilación de proteínas y otros tratamientos basados en el empleo de ácido gamma-linoleico, y derivados de lignocaina.

Una variedad de tejidos, incluyendo nervio periférico, posee una vía de polioles en el cual la glucosa es convertida a sorbitol por una aldosa reductasa.

La actividad de esta vía metabólica está aumentada en presencia de hiperglicemia llevando a la acumulación de sorbitol.

La velocidad de conducción nerviosa puede mejorar en los pacientes diabéticos por el uso de un inhibidor de aldosa reductasa, pero las pruebas clínicas han dado resultados variables en relación a la mejoría de la Neuropatía sintomática.

La importancia potencial de esta vía ha llevado a esfuerzos para su control por inhibición de la aldosa reductasa, la enzima clave para la síntesis de los polioles.

Los primeros inhibidores de aldosa reductasa estudiados fueron ácidos grasos de cadena larga; en la década de 1970 se desarrolló el ácido glutárico tetrametileno, pero probó ser inactivo in vivo. El primer inhibidor activo in vivo fue AY-20.263; pronto lo siguieron alrestatin, flavonoides y el sorbinil. Los más estudiados han sido alrestatin, y sorbinil, poca información se ha obtenido de otros inhibidores (ejem: ácido acetyl salicílico, indometacina, etc).

Alrestatin es un potente inhibidor que baja los niveles de sorbitol y fructuosa en ratas; pero a sido poco convincente en estudios con humanos, con una alta incidencia de reacciones adversas como náusea y alteración de las pruebas de funcionamiento hepático.

El sorbinil ha sido el más estudiado con resultados igualmente contradictorios, reportándose algunas series con mejoría sintomática de los pacientes y de la velocidad de neuroconducción, en otros estudios reportan cambios poco significativos y reacciones severas.

Actualmente se cuenta con el Tolrestato como inhibidor de la enzima Aldosa Reductasa, indicado de acuerdo a los estudios como tratamiento y prevención de la Neuropatía Diabética.

Los resultados obtenidos en numerosos estudios en animales de experimentación y en algunos ensayos clínicos permiten inducir la utilidad del Tolrestato.

1.- QUIMICA.

El Tolrestato es un compuesto cristalino amarillento y estable, con un peso molecular de 357.36

Su nombre químico es N-((6-metoxi-5-(trifluorometil)-N-metilglicina.

El tolrestato, al carecer de estructura hidantoínica, está desprovisto de los efectos adversos asociados a ésta.

2.- FARMACOLOGIA.

a) Farmacocinética en seres humanos.

El Tolrestato es administrado por vía oral, en ayunas dado que su biodisponibilidad disminuye en presencia de los alimentos; es absorbido en el tracto intestinal y, debido al grupo carboxílico en su molécula, es fuertemente fijado (en más del 99%) a las proteínas séricas (la proporción de Tolrestato libre en el suero es del 0.7%).

El Tolrestato aparece con rapidez en la circulación general; la concentración pico en el plasma se detecta a las 2 horas de su administración oral. Después de una dosis oral de 200 mg, dicha concentración pico es de aproximadamente 15 a 20 mcg/ml.

Tanto la concentración plasmática pico como el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo son linealmente proporcionales hasta una dosis de 800 mg de Tolrestato.

La comparación del perfil farmacocinético consecutivo a la administración de dosis únicas y a la administración repetida dos veces al día demuestra que no hay acumulación imprevista de Tolrestato en seres humanos.

La biotransformación del Tolrestato tiene lugar principalmente por conjugación y S-oxidación, las cuales dan como resultado la formación de oxo-tolrestato y sulfoxo-tolrestato.

El tolrestato es eliminado del cuerpo en cantidades aproximadamente iguales por metabolismo hepático y por depuración renal. La vida media de eliminación del Tolrestato es de 9 a 13 horas, lo que permite su administración oral una vez al día.

Se ha encontrado que la vida media de eliminación del Tolrestato es semejante en sujetos normales (9 a 10 horas) y en pacientes diabéticos (11 a 13 horas).

Después de la administración de 200 mg/día durante 4 días, las concentraciones plasmáticas de Tolrestato en pacientes diabéticos de edad avanzada fueron significativamente más altas que las concentraciones observadas en diabéticos jóvenes. Hubo un aumento aproximado del 50% del área bajo la curva, causado por una reducción del 31% en la eliminación del Tolrestato en los pacientes diabéticos de edad avanzada.

b) Farmacodinamia

El tolrestato posee un aceptable perfil de seguridad (3), como se desprende de los resultados obtenidos en 14 estudios abiertos y doble-ciegos, realizados en 1300 pacientes con Neuropatía Diabética.

En general, la frecuencia de efectos colaterales en los pacientes tratados con tolrestato o con placebo fue comparable. En un estudio doble-ciego de un año de duración la única molestia considerada como "posiblemente" relacionada con el fármaco, presentada con una incidencia significativamente mayor en los pacientes tratados con tolrestato, que en los que recibieron placebo, fue el mareo.

Los resultados de las pruebas de laboratorio aplicadas durante los ensayos clínicos confirmaron el positivo perfil de seguridad del tolrestato. Los valores del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina sérica no sugirieron la posibilidad de que el tolrestato pudiera inducir una disfunción renal.

De forma infrecuente (aproximadamente en el 5.2% de los pacientes) se observaron elevaciones en los niveles séricos de las enzimas TGO (transaminasa glutámico oxalacética) y TGP (transaminasa glutámico pirúvica) que están relacionadas con la administración del tolrestato, no obstante, estas anomalías fueron reversibles al interrumpir el tratamiento, en general en el curso de 8 a 16 semanas (4).

En presencia de hiperglicemia, el tolrestato reduce el metabolismo de la glucosa en los tejidos y células no insulino dependientes que tienen lugar a través de la vía de los polioles, debido a la inhibición no competitiva de la enzima aldosa reductasa por éste fármaco. De este modo el tolrestato evita la acumulación de sorbitol en dichos tejidos y células (por ejemplo en el eritrocito) y como consecuencia disminuye también los niveles de fructuosa que, así mismo, a través de la vía de los polioles, es generada a partir del sorbitol.

Se observa que los niveles de sorbitol en eritrocitos (alcanzados en ratas) fueron reducidos proporcionalmente a las concentraciones plasmáticas de tolrestato, sin que resultaran prácticamente niveles plasmáticos elevados de glucosa.

Por un mecanismo aún no del todo aclarado el Tolrestato influye también sobre el metabolismo del Mioinositol, aumentando sus niveles al menos en uno de los tejidos no insulinos sensibles, como el nervioso periférico.

c) Farmacología experimental.

Los siguientes son resultados obtenidos en estudios realizados en animales de experimentación diabéticos tratados con Tolrestato para determinar su influencia sobre la microangiopatía diabética, catarata diabética y la Neuropatía Diabética.

La retinopatía diabética se inicia con un aumento de la permeabilidad del capilar de la retina, posteriormente existe pérdida de la integridad estructural del capilar, desarrollándose microaneurismas, aumento del espesor de la membrana capilar, degeneración de los pericitos, con reducción subsecuente el tonocapilar presentando exudados, hemorragias e isquemia de la retina; con el desarrollo posterior de la retina proliferativa y progreso hacia una eventual ceguera. En los perros y ratas de experimentación se ha demostrado la presencia de la enzima Aldosa Reductasa y concentraciones elevadas de sorbitol, la cual se reduce significativamente con el uso del Tolrestato.

En la nefropatía diabética, también consecuencia de la microangiopatía que resulta del engrosamiento de la membrana basal de los capilares en los glomerulos renales; de nuevo el mecanismo patogénico es la acumulación del sorbitol, por lo que también experimentalmente se han obtenido buenos resultados con Tolrestato, de igual forma, se encontró retraso en el desarrollo de catarata en animales de experimentación.

Inhibiendo la vía de los polioles se ha disminuido la acumulación de sorbitol en el nervio periférico de animales influyendo también sobre el metabolismo del mioinositol, aumentando sus niveles; manifestándose mejoría en el tiempo de transmisión nerviosa distal.

d) Farmacología clínica.

En ensayos clínicos se ha obtenido reducción de las concentraciones intracelulares de sorbitol en los eritrocitos de pacientes diabéticos y el tejido nervioso periférico en pacientes con neuropatía diabética; con estudios mediante biopsias se encontró que con Tolrestato existe regeneración o remielinización de la fibra nerviosa periférica.

En un estudio clínico multicéntrico (5) de 52 semanas de duración se comprobó la eficacia del Tolrestato, a la dosis de 200 mg/día, con la de un placebo, distribuyéndose aleatoriamente los pacientes con neuropatía diabética periférica sensorimotora sintomática crónica a los dos grupos de tratamiento.

De los 550 pacientes ingresados en el estudio el 80 % eran varones, el 45% tenían diabetes insulín dependiente, su edad media era de 55 años, la Diabetes tenía una antigüedad de 14.8 años y la neuropatía diabética sintomática una antigüedad de 6.9 años. De estos pacientes, 112 fueron tratados con tolrestato y 107 recibieron placebo.

En este estudio se evaluaron los siguientes parámetros subjetivos, síntomas parestésicos y síntomas de dolor; el parámetro clínico objetivo valorado fue la velocidad de conducción, el impulso en nervios motores (peroneo, cubital, tibial y mediano) y sensitivos (mediano y sural), así mismo se evaluó la respuesta clínica, que permitió definir la relación existente entre las modificaciones acaecidas en los parámetros subjetivos y objetivos. Respondieron al tratamiento aquellos pacientes que experimentaron mejoría tanto en la velocidad de conducción del impulso en nervios motores, como en las puntuaciones de los síntomas neuropáticos. Fracasos terapéuticos fueron aquellos pacientes que no mostraron cambio alguno o bien mostraron deterioro en los parámetros subjetivos y objetivos. Se consideró que los pacientes restantes, no incluidos en las dos categorías anteriores de respuesta, habían mostrado una respuesta parcial.

La evaluación de los parámetros clínicos subjetivos se efectuó después de 4, 8, 16, 24, 32, 42 y 52 semanas de tratamiento. La de los parámetros objetivos y de la respuesta clínica tuvo lugar a las 8, 24, 42, y 52 semanas de tratamiento. Se observaron mejorías altamente significativas en favor del tolrestato, sobre todo en las semanas 24 y 52 cuando el número de nervios motores con mejoría de la velocidad de conducción del impulso en los pacientes tratados con tolrestato se comparó con los mismo nervios en el grupo placebo. La respuesta con tratamiento fue de 28%, y con placebo el 5%; el fracaso terapéutico 6% y 19% respectivamente. Concluyendo los autores que el tolrestato mejora parámetros clínicos subjetivos y objetivos en la neuropatía diabética.

En otro estudio abierto a largo plazo en pacientes con neuropatía diabética simétrica distal con parestesias y dolor, 19 pacientes fueron tratados con tolrestato a una dosis diaria de 200 mg. La evaluación neurológica de los parámetros clínicos subjetivos (parestesias y dolor) y objetivos (velocidad de conducción del impulso en nervios motores, como el cubital y el peroneo) fue realizada al ingresar los pacientes en el estudio y a intervalos de 4 a 8 semanas. Después de 24 semanas de tratamiento no se observaron efectos adversos ni anomalías en las pruebas de laboratorio que tubieran significación clínica. La administración de 200 mg al día de tolrestato redujo la sintomatología dolorosa

de la neuropatía diabética: la mayoría de dicha mejoría sintomática se observó después de 8 semanas de tratamiento.

En una comunicación ulterior (6) acerca de los pacientes que ya habían completado las 24 semanas de tratamiento, se señaló que en estos enfermos habían tenido lugar aumentos estadísticamente significativos en la velocidad de conducción del impulso en los nervios motores cubital y peroneo, así como una mejoría significativa de la puntuación de dolor, cuando se compararon los puntajes para este parámetro basal y a las 24 semanas de tratamiento con tolrestato.

En otra investigación a cargo de Steven Ryder con tolrestato demostró mejoría de la neuroconducción sin relación al control metabólico con 67 pacientes, sin embargo en 1126 diferentes dosis del medicamento, los cuales variaron de 50, 100, y 200mg, reportando daño hepatocelular como efecto adverso, con un aumento de transaminasas reversible al descontinuarlo el tratamiento de 11 a 16 semanas con una incidencia del 5%. Hecho que se desenvuelve a lo antes expuesto en relación a efectos colaterales, sin embargo hay otro estudio de 1986 con un grupo de 200 pacientes tratados con 400 mg de tolrestato en donde reportan mejoría objetiva y subjetiva de la neuropatía sin efectos adversos.

En el 14o. Congreso Internacional de la Federación de Diabetes se presentó un meta análisis de dos estudios doble ciego randomizados en Estados Unidos e Inglaterra con 173 pacientes tratados con tolrestato y 166 con placebo durante 6 meses de seguimiento reportando un 5% de los pacientes con elevación de transaminasas reversible.

REFERENCIAS

- (1) American Diabetes Association: Report and Recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy, Diabetes Care, 11:7; July-August 1988, 592-597
- (2) David J. Ewing: The value of cardiovascular autonomic function tests; Diabetes Care, 9: 3; September 1986, 601-606
- (3) Ryder, S., et al.: Human safety profile of tolrestato: An aldose reductase inhibitor. Drug Information Journal, 1987; 11: 131-143.
- (4) Boulton, A.J.M., E. Davis y J. Tomkins: A multicenter study of the aldose-reductase inhibitor tolrestato in patients with symptomatic diabetic neuropathy. Diabetes Care, 1987; 10: 499-507
- (5) Inglis, J. et al.: The effect of tolrestato on the clinical course of peripheral nerve conduction in patients with symptomatic diabetic neuropathy. Diabetes Care, 1987; 10: 1129-1133

de la neuropatía diabética: la mejoría de dicha sintomatología se observó después de 8 semanas de tratamiento.

En una comunicación ulterior (6) acerca de los pacientes que ya habían completado las 24 semanas de tratamiento, se señaló que en estos enfermos habían tenido lugar aumentos estadísticamente significativos en la velocidad de conducción del impulso en los nervios motores cubital y peroneo, así como una mejoría significativa de la puntuación de dolor, cuando se compararon las puntuaciones para este parámetro basal y a las 24 semanas de tratamiento con tolrestato.

En otra investigación a cargo de Steven Ryder con tolrestat demostró mejoría de la neuroconducción sin relación al control metabólico con 67 pacientes, sin embargo utilizó diferentes dosis del medicamento, los cuales variaron de 50, 100, y 200mg, reportando daño hepatocelular como efecto adverso, con incremento de transaminasas reversible al discontinuarse el tratamiento de 8 a 16 semanas con una incidencia del 8%. Hecho que se contrapone a lo antes expuesto en relación a efectos colaterales, sin embargo hay otro estudio de 1986 con un grupo de 260 pacientes tratados con 400 mg de tolrestat en donde reportan mejoría objetiva y subjetiva de la neuropatía sin efectos adversos.

En el 14o. Congreso Internacional de la Federación de Diabetes se presentó un meta análisis de dos estudios doble ciego realizados en Estados Unidos e Inglaterra con 173 pacientes tratados con tolrestat y 166 con placebo durante 6 meses de seguimiento reportando un 5% de los pacientes con elevación de transaminasas reversible.

REFERENCIAS

- (1) American Diabetes Association: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy; Diabetes care, 11:7; July-August 1988, 592-597
- (2) David J., Ewing: The value of cardiovascular autonomic function test; Diabetes care, 8: 5; Sep-Oct. 1985, 491-498
- (3) Y (4) : Ryder, S., et al.: Human safety profile of tolrestat; An aldose reductase inhibitor. Drug Development Research 1987; 11: 131-143.
- (5) Boulton, A.J.M., S. Levin y J. Comstock: A multicentre trial of the aldose-reductase inhibitor, tolrestat, in patients with symptomatic diabetic neuropathy. Diabetologia 1990; 33: 431-437.
- (6) Koglin, L. et. al.: The aldose reductase inhibitor tolrestat increases peripheral nerve conduction velocities and decreases neuropathic pain in patients with symptomatic, peripheral diabetic neuropathy. Diabetes 1986; 35 (Suppl.2): 118A

REPORTE PRELIMINAR DEL TRATAMIENTO DE LA NEUROPATIA DIABETICA SENSORIMOTORA CON TOLRESTAT

PLANTEAMIENTO

El surgimiento de una nueva generación de inhibidores de aldosa reductasa, tolrestat, ha propiciado su ensayo clínico donde se ha demostrado su beneficio en la Neuropatía diabética sensorimotora. Realizaremos un estudio prospectivo, longitudinal y experimental con el fin de comprobar la eficacia del tolrestat en el control sintomático de las manifestaciones neuropáticas, su efecto sobre la conducción nerviosa sensorial y motora, así mismo, probar la seguridad de su uso y obtener una respuesta adicional de su efecto sobre otros tipos de Neuropatía diabética (cardiovascular, visceral, impotencia).

OBJETIVOS

- A) Lograr un control adecuado del paciente con Diabetes Mellitus y Neuropatía Diabética.
- B) Comprobar que el Tolrestat mejora la sintomatología de la Neuropatía diabética.
- C) Comprobar el efecto del tolrestat sobre la conducción nerviosa.
- D) Obtener una evaluación de su efecto a los 6 meses y 12 meses de tratamiento de la Neuropatía periférica.
- E) Determinar efectos colaterales con el uso de tolrestat en una población seleccionada de pacientes con Neuropatía sensorimotora por Diabetes Mellitus.

HIPOTESIS

El tratamiento con Tolrestat logra una mejoría funcional y electrofisiológica en el paciente diabético con Neuropatía periférica.

MATERIAL Y METODOS

Este trabajo de investigación fue diseñado como un estudio experimental, prospectivo, longitudinal y comparativo, en la Clínica de Diabetes del Hospital Central Norte de Concentración Nacional de Petróleos Mexicanos. Se capturaron 19 pacientes con Diabetes Mellitus no Insulinodependiente con los siguientes criterios de selección:

CRITERIOS DE INCLUSION

ausencia de reflejos en miembros inferiores
 disminución de la percepción de la vibración
 síntomas neuropáticos
 alteraciones en la sensibilidad
 dos o más alteraciones mínimo para el diagnóstico de la Neuropatía
 pacientes con Diabetes no insulinodependiente.
 glicemia menor de 120 mg/dl en ayuno
 Hemoglobina glucosilada menor de 12mg/dl.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

otras causas de Neuropatía (alcoholismo, etc.)
 arreflexia generalizada sin otros signos de Neuropatía
 pérdida de reflejo unilaterial
 DM descontrolada
 alteraciones significativas de Función Hepática.
 Embarazo, lactancia
 creatinina sérica menor de 2.0 mg/dl
 pacientes con enfermedad en fase terminal.

CRITERIOS DE ELIMINACION

abandono del tratamiento
 irregularidad del tratamiento
 alteración persistente de las pruebas de función hepática
 elevaciones enzimáticas a más del doble de su valor basal

En este reporte preliminar el estudio de planco con 28 semanas de seguimiento con tratamiento a base de tolrestat , dosis única al día de 200 mg en ayuno.

Los pacientes diabéticos con los criterios de inclusión ya ex puestas , entraron a protocolo de estudio contando con los siguientes parámetros:

Ficha de identificación
 Fecha de ingreso a protocolo
 Forma de consentimiento del paciente
 Forma de admisión al estudio
 Historia clínica
 Examen físico
 Evaluación subjetiva del dolor , parestesias, anestesia, disestesias, síntomas ortostáticos, diarrea crónica, incontinencia urinaria, impotencia :

- 0 = sin síntomas
- 1 = leve
- 2 = moderado
- 3 = severa

La exploración neurológica : sensibilidad al dolor, tacto, temperatura, sentido de la posición articular. Valorándose en la siguiente escala:

- 0 = normal
- 1 = disminuida
- 2 = ausente.

La fuerza muscular se valoró al caminar de puntas, de talones, levantarse de estar sentado, prensión, calificándose en:

- 0 = sin alteraciones
- 1 = alteración leve
- 2 = alteración moderada
- 3 = alteración severa

Determinación de disfunción autonómica con la búsqueda de respuesta pupilar a la luz, tensión arterial en dos posiciones y anhidrosis.

Estudio de la velocidad de conducción sensitiva y motora de los nervios Cubital, Mediano, Peroneo superficial y Ciático popliteo externo.

Se estadificó la severidad del déficit neurológico en:

- estadio 0= no neuropatía
- estadio 1= neuropatía sintomática
- estadio 2= neuropatía sintomática
- estadio 3= incapacitante.

A todos los pacientes se les realizó un periodo de lavado de 2 semanas (semana -2) en el que se retiraron medicamentos del tipo de antiinflamatorios, analgésicos, vitaminas, antidepressivos y anticósmisiales. Se permitió el uso de paracetamol para el control de dolor por razón necesaria (FPM).

En la semana de inicio de tratamiento (semana 0) se revaloraron los criterios de inclusión y exclusión.

Se realizaron consultas para el seguimiento del paciente cada 4 semanas, en donde, de la semana 4 a 24 se llevó el registro de tratamientos concomitantes, signos vitales, peso, evaluación clínica de la Neuropatía sensorimotora en signos y síntomas, ya especificados en párrafos anteriores, así como la evolución de otros tipos de Neuropatía Diabética. Se llevó estrecha vigilancia de estudios de laboratorio de glucosa, transaminasa glutámico oxalacética y pirúvica, fosfatasa alcalina.

A la semana 16 se realizaron los mismo estudios además de nuevo estudio electromiográfico, control de Hemoglobina glucosilada y para la semana 28 se realizarán los mismo estudios clínicos y paraclínicos que la semana -2.

Se llevó registro en cada visita sobre eventualidades durante el seguimiento de los pacientes y registro de efectos colaterales.

Se utilizaron los recursos con que cuenta el hospital, personal médico y contando con la colaboración del servicio de Terapia

física y rehabilitación para la realización de las electromiografías.

Se realizaron los estudios de velocidad de conducción nerviosa sensorial y motora en un electromiógrafo Cadwell 5200 A para valorar la presencia de polineuropatía diabética.

El estudio de conducción nerviosa sensorial se realizó en los nervios cubital, mediano, en forma unilateral y peroneo superficial bilateralmente; y en los nervios motores cubital, mediano y ciático popliteo externo bilateralmente.

Con los siguientes valores de referencia normal:

NERVIO	LATENCIA	VELOCIDAD
	MSEG	M/SEG
PERONEO SUPERFICIAL	4.0	
CUBITAL SENSORIAL	3.5+- 0.2	
MEDIANO SENSORIAL	3.7+- 0.2	
MEDIANO MOTOR	3.7+- 0.2	57.0+-5
CUBITAL MOTOR	3.5+- 0.2	61.0+-5
CIATICOPOPLITEO EXTERNO	6.0	51.0+-5

RESULTADOS

I.-POBLACION

El grupo de pacientes de esta investigación se conformó de 14 mujeres y 5 hombres con un rango de edad de 39 a 65 años correspondiendo a una media de 56.3 años, con diagnóstico de Diabetes Mellitus con una media de 11.15 años de detección (03-20 años) y una media de 12.9 meses de inicio de sintomatología de la Neuropatía Diabética.

Clasificados clínicamente en etapa 3 de la Neuropatía a un paciente, en etapa 2 a 18 pacientes (14 mujeres y 4 hombres).

Todos los pacientes referían a su ingreso disestesias y parestesias, 4 pacientes impotencia, 4 diarrea crónica y dos pacientes neuropatía dolorosa, un paciente disminución de la fuerza muscular de miembros inferiores y dificultad para la deambulacion.

Al corte de esta investigación contamos con 18 pacientes, un paciente fue eliminado del estudio encontrándose a las 16 semanas de seguimiento por exacerbación de Neuropatía dolorosa, y necesidad de emplear otros medicamentos que pudieran interferir en los resultados de este trabajo. Este paciente eliminado fue contado para el análisis de la evaluación sintomática de la Neuropatía debido a que cumplió el 50% de sus semanas de seguimiento.

Nuestro estudio reveló que la sintomatología principal de nuestros pacientes se manifestó en el siguiente orden:

- 1.- parestesias 100%
- 2.- dolor matutino 77%
- 3.- anestesia 31%
- 4.- dolor nocturno 26%
- 5.- hiperestesia 10%
- 6.- disminución de la fuerza muscular 5%

Otros datos clínicos detectado independientes de la Neuropatía periférica fueron:

- La impotencia en 4 pacientes 22%
- La diarrea crónica 22%
- La anhidrosis 22%
- La Retinopatía diabética 22%

II.- SINTOMATOLOGIA

La evaluación fue realizada por el propio paciente de acuerdo a la evolución de su sintomatología y se distribuyó en el siguiente orden:

INICIO:

0 (0%) sin actividad
 14 (73%) como leve.
 4 (21%) como moderada
 1 (5%) como severa

AL CORTE:

6 (33%) sin actividad
 9 (50%) como leve
 0 (0%) como moderada
 2 (11%) severa

Durante el seguimiento empeoraron los síntomas de 3 pacientes que representaron el 15%. mejoraron 42% de los pacientes y evolucionaron sin cambios el 42% de los pacientes.

En relación a los otros tipos de Neuropatía diabética: diarrea, impotencia y anhidrosis no presentaron cambios durante el tiempo de seguimiento.

III.- EVALUACION DE LOS HALLAZGOS A LA EXPLORACION FISICA.

La exploración neurológica reveló que en todos los pacientes la sensibilidad al tacto, a la temperatura y el sentido de la posición articular se encontró normal al inicio, a las 16 semanas y al momento del corte. 20 semanas en promedio.

La sensibilidad al dolor se encontró disminuido en todos los pacientes (100%) al inicio, en medio y al final del seguimiento. en ningún paciente se encontró ausencia de la sensibilidad al dolor.

La valoración de la fuerza muscular reveló una alteración leve en un paciente (5%) al inicio del estudio y en un 11% al final del estudio (2 pacientes).

IV.- ESTADIFICACION DE LA NEUROPATIA SENSORIMOTORA.

Encontramos que nuestra población en investigación inicialmente y al corte estaban en las siguientes etapas:

etapa	inicio	%	final	%	
0	0	0	0	0	sin neuropatía
1	0	0	6	31.5	neuropatía asintomática
2	18	94	13	68.4	neuropatía sintomática
3	1	6	0	0	neuropatía incapacitante

De tal forma que el 5% de los pacientes paso de una etapa incapacitante a una etapa sintomática. El 61% permaneció sin cambios en la etapa sintomática y el 33% pasó de una etapa sintomática a la asintomática.

V.- LABORATORIO

Encontramos que los pacientes evolucionaron sin cambios en los resultados de urea, creatinina, ácido úrico, biometría hemática, examen general de orina en el inicio, a la mitad y al final del estudio, permaneciendo dentro de límites normales.

La Hemoglobina glucosilada de ingreso al estudio mostro una concentración de 8.4% en promedio, con un rango de 6.5 a 11.9%. El control de glucemia reveló la presencia de 4 pacientes descontrolados durante el seguimiento, con más de 200mg/dl. los pacientes controlados metabólicamente fueron 10, los cuales mantuvieron niveles menores de 150 mg/dl. los pacientes con un control irregular fueron 5 con glicemias entre 150 a 200mg/dl.

En el grupo se encontró una media de 168mg/dl de glicemia, con un rango de 113 a 283mg/dl.

VI.- EFECTOS COLATERALES

Durante el seguimiento de 18 pacientes que han continuado el estudio encontramos a 6 de ellos sin efectos colaterales, observán do una buena tolerancia al medicamento. 12 pacientes (66%) presentaron efectos colaterales que podemos catalogar por su alta frecuencia como probablemente relacionados al tolrestat.

1.- Pirosis 33%:

En 6 pacientes se presentó (33%), de los cuales en 5 desapareció la molestia con tratamiento específico, en uno persiste en forma intermitente. Un paciente masculino con antecedentes de Enfermedad Acidopéptica con estudio panendoscópico anterior a su ingreso al estudio evidenciando ausencia de lesiones en esófago, estómago y duodeno a los 2 meses de tratamiento presentó Esofagitis grado 1 en la clasificación de Savary-Miller, con sintomatología severa, que condicionó descontrol metabólico caracterizado por estado Hiperosmolar, habiendo que suspender el medicamento por espacio de un mes, antes de reiniciar el tratamiento el estudio endoscópico reporto integridad de la mucosa de Esófago, estómago y duodeno.

2.- Alopecia 27%:

Este efecto no se ha reportado en estudios publicados anteriormente, sin embargo, por su alta frecuencia en presentación en nuestro grupo lo catalogamos como relacionado posiblemente al medicamento, la pérdida de cabello fue leve en 5 pacientes y autolimitada, en 3 pacientes desapareció y en 2 persiste.

3.- Cefalealgia 16%:

Se presentó cefalea en 3 pacientes de leve intensidad, controlandola con acetaminofén, la evolución de esta molestia fue hacia la desaparición.

4.- Alteración de las pruebas de funcionamiento hepático 5%:

Esta situación se presentó en un paciente, sexo masculino, con un incremento de transaminasa glutámico oxalacética a 3 veces de su valor basal, la transaminasa glutámico pirúvica a 2 veces de su valor basal, la fosfatasa alcalina permaneció en rangos normales. Se interrumpió el medicamento un mes con lo cual regresaron las enzimas a niveles dentro de rango normal.

Los efectos colaterales ocurrieron a las 4 u 8 semanas de haber iniciado la administración de tolrestat. Otras eventualidades durante el seguimiento fueron catalogadas como no relacionadas al medicamento como la Lumbalgia de esfuerzo de una paciente, vértigo en una paciente, insomnio en un paciente, parálisis facial en una paciente, diarrea infecciosa en dos pacientes.

VII.- ELECTROMIOGRAFIA

Los resultados obtenidos hasta el momento revelan que al inicio del tratamiento se reportaron 14 pacientes con estudio electromiográfico anormal (77.7%) y 4 pacientes con estudio normal.

Actualmente 12 pacientes persisten con electromiografía (EMG) anormal y 6 pacientes con estudio normal, encontrando una mejoría del 11%.

El nervio más frecuentemente afectado fue el Nervio Peroneo superficial, lo cual se determinó por la prolongación de su latencia. El segundo nervio mayormente afectado fue el Ciático Popliteo Externo, tanto en su latencia como en su velocidad de conducción: por lo que podemos considerar que la Neuropatía periférica en nuestros pacientes tiene predominio en las extremidades inferiores.

La normalización de las electromiografías sucedió en dos pacientes:

Un femenino de 45 años de edad, con 11 años de evolución de la Diabetes Mellitus, un año de evolución de la sintomatología neuropática, en etapa 2 y aún sintomática en forma leve, con irregular control metabólico, ingresó con hemoglobina glucosilada de 8.5 y se mantuvo con glicemia correspondiente a una media de 197mg/dl, en su evolución durante el estudio se agregó dolor de extremidades superiores de leve intensidad en la semana 12 de tratamiento, el diagnóstico por EMG fue de Túnel del carpo y polineuropatía, la mejoría sucedió en los siguientes nervios que a la semana 16 de tratamiento llegaron a valores dentro de rangos normales:

Semana 0	Semana 16	Normal
Mediano (motor)		
latencia : 4.6 mseg	3.9 mseg	3.7 +-0.2
velocidad: 43.7 m/seg	50 m/seg	57.0 +- 5
Ciático popliteo externo		
latencia: 6.4 mseg	6.0 m/seg	6.0
velocidad: 41 m/seg	48 m/seg	51 +-5

El segundo paciente con mejoría fue un masculino de 42 años de edad, con 6 años de evolución de Diabetes Mellitus, un año con sintomatología de Neuropatía periférica, en etapa 2, con sintomatología leve persistente, su control metabólico también fue irregular con Hemoglobina glucosilada de ingreso al estudio de 8.2% y glicemia tuvo un valor medio de 160mg/dl.

Semana 0	Semana 16	Normal
Peroneo superficial		
latencia: ausente	3.2 mseg	3.7 +-0.2
Sural		
latencia: ausente	3.5 mseg	4 mseg

Entre los pacientes que continuaron presentando estudios electromiográficos anormales, se encontró mejoría de algún nervio estudiado en su velocidad o latencia, pero que no llegaron a reunir los criterios para un estudio normal (tabla 3).

VIII.- DISCUSION

Al inicio de nuestro estudio todos nuestros pacientes tuvieron una Neuropatía Sensorimotora sintomática, con una incapacidad funcional del 5 % para la deambulación.

La sintomatología fue de intensidad variable; en el 5 % de nuestros pacientes fue severa y en su mayoría leve. Los pacientes presentaron como manifestación principal de la Neuropatía a las parestesias, en menor medida dolor y disestesias.

Durante el seguimiento se observó disminución de la intensidad de la sintomatología quedando asintomáticos el 33% de los pacientes, el 50% con sintomatología leve y un 11% la refirió como severa; de tal forma que el 36% de los pacientes mejoró y el resto permaneció sin cambios. Estos resultados coinciden con los reportes hasta el momento sobre el efecto sintomático del tolrestat sobre la Neuropatía periférica.

Se reporta su mayor efecto sobre la neuropatía dolorosa, lo que nosotros hemos observado en los pocos pacientes del grupo es contradictorio en una paciente que ingresó con dolor severo no incapacitante se controló a las 4 semanas de tratamiento.

posteriormente y coincidiendo con una etapa de descontrol metabólico se exacerbó el dolor sin lograr controlarlo con acetaminofen. Por otro lado el paciente eliminado por exacerbación del dolor no pudo ser controlado con el medicamento en estudio, por lo que a este paciente lo catalogamos como falla del tratamiento. Sin embargo, se ha escrito que la mejoría anatómica y funcional del nervio afectado coincide con una etapa de aparición de descargas nerviosas dolorosas, y en los pacientes encontramos que los que han presentado mejoría de la latencia y /o conducción nerviosa han referido una etapa transitoria de mayor dolor, desafortunadamente en el paciente eliminado no se pudo comprobar electromiográficamente alguna mejoría, pero clínicamente existió mejoría en el umbral de la sensibilidad a la vibración. La fase del estudio con Eiotesiómetro para la determinación del umbral a la vibración se encuentra pendiente de completarse por lo que al final del tiempo planeado inicialmente para el estudio se reportaran resultados.

En la bibliografía consultada sobre Tolrestat no se hace referencia al dato de exacerbación o aparición del dolor durante el tratamiento, por lo que este hecho debe ser tomado con reserva.

La persistencia de la sintomatología en otros pacientes no se puede relacionar directamente con el control metabólico, debido a que en algunos pacientes se encontraron los niveles de glucosa dentro de límites normales.

Nuevamente volvemos a coincidir con otros estudios en la dificultad que existe en valorar la subjetividad del dolor y parestesias, resultando difícil esclarecer realmente el efecto placebo sobre los pacientes descontrolados y reportados como asintomáticos.

La escala de valor de la intensidad de los síntomas ofrece también ciertas desventajas debido a que no contempla una categoría de los pacientes aun sintomáticos en forma leve y que su malestar se ha tornado esporádico; como ocurrió en la mayoría de nuestros pacientes catalogados con intensidad leve y que no cambiaron de categoría a pesar de haber presentado mejoría de su sintomatología.

El control metabólico constituye el pilar en el tratamiento de la Neuropatía sintomática, encontramos en nuestros pacientes asintomáticos glicemia en ayuno de 150 mg/dl en promedio y entre los pacientes sintomáticos una glicemia de 181 mg/dl.

Los hallazgos a la exploración física mostraron la presencia de una disminución leve de la fuerza muscular de miembros inferiores en un paciente que le dificultaba la deambulación, al final del estudio la alteración ya no era incapacitante. Al respecto no encontramos antecedente en la literatura mundial, debido probablemente a que el enfoque ha sido dirigido hacia la velocidad e conducción nerviosa y a cambios histopatológicos y efecto sintomático, sin hacer referencia a la estadificación

clínica de los pacientes en estudio.

De igual forma, no tenemos reporte del efecto del Tolrestat sobre otros tipos de Neuropatía Diabética, hasta el momento en nuestro estudio no ha existido alguna modificación sobre la diarrea, impotencia y anhidrosis.

Volvemos a coincidir con estudios anteriores en la frecuencia de la alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, sin embargo no ha sido reportada la presencia de pirosis y alopecia.

La presencia de cefalea es una eventualidad cuya relación con el medicamento en estudio es poco probable por su carácter subjetivo y que pudo estar en relación a periodos de ansiedad o de descontrol de la presión arterial.

Existe el antecedente de mejoría de la velocidad de conducción nerviosa con el uso de Tolrestat. Durante 20 semanas de tratamiento, en nuestro grupo hemos comprobado la normalización electromiográfica en un 11%, y una mejoría parcial en siete pacientes más (36%).

Debido al poco tiempo de seguimiento de los pacientes, no es posible dar una conclusión determinante sobre la eficacia del Tolrestat.

IX.- CONCLUSIONES.

El Tolrestat administrado en nuestros pacientes con neuropatía diabética sensorimotora, ha demostrado tener leve efecto sobre el control de los síntomas, sin evidenciarse hasta el momento cambios en la exploración de los reflejos, en la sensibilidad al dolor y en otros síntomas neuropáticos de origen autonómico.

La latencia y velocidad de conducción nerviosa de los nervios estudiados, presentaron mejoría llegando a determinar en algunos de ellos valores dentro del rango normal, a pesar del descontrol metabólico.

La mejoría clínica no correlaciona con la electromiográfica, debido a que pacientes asintomáticos persisten con EMG anormal, y los pacientes que han mejorado en su estudio electromiográfico persisten sintomáticos.

El medicamento en estudio, ha producido en un 5% de los pacientes alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, en un 33% pirosis y alopecia en un 27%, como efectos colaterales, los cuales aparecieron de las 4 a las 8 semanas de tratamiento, de intensidad leve, en algunos autolimitada y en otros de fácil control con terapia específica.

La eficacia del medicamento se demostró en forma leve, sin embargo debemos esperar a concluir el estudio, para poder emitir un juicio determinante sobre los efectos del Tolrestat en el nervio periférico dañado por la neuropatía diabética.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DEL TIPO DE POBLACION

NUM	EDAD	SEXO	TIEM	ETAP	RET	OTRO	TX	EMGA	EMGN	T.N
1	.65	.m	.10	.3	.SI	.IM	.Ho	.x	.-	.2A
2	.56	.f	.11	.2	.NO	.NO	.Ho	.x	.-	.1A
3	.50	.m	.10	.3	.NO	.d.IM	.IN	.x	.-	.2A
4	.59	.f	.11	.2	.NO	.NO	.Ho	.-	.x	.1A
5	.39	.f	.10	.2	.NO	.NO	.HO	.-	.x	.1A
6	.59	.m	.21	.3	.NO	.IM	.HO	.x	.-	.6M
7	.55	.f	.03	.2	.NO	.NO	.HO	.-	.x	.6M
8	.65	.f	.20	.2	.SI	.D	.HO	.x	.-	.1A
9	.65	.f	.10	.2	.NO	.NO	.HO	.-	.x	.1A
10	.45	.f	.11	.2	.NO	.NO	.HO	.x	.-	.1A
11	.59	.f	.12	.2	.NO	.D	.HO	.X	.-	.1A
12	.62	.f	.20	.2	.NO	.NO	.HO	.x	.-	.1A
13	.58	.f	.10	.2	.SI	.dol	.IN	.x	.-	.4M
14	.52	.f	.9	.2	.NO	.NO	.HO	.X	.-	.5M
15	.52	.f	.14	.2	.NO	.NO	.IN	.X	.-	.1A
16	.64	.f	.8	.2	.NO	.NO	.HO	.x	.-	.1A
17	.53	.m	.13	.2	.SI	.D	.IN	.X	.-	.3A
18	.42	.m	.6	.2	.NO	.IM	.HO	.X	.-	.1A
19	.64	.f	.5	.2	.NO	.NO	.HO	.X	.-	.1A

D=DIARREA, IM= IMPOTENCIA, d= DOLOR, M= MES, A= AÑO, NUM= NUMERO, TIEM= EVOLUCION DE DIABETES, ETAP= ETAPA NEUROFATIA RET= RETINOPATIA DIABETICA, OTRO= OTRA MANIFESTACION DE NEUROFATIA, TX= TRATAMIENTO, EMGA= ELECTROMIOGRAFIA ANORMAL, EMGN= ELECTROMIOGRAFIA NORMAL, TN= TIEMPO DE EVOLUCION NEUROFATIA, NUM= NUMERO DE PACIENTE.

RESULTADOS DESPUES DEL TRATAMIENTO

NUM	EDAD	DM	TN	ETA	EMGi	EMGf	INT	HbA1	GLU
1	65	10	2A	.3a2	A	A	.1a3	.8	.142
2	56	11	.1A	.2a1	A	A	.1a0	.11.9	.153
3	59	11	.1A	.2a2	N	N	.1a0	.9	.102
4	39	10	.1A	.2a2	N	N	.1a1	.9.2	.215
5	59	21	.6M	.2a2	A	A	.1a1	.8	.222
6	55	03	.6M	.2a1	N	N	.1a0	.6.5	.129
7	65	20	.1A	.2a2	A	A	.1a2	.7.3	.198
8	65	10	.1A	.2a2	N	N	.2a1	.7.7	.135
9	45	11	.1A	.2a2	A	N	.1a1	.8.5	.197
10	59	12	.1A	.2a2	A	A	.1a1	.7.4	.143
11	62	20	.1A	.2a2	A	A	.1a1	.7.8	.113
12	58	10	.4M	.2a2	A	A	.3a3	.10.8	.283
13	52	9	.5M	.2a1	A	A	.2a0	.8	.158
14	52	14	.1A	.2a2	A	A	.1a1	.7.5	.229
15	64	8	.1A	.2a1	A	A	.1a0	.8.8	.198
16	53	13	.3A	.2a2	A	A	.2a1	.5.7	.138
17	42	6	.1A	.2a2	A	N	.1a1	.8.2	.160
18	64	5	.1A	.2a1	A	A	.1a0	.8	.161

NUM=NUMERO. DM= TIEMPO DE DIABETES. ETAP = ETAPA
 NEURCPATIA. TN =TIEMPO DE NEURCPATIA. INTEN =
 INTENSIDAD DE SINTOMAS. EMG = ELECTROMIOGRAFIA .
 i= INICIAL. f= FINAL. A = ANORMAL. N= NORMAL. HbA1=
 HEMOGLOBINA GLUCOSILADA. GLU= GLUCEMIA.

PACIENTES CON MEJORA ELECTROMIOGRAFICA

PAC.	NERVIO	INICIO	FINAL
1.-	Cubital motor latencia	3.9 mseg	2.9 m/seg
	Cubital motor velocidad	45.0 mseg	58.0 m/seg
	Mediano motor latencia	4.1 mseg	3.3 m/seg
2.-	Cubital motor velocidad	54.0 mseg	57.0 m/seg
9.-	Ciático popliteo externo latencia	7.7 mseg	5.4 m/seg
10.-	Mediano motor latencia	4.7 mseg	3.1 m/seg
14.-	Peroneo superficial	ausente	3.5 m/seg
	Cubital motor velocidad	52.0 mseg	64.0 m/seg
16.-	Mediano motor latencia	4.1 mseg	3.9 m/seg
	Mediano motor velocidad	50.0 mseg	55.0 m/seg
17.-	Mediano motor velocidad	51.0 mseg	57.0 m/seg

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

- 1.- Bays, Harold E.; Pfeifer Michael A.: Peripheral diabetic neuropathy; Medical Clinics of North America; 72: 6, November 1988; 1439-1460.
- 2.- Dyck, Peter James; Thomas, P.K.; Asbury, Arthur K; Winegrad, Albert I; Porte, Daniel Jr.: Diabetic neuropathy; W.B. Saunders Company; 1987
- 3.- Greens, Douglas A.; Lattimer, Sarah A. and Sima, Anders A.F.: Are disturbances of sorbitol, phosphoinositide, and Na⁺-K⁺-ATPase regulation involved in pathogenesis of diabetic neuropathy?; 37; June 1988. 668-93
- 4.- Jaspán, Jonathan; Herold Kevan; Maselli, Ricardo; Bartkus Cynthia: Treatment of severely painful diabetic neuropathy with an aldose reductase inhibitor: Relief of pain and improved somatic and autonomic nerve function; october 1983; 758 -762.
- 5.- Judzewitsch, Roman; Jaspán, Jonathan E.; Polensky, Kenneth S.; Weinberg, Clarice R.: Aldose reductase inhibition improves nerve conduction velocity in diabetic patients; 308: 3; 119-124.
- 6.- Kirchain, William R.; Pharm. D.; Rendell, Marc S.: Aldose reductase inhibitors; 10: 5; 1990; 326-333.
- 7.- Ryder, Steven; Sarokhan, Brenda; Shand, David G.; Mullane, John F.: Drug development research; 11; 1987; 131-143.
- 8.- Vinos, Stanley A.; Campochiaro, Peter A.; Williams, Edward H.; May, Estelle E.; Green, Richard and Sorenson, Robert L.: Aldose reductase expression in human diabetic retina and retinal pigment epithelium; 37; december 1988; 1658-1664.
- 9.- Winegrad, Albert I.: Does a common mechanism induce the diverse complications of diabetes?; Co: Institute, Hospital of Pennsylvania; 36; March 1987; 396-405.