

Tratamiento de la neuropatía diabética periférica con calcitonina

Oswaldo Obregon¹, Sara Brito², Elizabeth Rojas³, Roberto Contreras⁴, Hugo Vecchionacce⁵ y Mary Lares⁶.

Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. Laboratorio de Investigaciones Endocrinológicas. 4to piso Hospital Militar Dr. "Carlos Arvelo". San Martín Caracas, Venezuela.

Dirección Postal: Mary Lares. Laboratorio de Endocrinología. Piso 4. Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Av. José Ángel Lamas. San Martín. Código Postal 1020.

¹Médico Coordinador de Docencia e Investigación del Instituto Venezolano del Seguro Social. Exjefe del Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Director y Fundador del Postgrado de Endocrinología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" avalado por la UCV. Presidente de la ILIB Venezuela. Vice-Presidente del Colegio Venezolano de Endotelio. ExPresidente de la Sociedad Venezolana de Endocrinología.

²Médico Jefe del Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo".

³Médico del Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo".

⁴Médico del Adjunto del Servicio de Neurología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo".

⁵Médico del Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo".

⁶Biólogo del Laboratorio de Investigaciones de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" y Profesora de la Escuela de Nutrición y Dietética de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela y del Postgrado de Endocrinología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" avalado por la UCV.

Recibido: 09/09/2010

Aceptado: 30/10/2010

Resumen

El manejo de la neuropatía diabética periférica dolorosa (NDPD) sigue siendo un reto debido a la pobre efectividad de los medicamentos corrientemente usados en su tratamiento. Muchos trabajos apoyan la hipótesis del daño vascular como primera alteración. La calcitonina ha probado mejorar la microcirculación a través de su efecto sobre la síntesis de prostaglandinas, además de su potente efecto analgésico. El objeto de este estudio era evaluar la eficacia de la calcitonina sobre el control del dolor y la conducción nerviosa motora en pacientes con NDPD. Se utilizaron 40 pacientes en un modelo doble ciego controlado con placebo, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en cuatro grupos de 10 pacientes cada uno, recibiendo calcitonina o placebo, en forma de ampollas o spray en cada caso, durante seis semanas. Grupo I: 200 UI de calcitonina intranasal interdiaria. Grupo II: 100 UI intramuscular interdiaria. Grupo III: Placebo intranasal y Grupo IV placebo intramuscular. La mejoría del dolor se estimó utilizando una escala de apreciación del dolor. Se evaluaron electrofisiológicamente los nervios tibial anterior derecho e izquierdo. Una importante mejoría clínica del dolor y en la conducción nerviosa motora fue observada en los grupos tratados con calcitonina. Conclusión: La calcitonina parece ser una droga muy útil en el tratamiento de la NDPD. Faltaría determinar los esquemas de tratamiento más adecuados.

Abstract

Management of painful peripheral diabetic neuropathy (PPDN) remains challenging due to the poor effect of drugs currently available for its treatment. Although its pathogenesis is still controversial, many investigations support the hypothesis of vascular damage as the primary alteration. It has been prove that calcitonin increases the microcirculation through its effect in prostaglandins synthesis, in addition to its potent analgesic effect. The aim of this study was to evaluate the efficacy of calcitonin on pain control and motor nerve conduction in PPDN. Methods: A double blind placebo control, six week trial was conducted in forty patients with PPDN. They were randomly assigned to one for 4 grups (n=10) treated either with salmon calcitonin or placebo for six weeks as follows; Group I 200 Uds of Calcitonin Intranasaly (INC) every other day; Group II, 100 Uds Calcitonin Intramuscularly (IMC) every other day; Group III, placebo Intranasaly (INP); and Group IV, Placebo Intramuscularly (IMP). Pain assessment was performed by means of a pain evaluation scale. Electrophysiologic evaluation was carried out at the right and the left antero tibial nerves (RATN, LATN). Results: Whereas glycosilated hemoglobin and blood glucose did not change significantly in all groups, a substantial improvement of pain and motor nerve conduction were observed in the two calcitonin treated groups.

Palabras clave: Diabetes, neuropatía, calcitonina.

Key Words: Diabetes, neuropathy and calcitonin.

Introducción

La neuropatía diabética es la complicación más frecuente de la diabetes mellitus y a diferencia de otras complicaciones crónicas de la enfermedad puede presentarse en sus fases iniciales, aunque su frecuencia y gravedad aumentan con la duración¹ y el grado de descompensación de la diabetes². Evaluar la incidencia de esta complicación es difícil por la variabilidad de la presentación clínica y por un alto porcentaje de pacientes libres de síntomas, que solo pueden ser diagnosticados por estudios electrofisiológicos, pero en centros especializados dedicados a la atención de la diabetes se ha encontrado una frecuencia muy alta³ de esta complicación.

A menudo era considerada como de pocas consecuencias comparadas con las demás complicaciones de la enfermedad, como la pérdida de la visión o la insuficiencia renal. Sin embargo se ha hecho evidente que la neuropatía diabética juega un papel importante en la patogénesis de las úlceras de los pies, las cuales producen una alta morbilidad y pueden llevar en algunos casos a la muerte; además los síntomas dolorosos y limitaciones motoras atribuibles a la neuropatía producen una gran reducción en la calidad de vida y en algunos casos la magnitud de las manifestaciones dolorosas es tal que ha llevado a estos pacientes al intento de suicidio.

La neuropatía diabética es heterogénea en su variedad de presentaciones y manifestaciones clínicas, para clasificarla se han realizado múltiples esquemas^{4,5}, uno de estos engloba tres síndromes mayores: Polineuropatía generalizada, Mononeuropatía múltiple y Mononeuropatía. Estos síndromes pueden superponerse y en la mayoría de los casos nervios motores, sensoriales y autonómicos están afectados simultáneamente. La forma más común de presentación es la Polineuropatía simétrica distal, bilateral, con manifestaciones clínicas predominantemente sensitivas pero electro fisiológicamente sensitivo-motora; clínicamente hay pérdida sensitiva asociada con dolor lancinante en ambas piernas y más tardíamente en brazos, de predominio nocturno, acompañado de disestesias, con picor y ardor. Los hallazgos más precoces son alteración de la sensibilidad térmica, vibratoria, táctil y pérdida de los reflejos rotuliano o aquileano.

La etiología precisa de la neuropatía no ha sido bien determinada, por razones obvias los estudios de los nervios humanos son de alcance limitado. Se dispone de modelos animales de neuropatía, pero la extrapolación a diabetes humanas no son totalmente válidas, no obstante las investigaciones han identificado una amplia variedad de anomalías en los nervios de los diabéticos y algunas o todas ellas pueden estar implicadas en el desarrollo de la neuropatía. Dos hipótesis principales se han derivado de estas investigaciones, la primera deriva de los cambios metabólicos que se producen y la otra muy bien

documentada, es la del daño vascular que se produce a nivel neural.

Desde el punto de vista metabólico la mayoría de los autores consideran que la hiperglicemia sostenida es el factor etiológico más importante. Las consecuencias metabólicas de la hiperglicemia, como el incremento de la vía del poliol con acumulación de sorbitol intracelular⁶, depleción del mionositol de los nervios⁷ con consecuente reducción de la actividad del Na-K-ATPASA han sido implicadas así como también anomalías lipídicas en los nervios, alteraciones en el transporte de sustancias a lo largo de los axones, glicosilación no enzimática que afecta a los componentes neurales al igual que ocurre en otros tejidos⁸.

Por otro lado las anomalías vasculares distintas a la macroangiopatía, pueden representar un daño específico de la microcirculación neural⁹, lo cual ha sido demostrado por estudios morfológicos tanto en animales de experimentación como en nervios de pacientes diabéticos. Las anomalías en estudios histopatológicos de los vasos de estos nervios son: hiperplasia, engrosamiento y reduplicación de la membrana basal del capilar y expansión del espacio pericapilar rico en colágeno¹⁰, también se han hallado capilares endoneurales taponados con fibrina y plaquetas agregadas^{11,12,13}.

Las causas de esta alteración vascular son variadas, una teoría propuesta es la disponibilidad de ácidos grasos como ácido araquidónico, con un desbalance en la producción de eicosanoides, observándose un predominio en la producción de leucotrienos y tromboxano A2 que son vasoconstrictores y este último promotor de la agregación plaquetaria y disminución en la producción de prostaciclina, potente vasodilatador y antiagregante¹⁴. Por otro lado se han encontrado alteraciones en la hemoreología producidas por un aumento en la producción de fibrinógeno, factor VII y del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)¹⁵. Todos estos cambios llevan a una alteración de la luz del vaso y disminución del flujo sanguíneo que producen isquemia e hipoxia a nivel de las estructuras neurales.

En vista de la poca efectividad de los tratamientos hasta ahora ensayados en una patología tan frecuente y basándonos por una parte en el resultado positivo obtenido con el uso de calcitonina en otras patologías que cursan con dolor y en otros efectos farmacológicos que ella posee que pueden mejorar los cambios a nivel de la microcirculación observados en la neuropatía diabética, consideramos la administración de calcitonina en nuestros pacientes diabéticos con neuropatía periférica dolorosa.

La primera referencia a la posible existencia de una sustancia como la calcitonina la hizo probablemente Barber¹⁶ en 1876 y a pesar de otras investigaciones no fue sino hasta el año 1961, cuando Copp^{17,18} en Canadá, demostró formalmente la existencia de un segundo factor

regulador del calcio además de la hormona paratiroidea. En 1963 Hirsch¹⁹ y sus colegas identificaron en la tiroides la localización primaria de la calcitonina, mientras que Foster²⁰ y col. demostraron que es segregada por las células C parafoliculares de la tiroides. Desde entonces se ha encontrado calcitonina en más de 15 especies de mamíferos, aves, anfibios, peces e incluso organismos unicelulares. Se han aislados las calcitoninas de ocho especies en estado puro, mientras que se han determinado las estructuras de siete de ellas y por el momento se han sintetizado cinco.

La calcitonina es una de las hormonas que regulan el metabolismo del calcio y se opone a la acción hipercalcémica de la paratohormona. Actúa sobre el hueso reduciendo significativamente la resorción ósea²¹ y a nivel renal frenando la reabsorción tubular y aumentando la excreción urinaria de diversos iones²² (calcio, fosfato, sodio, potasio, magnesio, cloro), efecto que después se modifica como resultado de su acción sobre el hueso. También tiene efectos a nivel gastrointestinal y páncreas exocrino, produciendo inhibición de sus actividades secretoras. Por otro lado desde las primeras aplicaciones clínicas resultó evidente la acción analgésica de la calcitonina encontrándose cada día mas evidencias a favor de que la calcitonina sea un neuromodulador tanto periférico como central de la actividad nerviosa provocada por estímulos dolorosos^{23,24}. Otros mecanismos por los cuales se postula cumple esta acción son aumento en los niveles circulantes de opiáceos **endógenos-endorfinas**²⁵; inhibición de sustancias inductoras y exacerbadoras del dolor como prostaglandinas²⁶, interferencia con el flujo de calcio iónico²⁷ en las membranas neuronales, produciendo cambios del umbral del dolor con disminución de las manifestaciones antálgicas. Por otra parte la calcitonina presenta otros efectos que le permiten actuar sobre lo que nosotros pensamos es la explicación fisiopatológica mas viable en la producción de esta patología, que es la hipoxia neural debida al daño de la microcirculación. La calcitonina tiene efectos a nivel de la síntesis de prostaglandinas²⁶, inhibiendo la síntesis de tromboxano A₂ que es vasoconstrictor y promotor de la agregación plaquetaria y aumentando la producción de prostaciclina, potente vasodilatador y antiagregante y aumenta también la actividad del activador del plasminógeno²⁸, todo lo cual puede repercutir sobre la circulación neural mejorándola y revirtiendo los cambios isquémicos. Los primeros ensayos clínicos con calcitonina los realizamos en 1980, con pacientes aislados afectados por neuropatía periférica dolorosa severa, con grandes limitaciones producidas por esta patología y que no hubieran respondido a ningún tipo de tratamiento convencional. Obregon y Col., en 1990 en un estudio preliminar señalaron el efecto beneficioso del tratamiento con calcitonina en pacientes con Neuropatía Diabética²⁹, vista de los buenos resultados obtenidos se decide extender el estudio incluyendo controles con placebo para mayor validez científica, cuyo objetivo es determinar el efecto del tratamiento de

la Neuropatía Diabética periférica dolorosa administrando calcitonina.

Pacientes, materiales y métodos

Diseño del estudio: Se uso un modelo doble ciego controlado con placebo, donde todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente para el tratamiento, en cuatro grupos de 10 pacientes cada uno recibiendo calcitonina o placebo, en forma de ampollas o spray, en cada caso, durante un periodo de 6 semanas. La dosis fue de 100 uds por vía intramuscular interdiaria en el caso de la calcitonina en ampollas y de 200 uds por vía nasal interdiaria en el caso de la calcitonina en spray, mas 1 gramo de calcio vía oral después de cada dosis en todos los grupos. Durante el estudio los pacientes mantuvieron el tratamiento antidiabético que recibían previamente, dieta, hipoglicemiantes orales o insulina. No se realizaron cambios en la dosis durante el estudio para evitar que cambios en el control de la diabetes influenciaran la función nerviosa, no se permitió tampoco el uso de otros tratamientos para la neuropatía ni de analgésicos durante el curso del estudio.

Criterios de inclusión: Fueron incluidos pacientes de sexo masculino y femenino entre 18 y 70 años de edad, con diagnóstico de Diabetes Mellitus Insulino o no Insulino Dependiente según criterios de la OMS³⁰, que presentaran síntomas dolorosos y signos sugestivos de neuropatía diabética y con comprobación electrofisiológica de la alteración (velocidad de conducción motora en el nervio tibial anterior menor de 40 m/seg.), estables desde el punto de vista metabólico.

Criterios de exclusión: Se excluyeron los pacientes con sospecha de otras causas de neuropatía como enfermedad hepática o renal, hipofunción tiroidea, deficiencia de vitamina B₁₂, ingesta excesiva de alcohol, tóxicos. También se excluyeron los pacientes con insuficiencia vascular acentuada o con lesiones compresivas radiculares dolorosas.

En este estudio se utilizo calcitonina de salmón (Miacalcic® Sandoz®), sintetizada por primera vez en 1969, fármaco activo en forma bastante pura, dotado de las mismas características físicas y biológicas de la hormona natural.

Procedimientos: Todos los pacientes fueron evaluados desde el punto de vista clínico, con una historia diseñada para el estudio, haciendo énfasis especial en tiempo de evolución de la enfermedad, tipo de tratamiento, síntomas y signos sugestivos de neuropatía periférica y otras complicaciones crónicas de la diabetes. A cada paciente se le instruyó para utilizar una escala subjetiva de

evaluación del dolor que graduaba los síntomas del 0 al 20 en la cual 0 corresponde a la ausencia del dolor y 20 a dolor intolerable (Escala sugerida por Scott y Huskisson)³¹. A los pacientes se le realizaron evaluaciones clínicas a su ingreso al estudio y al final de la 1ª, 3ª y 6ª semanas de tratamiento, considerando cumplimiento, tolerancia al medicamento, aparición de efectos adversos y se recolectaban las hojas de interpretación del dolor. Se les practicaron exámenes de laboratorio basales: hematología completa, creatinina, electrolitos, pruebas de función hepáticas, calcio, fósforo en sangre y orina, proteínas en orina, depuración de creatinina, glicemia en ayunas y post-prandial y hemoglobina glicosilada.

Las determinaciones de glicemia tanto en ayunas como post-prandial se realizaron por método enzimático glucosa hexoquinasa con un Kit comercial marca Invelab, y fueron medidas en un espectrofotómetro marca Perkin Elmer modelo 551. La hemoglobina glicosilada se determinó por cromatografía de intercambio catiónico con columna por afinidad con Kit comercial marca Glyco-Tek de Laboratorios Helena (valores normales 4.3 a 7.7%). La determinación de calcio se realizó por espectrofotometría de absorción atómica en un equipo marca Varian modelo AA-5 y el fósforo se realizó por método colorimétrico de Laboratorios Invelab (fósforo UV), las otras determinaciones bioquímicas como creatinina, colesterol y triglicérido, por métodos colorimétricos. Las pruebas fueron repetidas a las 3 y 6 semanas.

Para la evaluación electrofisiológica se utilizó un equipo marca Disa, modelo Neuromatic 2000 con 2 canales, estimulador y promediador incorporado al equipo. Se utilizaron electrodos de superficie (disco) colocados en músculos pedíos, con estimulación distal y proximal de nervios tibiales anteriores de ambos lados, complementándose el estudio con exploración electromiográfica de músculos pedíos, tibiales anteriores, gemelos y cuádriceps, para lo cual se dispuso de aguja concéntrica, calibración a 100 mv; la temperatura promedio del ambiente se mantuvo en 25-26 °C y la temperatura del paciente entre 36,8 y 37,2 °C. La evaluación electrofisiológica fue realizada basal y al finalizar las 6 semanas de tratamiento. Como regla general se le da más significación a los hallazgos electroneuronográficos que al examen convencional de electromiografía con agujas en el diagnóstico y seguimiento de las polineuropatías. El estudio de conducción neurosensorial (ortodrómica) y potencial de acción sensitivo del nervio mediano es quizás el más sensible parámetro electrofisiológico de disfunción neuropática, aun sin clínica demostrable, pero la velocidad de conducción motora en nervios tibiales anteriores, aunque tiene menos sensibilidad, muestra mejor correlación con el cuadro clínico y desde el punto de vista técnico es más rápido y sencillo el procedimiento³², por estos motivos fue el parámetro que tomamos en cuenta para la evaluación de los resultados del tratamiento.

Análisis estadístico: El análisis estadístico se realizó utilizando la diferencia entre medias muestrales intragrupo (dependientes) e intergrupos (independientes) utilizando el test t de Student con una p significativa menor de 0,05 para los grupos de calcitonina y placebo.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 40 pacientes de estos 14 fueron del sexo femenino (35%) y 26 del sexo masculino (65%), el promedio de edad fue de 60.1 ± 10.77 años y el promedio de duración de la diabetes fue de 15.0 ± 8.76 años, 38 pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2 (95%) y 2 tenían diabetes mellitus tipo 1 (5%). Las características de los pacientes en cada grupo se observan en la **Tabla N° 1.**

GRUPOS	CIN (N = 10)	PIN (N = 10)	CIM (N = 10)	PIM (N = 10)
Edad (años)	60,3±6,61	56,4±14,29	66,6±4,45	57,3±12,79
Sexo hombres/ mujeres	7/3	8/2	7/3	4/6
Tiempo de evolución diabetes (años)	17,3±7,22	12,92±6,99	19,1±12,62	9,4±4,88
Glicemia Ayunas (mmol/l)	6,85±1,21	7,42±1,50	7,24±1,22	7,11±1,18
Glicemia Postprandial (mmol/l)	9,45±2,86	9,51±2,34	9,62±1,48	9,32±1,86
Hemoglobin Glicosilada	10,48±1,19	10±1,64	9,68± 0,92	10,21±0,84

Los resultados están expresados en promedio ± desviación standard.

CIN: Calcitonina Intranasal.

PIN: Placebo Intranasal.

CIM: Calcitonina Intramuscular.

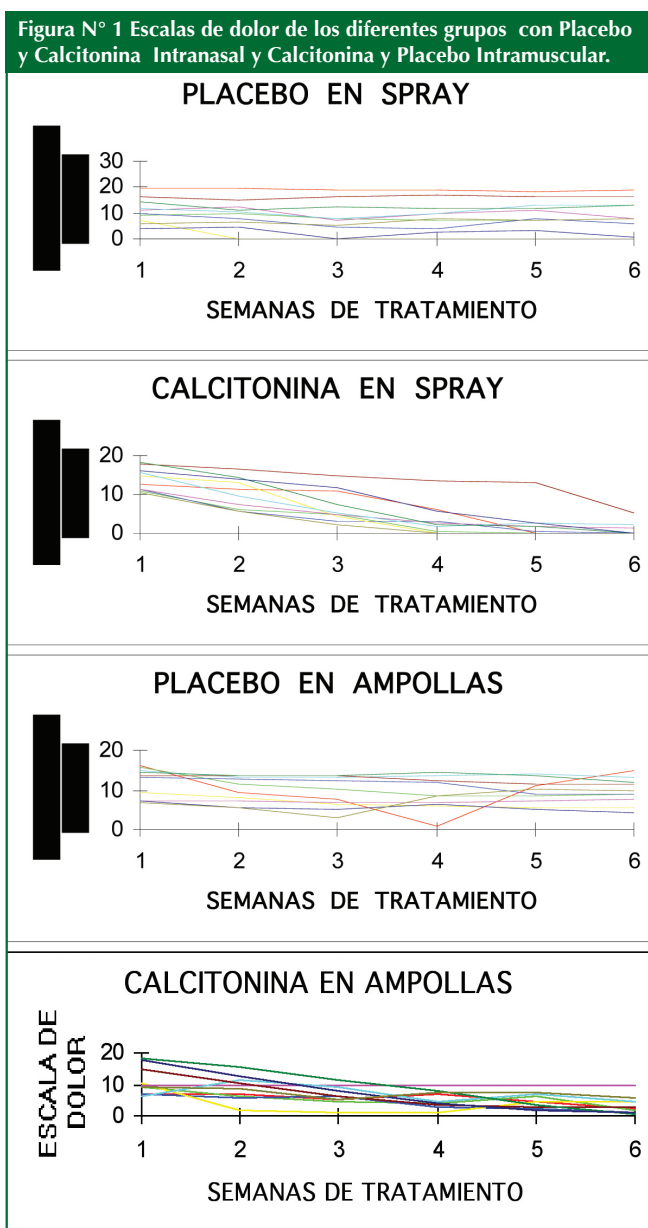
PIM: Placebo Intramuscular.

De los 40 pacientes que entraron en el estudio todos lo concluyeron, no se presentaron efectos adversos del tratamiento, ni cambios metabólicos que motivaran la suspensión del medicamento. Los 4 grupos tuvieron igual número de pacientes y fueron similares en grupos etarios y control metabólico. De los 40 pacientes 13 (32,5%) presentaron otras complicaciones al momento de su ingreso al estudio, 10 de ellos presentaban retinopatía, en 7 de ellos combinado con nefropatía y solo en 2 pacientes nefropatía aislada. Los valores de hemoglobina glicosilada fueron similares en los 4 grupos y los valores de glicemia tanto en ayunas como post-prandial permanecieron estables durante todo el período de estudio, sin variaciones estadísticamente significativas.

La evaluación clínica se realizó en base a la escala de evaluación del dolor, lo cual permitía a través de su in-

interpretación numérica una medición objetiva de los cambios. En el grupo que recibió calcitonina en spray 7 de los 10 pacientes (70%) presentaron desaparición completa del dolor y los 3 restantes mostraron una mejoría importante. En el grupo de calcitonina en ampollas 8 pacientes presentaron una reducción importante del dolor, de los otros 2 pacientes 1 presentó mejoría moderada y el otro no obtuvo mejoría. El paciente que no presentó mejoría resultó ser el que presentaba el período de evolución de la diabetes mas largo de todos los incluidos en el estudio, 37 años, acompañado además de otras complicaciones como retinopatía y nefropatía y probablemente vasculopatía de grandes vasos no precisada clínicamente.

En los grupos con placebo, tanto en spray como en ampollas, un 70% de los pacientes no presentó cambios en la intensidad del dolor. En la **figura N° 1** se muestran las escalas de dolor de los diferentes grupos.



En la evaluación electrofisiológica en cuanto a la velocidad de conducción motora a las 6 semanas, se observó lo siguiente: en el grupo tratado con calcitonina en spray la velocidad de conducción motora (VCM) en el nervio tibial anterior derecho (NTAD) se elevó de $33,06 \pm 5,67$ m/seg a $39,84 \pm 5,20$ m/seg. ($P < 0,005$) y en el nervio tibial anterior izquierdo (NTAI) de $34,41 \pm 6,20$ m/seg. a $39,71 \pm 5,18$ m/seg. ($P < 0,01$); con calcitonina en ampollas la VCM en el NTAD se elevó de $33,93 \pm 9,88$ m/seg. a $37,4 \pm 9,78$ ($P < 0,01$) y en el NTAI se elevó de $36,02 \pm 6,29$ m/seg. a $40,03 \pm 4,97$ m/seg. ($p < 0,05$), como se observa en la **Tabla N° 2**.

Tabla N° 2. Evaluación electrofisiológica en cuanto a la velocidad de conducción motora en el nervio tibial anterior izquierdo y derecho antes y después del tratamiento

	NTAD (m/sec) Antes del tratamiento	NTAD (m/sec) Después tratamiento	NTAI (m/sec) Antes del tratamiento	NTAI (m/sec) Después tratamiento
INC	$33,06 \pm 5,67$	$39,84 \pm 5,20^{**}$	$34,4 \pm 6,2$	$39,7 \pm 5,2^*$
IMC	$33,9 \pm 9,9$	$37,4 \pm 9,8^*$	$36,6 \pm 6,3$	$40,3 \pm 5,0^{**}$
INP	$36,8 \pm 2,9$	$37,7 \pm 3,5$	$36,9 \pm 5,0$	$34,1 \pm 10,6$
IMP	$37,3 \pm 3,6$	$37,5 \pm 3,2$	$37,3 \pm 3,6$	$37,5 \pm 3,2$

Los resultados están expresados en promedio \pm desviación standard.

* $p < 0,01$, ** $p < 0,05$

CIN: Calcitonina Intranasal

CIM: Calcitonin Intramuscular.

PIN: Placebo Intranasal

PIM: Placebo Intramuscular.

NTAD: Nervio Tibial Anterior Derecho

NTAI: Nervio Tibial Anterior Izquierdo.

En el grupo tratado con placebo en spray la VCM en el NTAD se modificó de $36,83 \pm 2,89$ m/seg. a $37,68 \pm 3,49$ m/seg. (NS); en el NTAI de $36,86 \pm 2,79$ m/seg. a $34,11 \pm 10,65$ m/seg. (NS); en el grupo de placebo en ampolla la VCM en el NTAD se modificó de $37,33 \pm 3,39$ m/seg. a $37,53 \pm 3,39$ m/seg. (NS) y en el NTAI de $37,30 \pm 3,56$ m/seg. a $37,50 \pm 3,24$ m/seg. (NS), como se observa en la **Tabla N° 2**.

Es importante destacar que se observó una mejoría clínica mucho más evidente con el uso de la calcitonina en spray que con las ampollas, lo cual se relaciona con la mayor dosis que se administró por esta vía, sin diferencias estadísticamente significativas desde el punto de vista electrofisiológico. No hubo modificaciones estadísticamente significativas en los otros parámetros de laboratorio medidos durante el estudio como hemograma, función renal, metabolismo fosfo-cálcico y el metabolismo lipídico.

Discusión

Como ya se ha planteado la etiopatogenia de la neuropatía ha sido siempre muy controversial y aun en la actualidad no ha sido totalmente aclarada. Las anomalías metabólicas, consecuencia de la hiperglicemia sostenida han sido ampliamente analizadas. Se han realizado estudios morfológicos de nervios de diabéticos con polineuropatía de larga evolución³³ así como de animales con diabetes mellitus experimental³⁴, encontrándose disminución segmentaria de las células de Schwann y de su contenido de mielina. Paralelamente se descubrió que los nervios periféricos contenían sorbitol y fructosa⁶ en concentraciones 10 veces superiores a las concentraciones de estos compuestos en el líquido extracelular. Con la elevación de los niveles de glucosa sanguínea, se eleva esta paralelamente dentro del axón y las células de Schwann³⁵ y esto produce un flujo acelerado de moléculas a través del camino del poliol, esto con la intervención de dos enzimas, la aldosa-reductasa y la sorbitol-deshidrogenasa. Se ha propuesto que las células de Schwann puedan acumular sorbitol intracelularmente cuando son expuestas a hiperglicemia. Puesto que el sorbitol es osmóticamente activo, esta acumulación puede meter agua dentro de la célula provocando edema, eventual muerte celular y desmielinización. Un argumento en contra de este papel del sorbitol en el daño de la célula de Schwann es que el volumen citoplasmático de esta célula está disminuido en un 30% aproximadamente en el nervio periférico de ratas con diabetes experimental³⁶. Por otro lado estudios, tanto en humanos como en modelos animales, sugieren que la anomalía morfológica primaria en la neuropatía diabética es la degeneración axonal³⁷ y que la alteración de la célula de Schwann es secundaria.

Varias hipótesis se han propuesto para explicar el daño axonal, como alteraciones en el contenido de mioinositol intracelular, otras alteraciones lipídicas, glicosilación no enzimática de los componentes de las membranas celulares. Por otra parte las anomalías vasculares han sido bien establecidas por diferentes estudios, algunos hechos con microscopio electrónico y técnicas morfométricas que permiten evidenciar que el nervio del diabético está sujeto a una enfermedad microvascular severa y la magnitud del daño de la microcirculación aparece paralela a la evidencia de disfunción neural³⁸. Las alteraciones del capilar endoneural pueden provocar permeabilidad excesiva de sustancias dentro del espacio endoneural, lo cual expone a las neuronas y a las células de Schwann a compuestos de los cuales están normalmente protegidas y los cuales pueden potenciar los efectos tóxicos sobre la estructura y función de estas células³⁹. Las más recientes revisiones proponen hipótesis que relacionan los cambios metabólicos con subsecuentes alteraciones en la microcirculación que traerán como resultado final disminución del flujo sanguíneo del nervio. Low en 1987⁴⁰, propone un modelo en el cual

la hiperglicemia produce múltiples efectos, que incluyen cambios reológicos de la sangre con aumento de la resistencia vascular periférica y disminución del flujo sanguíneo neural, disminución del transporte de mioinositol dentro del nervio, incremento de la glucosa, fructosa y sorbitol causado por la activación de la vía del poliol. De acuerdo con esta hipótesis se establece un círculo vicioso entre la hipoxia neural y los cambios metabólicos, los cuales perpetúan el proceso isquémico.

Otros estudios hablan de las consecuencias de la hiperglicemia sostenida sobre la parte vascular por la vía de la aparición de productos avanzados de glicosilación⁴¹ que dañan la vasculatura neural por incremento en la permeabilidad vascular así como engrosamiento y principalmente pérdida de la elasticidad de la pared del vaso. Por otro lado está la hipótesis, que ya mencionamos, donde se plantea un desbalance en la producción de eicosanoides con un predominio en la síntesis de sustancias vasoconstrictoras como leucotrienos y tromboxano A₂ y disminución de sustancias que mejoran el flujo sanguíneo como prostaciclina. Se han realizado otros trabajos que han utilizado sustancias que pueden actuar a este nivel favoreciendo la vasodilatación como análogos de PGE1^{42,43} los cuales han mostrado efectividad en el tratamiento de la neuropatía. En nuestro estudio, a diferencia de otros trabajos, el tiempo de duración del tratamiento fue de 6 semanas y la dosis fue dada en forma interdiaria, aun así se obtuvieron resultados muy importantes con una mejoría clínica ya a partir de la tercera semana y a las seis semanas se obtuvo reducción importante e incluso desaparición del dolor en un porcentaje elevado de pacientes, tanto con el uso de calcitonina en spray como en ampollas. Sin embargo, la mejoría clínica resultó mucho más evidente con el uso del spray, lo cual asociamos con la mayor dosis administrada, que fue de 200 uds; se usó esta dosis para garantizar la absorción por vía nasal, pero esto nos permitió observar un efecto dosis-dependiente. Con el uso de placebo algunos pacientes mostraron mejoría del dolor, especialmente al inicio, pero este efecto no se prolongó y por el contrario retornó a los niveles de comienzo o incluso pudo aumentar en algunos pacientes. Solamente hubo una falla clínica con el uso de la calcitonina en ampollas, en 1 paciente que tenía un periodo de evolución de la diabetes muy largo y tenía asociada otras complicaciones como retinopatía y nefropatía.

Nuestros pacientes no experimentaron cambios significativos del control de la diabetes que pudieran modificar los resultados, por la influencia que tienen las variaciones de glicemia sobre los mecanismos que inducen neuropatía.

Las velocidades de conducción motora se elevaron significativamente en los grupos tratados con calcitonina, obteniéndose un promedio de 6 m/seg., con un máximo de 22 m/seg. Al evaluar los resultados de los exámenes electromiográficos basales, encontramos diferencias en

las velocidades de conducción nerviosa entre los miembros de un mismo paciente y esto se relacionó con los resultados en estos pacientes luego del tratamiento, pero con significación estadística en cuanto a la mejoría. Estos resultados, tanto clínicos como electromiográficos con el uso de calcitonina, pueden ser explicados a través de los mecanismos ya planteados en nuestra hipótesis de trabajo que implica mejoría por su efecto sobre la microcirculación a través de las modificaciones que produce sobre las síntesis de las prostaglandinas, como son disminución del tromboxano A_2 y aumento de la producción de prostaciclina. Además, la calcitonina, muy probablemente, pudiera actuar ella misma manteniendo el tono vasomotor endotelio dependiente y con un efecto vaso dilatador parecido al del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CRP)⁴⁴. Otros efectos los encontramos a nivel de los factores reológicos de la sangre donde ella produce aumento del activador del plasminógeno y probablemente una disminución (no medido en nuestro estudio) en la síntesis del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1).

En nuestra experiencia clínica nosotros hemos obtenido excelentes resultados con la combinación de la calcitonina con ácidos grasos omega-3 y antioxidantes como vitamina E y vitamina C, lo cual refuerza nuestra hipótesis, ya que a los efectos descritos de la calcitonina se agregan los de los ácidos grasos omega-3^{45,46} que mejoran la reología de la sangre por antiagregación, vasodilatación, protección del endotelio vascular, efecto antimitogénico, inmunosupresor y de la inhibición parcial de la producción de leucotrienos de la serie 4 y por otra parte los efectos antioxidantes de la vitamina C y vitamina E y esta última, inclusive, bloqueando la glicosilación⁴⁷. Los resultados observados en este estudio, que coinciden con los del trabajo preliminar²⁹ y con los obtenidos con la terapia combinada, nos motivan a creer que esta complicación crónica de la diabetes puede ser controlable y por la misma vía puede ser incluso prevenible. Es importante de nuevo hacer énfasis en la mejoría de la calidad de vida de nuestros pacientes durante el tratamiento y posterior a este, en un período de tiempo muy corto, recuperando sus capacidades y adaptándose mejor tanto al tratamiento como a la enfermedad de base. Faltaría determinar cual sería el esquema de tratamiento más adecuado.

Referencias

- Nathn DM, Singer DE, Godine JE, Perlmutter LC: Non-insulin-dependent diabetes in older patients. *Am J Med* 1986; 81:837-42.
- Committee on Health Care Issues, American Neurology Association: Does improved control of glycemia prevent ameliorate diabetic polyneuropathy?. *Ann Neurol* 1986; 19:288-90
- Melton LS, Dyck PJ: Epidemiology in diabetic neuropathy. In Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, et al (eds): Philadelphia, WB Saunders 1987, p27.
- Brown MJ, Asbury AK: Diabetic neuropath. *Ann Neurol* 1984;15:2.
- Greene DA, Sima AF, Pfeifer MA,: Diabetic neuropathy. *Annu Rev Med* 1990;41:303.
- Gabbay KH, Merola LO, Field RA: Sorbitol pathway: Presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes. *Science* 1966; 151: 209.
- Greene DA: Metabolic abnormalities in diabetic peripheral nerve: Relation to impaired function. *Metabolism* 1966; 32 (Suppl 1):118.
- Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Inter Med* 1984; 101: 527-37.
- Rundless RW: Diabetic neuropathy. General review with report of 125 cases. *Medicine* 1945; 24: 111.
- Bisehoff A: Morfology of diabetic neuropathy. *Horm Metab Res (suppl)* 1980; 9 : 18-28.
- Timperley WR, Ward JD, Preston FE: Clinical and histological studies in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1976; 12: 237-43.
- Timperley WR: Vascular and coagulation abnormalities in diabetic neuropathy and encefalopathy. *Horm. Metab Res (Suppl)* 1980; 9: 43-9.
- Willians E, Timperley WR, Ward JD, Duckworth T: Electron microscopic studies of vessels in diabetic peripheral neuropathy. *J Clin Pathol* 1980;33 : 462-4
- Julu PO, Jamal GA: The role of essential fatty acids and eicosanoids in a novel model of pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy: Human and Animal studies. *Symposium fatty acids. Australia* 1991.
- Belch JF: The relationship between white blood cell and arterial disease. *Lipidology* 1944; 5:440-46.
- Baber EC: Contributions to the minute anatomy of the thyroid gland of dog. *Proc R Soc London* 1876; 24: 240-41.
- Copp DH, Davidson AGP: Direct humoral control of parathyroid function in the dog. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961; 107 :342-44.
- Copp DH, Cameron BA, Cheney BA, Davidson AGP, Henze KG: Evidence for calcitonin- A new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology* 1961; 70 :638-49.
- Hirsch PF: Thyrocalcitonin: Hipocalcemic hipophosphatemic principle of the thyroid gland. *Science* 1962; 146: 412-13.
- Foster GV, Mac Intyre I, Pearse Age: Calcitonin production and the mitochondrion-rich cell of the dog thyroid. *Nature* 1964; 203:1029-30.
- Martin TJ, Robinson CJ, Mac Intyre I: The mode of action of thyrocalcitonin. *Lancet* 1966; 1: 900-902.
- Barter JP: Effect of porcine, salmon and human calcitonin on some electrolytes in sheeps. *J Endocr* 1972; 55: 153-161.
- Defetos JL, Burton D, Bone HG, Catherwood BD, Perthermore JG, Moore RY, Minik S, Guillemin R: Immunoreactive calcitonin in the intermediate lobe of the pituitary gland. *Life Sciences* 1978; 33: 743.
- Rizzo AJ, Goltman O: Calcitonin receptors in the central nervous system of the rat. *Endocrinology* 1981; 108 :1672-74.
- Laurian: Calcitonin induced increase in ACTH, B- endorphin and cortisol secretion. *Horm Met Res* 1986; 18 : 268-71.
- Cesarini R, Colombo M, Olgati VR, Pewcile A: Calcitonin and prostaglandin system. *Life Sci* 1979; 25 : 1851-55.
- Bates RFL: Interaction of calcium ions and salmon calcitonin in the production of analgesia in the mouse . *Br J Pharmacol* 1981; 73 : 302-3.

28. Dayer JM: Calcitonin stimulates plasminogen activator in porcine renal tubular cells . J Cell Biol 1981; 91:195.
29. Obregon O, Brito S, Rojas E, Davila JA: Neuropatía Diabetica. Tratamiento con calcitonina. Informe Preliminar. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica 1990; 9: 34-41.
30. Bennet PH: The diagnosis of diabetes: New International Classification and Diagnostic Criteria . Ann Rev Med 1983; 34:295-309.
31. Scott J, Huskisson EL: Graphic representation of pain. Pain 1976; 22: 175-184.
32. Lamontagne AF, Buchtal: Electrophysiological studies in diabetic neuropathy. J Neurosurg Psychiat 1970; 33: 442.
33. Thomas PK, Lascelles RG: The pathology of diabetic neuropathy. Quart J Med 1976; 24:489-509.
34. Powell H, Know D : Alloxan diabetic neuropathy . Electron microscopic studies. Neurology 1977; 27: 60-66.
35. Greene D, Winegrad A: Rabbit sciatic nerve fascicle and "endoneurial" preparation for in vitro studies of peripheral nerve glucose metabolism. J Neurochem 1979; 33 :1007-18.
36. Jakobsen J: Peripheral nerves in early experimental diabetes. Expansion of the endoneurial space as a cause of increased water content. Diabetologia 1978; 14 : 113-19.
37. Bisehoff A: Morphology of diabetic neuropathy. Horm Metab Res (Suppl) 1980; 9 :43-49
38. Sugimura K, Dyck PJ: Multifocal fiber loss in proximal sciatic nerve in symmetrical distal diabetic neuropathy. J Neurol Sci 1982; 53 :501.
39. Asbury AK, Johnson PC: Diabetic neuropathies in Bennigton JL (ed): "Pathology of peripheral nerve". Philadelphia : W.B. Saunders 1978; ,pp 96-102.
40. Low PA: Recent advances in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Muscle Nerve 1987; 10:121.
41. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H: Advanced glycosylation end product in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. N Engl J Med 1988; 318:1315-21.
42. Yasuda H, Sonobe M, Yamashita M, Terada M, Hatanaka I, Huitian Z, Shigeta Y: Effect of prostaglandin E1 analogue TFC 612 on diabetic neuropathy in streptozocin-induced diabetic rats -Diabetes 1989; 38:832-38.
43. Hoshi K, Mizushima Y, Kiyokama S, Yanagawa A: Prostaglandin E1 incorporated in lipid microspheres in the treatment of peripheral vascular diseases and diabetic neuropathy. Drugs Exp Clin Res 1986; 12: 681-85.
44. Brain SD, Macintyre I, Williams TJ: A second form of human calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. Nature 1985; 313: 54-6.
45. Barsottell, Berra B: Omega-3 fatty acids and prevention of thrombosis and atherosclerosis. Critical evaluation of data from the literature. Riv Ital Sostanza Grasse 1994; 71 (1):11-5.
46. MC Veigh GE, Brennan GM, Cohn JN: Fish oil improve arterial compliance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Arterioscler Thromb 1994; 14 (9):1425-9.
47. Ceriello A, Giugliano D, Quattraro A, Donzella C, Dipalo G, Lefebvre P: Vitamin E reduction of protein glycosylation in diabetes. New Prospect for Prevention of diabetic Complication?. Diabetes Care 1991; 14 (1):68 -72.

**Archivos
Venezolanos**
de Farmacología y Terapéutica



www.revistaavft.com



www.diabetesinternacional.com

Diabetes
Internacional

www.revistahipertension.com

**Revista Latinoamericana
de Hipertensión**



www.sindromecardiometabolico.com

www.sidiabetes.com

Sociedad
Interamericana
de Diabetes 
Interamerican Society of Diabetes