

**UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN - TACNA**

**Facultad de Ciencias Médicas**

**Escuela Académico Profesional de Medicina Humana**

**"FRECUENCIA DE NEUROPATÍA DIABÉTICA DOLOROSA DIAGNOSTICADA  
CON EL TEST ND4 EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL PROGRAMA  
DE DIABETES DEL POLICLINICO METROPOLITANO  
ESSALUD - TACNA EN FEBRERO DEL 2010"**

**TESIS**

**Presentada por:**

**Bach. Jimmy Roger Herrera Coaquera**

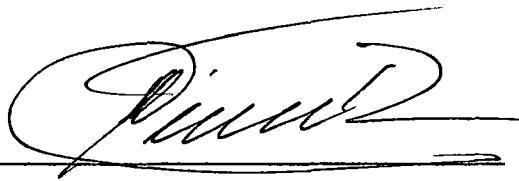
**Para optar el Título Profesional de:**

**MÉDICO CIRUJANO**

**TACNA - PERÚ**

**2010**

## **JURADO**

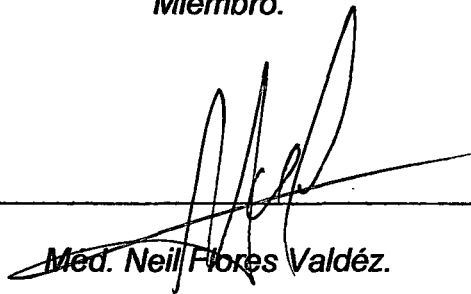


**Dr. Manuel Ticona Rendón.**

**Presidente.**

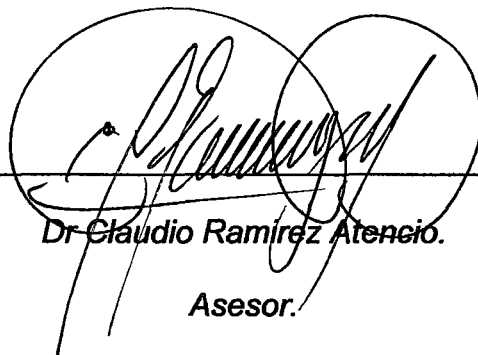


**Méd. Eyner Córdova Tejada.**  
**Miembro.**



**Méd. Neil Flores Valdéz.**

**Miembro.**



**Dr. Claudio Ramírez Atencio.**

**Asesor.**

## CERTIFICACION

Registro No. 130-2010-FACM/UNJBG      E.A.P. de Medicina Humana

El secretario Académico Administrativo de la Facultad de Ciencias Médicas, Certifica que mediante Resolución de Facultad N° 3366-2010-FACM/UNJBG, se ha designado al Jurado Calificador para la sustentación de la Tesis:

“FRECUENCIA DE NEUROPATÍA DIABÉTICA DOLOROSA DIAGNOSTICADA CON EL TEST DN4 EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE DIABETES DEL POLICLÍNICO METROPOLITANO ESSALUD – TACNA EN FEBRERO DEL 2010, conformado por:

Presidente: Dr Manuel Ticona Rendon

Miembro: Méd. Eyner Córdova Tejada

Miembro: Méd. Neil Flores Valdez


Quienes calificaron el Trabajo de Tesis sustentado en acto público el día 02 de julio del 2010, por el Bachiller JIMMY ROGER HERRERA COAQUERA de la Escuela Académico Profesional de Medicina Humana, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano.

El Jurado Calificador en forma secreta e individual se pronunció sobre el calificativo del trabajo expuesto, procediendo a emitir el siguiente resultado:

Aprobar por Unanimidad con la nota de 15 (QUINCE) con el calificativo de Bueno.

Tacna, 05 de junio del 2010



  
SECRETARIO ACADEMICO  
ADMINISTRATIVO

Dedicatoria:

*A Dios y mi familia, que gracias a ellos he  
Podido realizar uno de los más grandes  
anhelos de mi vida. A los pacientes quienes  
depositaron en mi persona la confianza  
y permitir al mismo tiempo implementar ésta  
innovadora metodología de trabajo. Y a  
mis amigos (Helard y Augusto), quienes me  
mostraron siempre lo fascinante  
de su ciencia, **la Diabetología.***

## **AGRADECIMIENTOS**

***Mi respeto y profundo agradecimiento al DR. Juan Carpio Cornejo, Cirujano-Pediatra, gerente del Policlínico Metropolitano-Essalud Tacna, que desinteresadamente me brindo todas la facilidades para la realización del presente estudio.***

***Al Dr. Helard Manrique Hurtado, Asistente del servicio de Endocrinología del Hospital Arzobispo Loayza - Lima, por compartir su conocimiento y brindarme su amistad durantes varios años de mi pregrado, motivando siempre en mi persona el espíritu de la investigación.***

***Al Dr Augusto Antezana Román, Médico Endocrinólogo, Asistente del Hospital Daniel Alcides Carrión Essalud Nivel-III-Tacna, por compartir abiertamente su práctica profesional y fortalecer mis ideas de innovación y cambio en el área médica.***

***Al Dr Carlos Calmett Guerra, Médico Internista, Asistente del Servicio de Medicina Interna N° 3 - Pie Diabético del Hospital Nacional Guillermo Almenara-Lima, por su gran amistad, Docencia y preocupación en manejo de la patología diabética y a sus inolvidables "Coffees", siempre "Cargados" de discusión de la evolución del paciente, la cual creó en mí la expectativa, que hoy plasmo en realidad.***

## **CONTENIDO**

Dedicatoria	
Agradecimiento	
Contenido	
Resumen	
Introducción	1
<b>CAPITULO I</b>	
<b>DEL PROBLEMA</b>	
1.1 Planteamiento y Fundamentos	3
1.2 Antecedentes	9
1.2.1 Locales	9
1.2.2 Nacionales	9
1.2.3 Internacionales	10
1.3 Formulación del problema	12
1.4 Finalidad	12
1.5 Justificación e importancia	13
1.6 Definición y limitación del problema	14
1.7 Objetivos del estudio	14
1.7.1 Objetivo General	14
1.7.2 Objetivos Específicos	14
1.8 Hipotesis	15

## **CAPITULO II**

### **MARCO TEORICO**

<b>2.1 Generalidades</b>	<b>16</b>
<b>2.2 Epidemiología</b>	<b>19</b>
<b>2.3 Clasificación de Neuropatía Diabética</b>	<b>22</b>
<b>2.4 Fisiopatología</b>	<b>30</b>
<b>2.5 Manifestaciones Clínicas</b>	<b>66</b>
<b>2.6 Diagnosticos Diferenciales</b>	<b>68</b>
<b>2.7 Tratamiento</b>	<b>69</b>

## **CAPITULO III**

### **METODOLOGÍA Y MATERIALES**

<b>3.1 Diseño de Estudio</b>	<b>84</b>
<b>3.2 Campo de Verificación</b>	<b>84</b>
<b>3.3 Población y Muestra</b>	<b>85</b>
<b>3.4 Método Empleado</b>	<b>87</b>
<b>3.5 Muestras Seleccionadas</b>	<b>88</b>
<b>3.6 Variables E Indicadores</b>	<b>89</b>
<b>3.7 Instrumento de investigación</b>	<b>91</b>
<b>3.8. Procesamiento estadístico</b>	<b>91</b>

## **CAPITULO IV**

<b>RESULTADOS</b>	<b>92</b>
-------------------	-----------

<b>CAPITULO V</b>	
<b>DISCUSION</b>	<b>111</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>123</b>
<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>125</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>126</b>
<b>ANEXO</b>	<b>133</b>

## RESUMEN

**Introducción:** La neuropatía diabética es una complicación crónica frecuente: 28% en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2, la cual se relaciona con el tiempo de enfermedad, niveles de glicemia en la sangre, la edad y el sexo de los pacientes. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de Neuropatía Diabética Dolorosa Diagnosticada con el Test DN4 en los pacientes atendidos en el programa de diabetes del Policlínico Metropolitano Essalud-Tacna en febrero del 2010. **Material y Métodos:** El presente estudio es de tipo Observacional, analítico, de Casos y controles. Se analizaron 184 pacientes con Diagnóstico de Diabetes mellitus Tipo 2 que acudieron al Programa de Diabetes del Policlínico Metropolitano en febrero del 2010 que cumplieran con los criterios de inclusión (pacientes Diabéticos Mellitus tipo 2 que acudieron a la consulta del programa de diabetes del Policlínico Metropolitano Red-Tacna y pacientes capaces de responder al cuestionario personalmente) y exclusión. (Pacientes diabéticos con diagnóstico previo de fibromialgias, radiculopatías lumbares o cervicales, neoplasias, que consten en forma escrita en la historias clínicas, las cuales fueron revisadas previamente a la entrevista y pacientes con diagnósticos de Depresión Mayor, Alcoholismo y Drogadicción, hipotiroidismo o enfermedades autoinmunitarias). En quienes se examinó la presencia de Neuropatía Diabética Dolorosa Diagnosticada con el Test DN4. **Resultados:** La frecuencia de Neuropatía Diabética fue de 27,17% (50 casos) de la muestra estudiada. La misma que tiene relación significativamente estadística ( $p < 0,05$ ) con el tiempo de enfermedad mayor a 10 años de diabetes mellitus 2 y mal control metabólico (HbA1c mayor e igual de 7%), más no así con el sexo, ni la

edad ( $p>0,05$ ). La frecuencia en cuanto ubicación del dolor fue mayor en los miembros inferiores y la medicación más frecuente fueron los anticonvulsivantes (Gabapentina) 84% y 30% del grupo diagnosticado respectivamente. **Conclusión:** La frecuencia de neuropatía diabética dolorosa es de 27,17%, la cual está asociada al tiempo de enfermedad y el mal control metabólico de la diabetes mellitus 2.

**Palabras claves:** Neuropatía diabética dolorosa, hemoglobina glicosilada, Cuestionario DN 4, dolor neuropático..

## ABSTRACT

**Background:** The Diabetic neuropathy is a complication frequency of diabetes: 28% in patients with type 2 diabetes, there are association with the time of diagnostic, glycemic, age and sex. **Objective:** To determine the frequency painful diabetic neuropathy diagnosed with DN4 questionnaire in patients in the diabetes program of the Metropolitan Polyclinic in February 2010. **Material and Methods:** This study is an observational, analytical, case-control study. We analyzed 184 patients diagnosed with Type 2 Diabetes mellitus attending the Diabetes Program of Metropolitan Polyclinic in February 2010 that met the inclusion criteria (Diabetes Mellitus Type 2 patients who attended the outpatient diabetes program Polyclinic Metropolitan Red-Tacna and patients able to respond to the questionnaire personally) and exclusion (Diabetic patients previously diagnosed with fibromyalgia, lumbar or cervical radiculopathies, neoplasms, which appear in written form in the medical records, which were reviewed prior to the interview and patients diagnosed with major depression, alcohol and drugs, hypothyroidism, or autoimmune diseases), Who were examined in the presence of painful diabetic neuropathy Diagnosed with DN4 Test. **Results:** The frequency of diabetic neuropathy was 27.17% (50 cases) of the sample studied. It has significant statistical relationship ( $p < 0.05$ ) with disease duration longer than 10 years of type 2 diabetes mellitus and poor metabolic control (HbA1c greater and equal to 7%), but not with sex, or age ( $p > 0.05$ ). The frequency in terms of location of pain was greater in the lower limbs and the medication were more common anticonvulsants (Gabapentin) 84% and 30% of the diagnosed group, respectively. **Conclusion:** The frequency of painful diabetic

neuropathy is 27.17%, which is associated with disease duration and poor metabolic control of diabetes mellitus 2.

**Keywords:** Painful diabetic neuropathy, glycosylated hemoglobin, Questionnaire DN 4, neuropathic pain.

## INTRODUCCION

La prevalencia de la diabetes mellitus varia entre 2% y 5% en la población mundial y en Estados Unidos alcanza el 5,9% de la población total. En el Perú la prevalencia de diabetes es de 1 a 8% de la población general, siendo Piura y Lima (7,6%) las ciudades más afectadas (2,3). Se menciona que en la actualidad la diabetes mellitus afecta a más de un millón de peruanos y menos de la mitad han sido diagnosticados.

La neuropatía diabética (ND) es una complicación crónica frecuente: 28% (4) en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2. A su vez afecta a más del 50% de los pacientes con historia de Diabetes de más de 25 años de evolución. La prevalencia varía de 10% a 80% dependiendo de la definición, es más alta cuando se usan pruebas para valorar la velocidad de conducción. El diagnóstico de Neuropatía puede pasar inadvertido por varias razones. Se sugiere que la variabilidad en la prevalencia reportada por los diferentes estudios, depende de la definición de la Neuropatía así como de la presentación del síndrome, por otra parte, la mayoría de los pacientes con Neuropatía son asintomáticos, algunos médicos no realizan un examen cuidadoso de los pies en estos pacientes por lo que el diagnóstico de Neuropatía no se logra.

La Neuropatía diabética dolorosa interfiere substancialmente con la calidad de vida, comprometiendo la actividad laboral y de la vida diaria, además de coexistir con la ansiedad y la depresión en un tercio de los

pacientes. La severidad del dolor afecta adversamente con el estado funcional de la persona y el sueño.

En países desarrollados, las complicaciones de la neuropatía diabética representan de un 50% a 75% de amputaciones no traumáticas. La mortalidad en pacientes de quienes tienen neuropatía autonómica es de 25% a 50% dentro de los 10 años una vez iniciado sus síntomas.

## **CAPITULO I**

### **DEL PROBLEMA**

#### **1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

##### **1.1 Fundamentos**

La diabetes mellitus y sus complicaciones son condiciones clínicas de creciente importancia tanto desde el punto de vista epidemiológico y médico. La relevancia de la diabetes en un nivel clínico e individual está dada por sus complicaciones agudas y especialmente por sus complicaciones crónicas que afectan varios órganos y sistemas con incremento del riesgo de patología ocular, renal cardíaca, cerebral y enfermedad vascular periférica.

Parecemos estar a punto de perder la batalla por contener la diabetes. En el 2010, la diabetes matará a más de 10,000 personas cada día, una asombrosa cifra de 4 millones de vidas perdidas por diabetes en 12 meses. La nueva edición del Atlas de Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), nos da la pésima noticia de que 285 millones de personas viven en la actualidad con diabetes. Los países de ingresos bajos y medios siguen llevándose la mayor parte del peso de esta enfermedad. Pronto, cuatro de cada cinco personas con diabetes vivirán en países en desarrollo. Y los hombres y mujeres más afectados están en edad laboral, y son quienes ganan el pan de toda la familia. En dos décadas, el

número total de personas con diabetes es probable que crezca hasta aproximarse a los 440 millones, una cifra que supera a la de la población de México, EE UU y Canadá juntos. Por todo el mundo en desarrollo, un creciente y enorme número de personas recién diagnosticadas con diabetes se encuentran solas en un sendero que puede llevarles a desarrollar complicaciones discapacitantes, depresión, mala salud mental y muerte prematura. (1). La prevalencia de la diabetes mellitus varía entre 2% y 5% en la población mundial y en Estados Unidos alcanza el 5,9% de la población total. En el Perú la prevalencia de diabetes es de 1 a 8% de la población general, siendo Piura y Lima (7,6%) las ciudades más afectadas (2,3). Se menciona que en la actualidad la diabetes mellitus afecta a más de un millón de peruanos y menos de la mitad han sido diagnosticados.

La neuropatía diabética (ND) es una complicación crónica frecuente: 28% (4) en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2. A su vez afecta a más del 50% de los pacientes con historia de Diabetes de más de 25 años de evolución. La prevalencia varía de 10% a 80% dependiendo de la definición, es más alta cuando se usan pruebas para valorar la velocidad de conducción. El diagnóstico de Neuropatía puede pasar inadvertido por varias razones. Se sugiere que la variabilidad en la prevalencia reportada por los diferentes estudios, depende de la definición de la Neuropatía así como de la presentación del síndrome, por otra parte, la mayoría de los pacientes con Neuropatía son asintomáticos, algunos médicos no realizan un examen cuidadoso de los pies en estos pacientes por lo que el diagnóstico de Neuropatía no se logra.

En cuanto al dolor neuropático se define como aquel causado por el daño a los nervios periféricos y sus vías, a diferencia del dolor nociceptivo, el cual es causado por estímulos (5,7). Diferenciar entre los dos es importante ya que el segundo responde positivamente al tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos y opiodes, mientras que el primero a anticonvulsivantes, antidepresivos y al tramadol.( 8,9)

Dentro de los desencadenantes del dolor neuropático, se incluyen la injuria directa del nervio, injuria de la médula espinal, stroke, esclerosis múltiple y siringomelia. El daño puede ser causado por Herpes zoster o virus de inmunodeficiencia humana (VIH), por disco intervertebral herniado, cirugía de medula espinal, o asociado a cáncer progresivo y radioterapia.

Prevalencia estimada de dolor neuropático en Estados Unidos.

Neuropatía diabética dolorosa	600,000
Neuralgia Postherpética	500,000
Asociado a Cáncer	200,000
Patología del Cordón espinal	120,000
Síndrome doloroso regional 1 y 2	100,000
Asociado a HIV	100,000*
Esclerosis Múltiple	50,000
Miembro Fantasma	50,000
Post-stroke	30,000
Neuralgia Del Trigémino	15,000
Lumbago (dolor bajo de espalda)	2,100,000
<b>Total (excluyendo lumbago)</b>	<b>1,765,000</b>
<b>Total (incluyendo lumbago)</b>	<b>3,865,000</b>

\*Basado en una población de 270 millones.

Según la epidemiología de las causas del dolor neuropático, la **neuropatía diabética dolorosa** ocupa el segundo lugar luego del

lumbago (dolor bajo de espalda), con 600,000 casos de 3 865 000 habitantes.

La Polineuropatía simétrica distal es la más común de las Neuropatías, es un síndrome de comienzo insidioso y típicamente afecta primero a la región distal de las extremidades, resultando en un patrón de pérdida de la sensibilidad en calcetín o medias, los dedos de los pies se afectan primero, luego va en sentido ascendente.

La Neuropatía diabética dolorosa interfiere substancialmente con la calidad de vida, comprometiendo la actividad laboral y de la vida diaria, además de coexistir con la ansiedad y la depresión en un tercio de los pacientes. La severidad del dolor afecta adversamente con el estado funcional de la persona y el sueño.

En países desarrollados, las complicaciones de la neuropatía diabética representan de un 50% a 75% de amputaciones no traumáticas. La mortalidad en pacientes de quienes tienen neuropatía autonómica es de 25% a 50% dentro de los 10 años una vez iniciado sus síntomas.

La identificación y el diagnóstico se basa en la evaluación clínica, la ayuda de la electromiografía, biopsia de piel y cuestionarios como el QST (quantitative sensory testing), este último de fácil aplicación pero que no diferencia entre dolor neuropático y nociceptivo.(4)

El cuestionario DN4 (dolor neuropático de 4 temas) desarrollado en Francia y validado en un estudio multicéntrico(7), en pacientes con diagnóstico previo de dolor neuropático y no neuropático, establecido por la evaluación de expertos en dolor, demuestra la capacidad de éste en diferenciar estos dos tipos de dolor con una sensibilidad de 82,9%, y especificidad de 89,9% para un punto de corte de 4 puntos del total de 10, identificando un gran porcentaje de pacientes en forma correcta (86%).

El cuestionario consta de 4 temas con un total de 10 preguntas, los dos últimos basados en el examen físico; las preguntas escogidas tuvieron diferencias estadísticamente significativas cuando fueron aplicadas a los dos grupos de forma independiente además que tienen una alta ínter correlación entre los investigadores.

El DN 4 se diferencia de otros cuestionarios como la LANSS escala del dolor (Bennett, 2001) y el cuestionario del dolor neuropático (NPQ) en que el primero consta de preguntas abiertas con diferente valor entre ellas y el segundo no contiene puntos relacionados con el examen físico es de aplicación personal siendo su sensibilidad y especificidad muy bajos (66 y 74%) respectivamente.

Por lo mencionado anteriormente el DN4 es una herramienta importante y práctica para diferenciar entre dolor neuropático y no neuropático que puede ser usado por la gran mayoría de médicos para el correcto diagnóstico de estas patologías, así como en

estudios de investigación principalmente en países en los cuales el acceso a métodos diagnósticos más sofisticados es limitado, y con altos costos.

## **1.2 Antecedentes**

Son pocos los autores que han investigado aspectos relacionados a Neuropatía Diabética Dolorosa en el Perú y ninguno realizado en el Programa de Diabetes del Policlínico Metropolitano Essalud-Tacna, razón que motiva aún más el desarrollo del presente estudio.

### **1.2.1. Antecedentes Locales**

En la localidad de estudio, no se dispone de ningún trabajo de investigación acerca de Neuropatía Diabética Dolorosa, diagnosticada con el cuestionario DN4 (cuestionario de dolor neuropático de 4 preguntas).

### **1.2.2. Antecedentes Nacionales**

A) Autor: Manrique, Helard y cols.

Título: “Prevalencia de Neuropatía Diabética dolorosa en los pacientes ambulatorios con diabetes mellitus tipo 2 en un hospital general”

Manrique y col. Perú, 2009, estudiaron la “Neuropatía Diabética Dolorosa”(NDD) en 258 pacientes diabéticos ambulatorios que acudieron al consultorio de endocrinología del Hospital Arzobispo Loayaza, a quienes se le aplicó el cuestionario DN4 (dolor neuropático 4 preguntas). Cuya frecuencia de NDD fue de 31% y la localización del dolor más frecuente fue en miembros inferiores, 94%. Los opioides y Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) fueron

los fármacos más usados entre los pacientes con dolor neuropático, 10% y 9% respectivamente, el 70% no tenía terapia alguna. Se encontró asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre NDD con edad y tiempo de duración de la diabetes no así con la glicemia, la hemoglobina glicosilada y el sexo.

### 1.2.3 Antecedentes Internacionales

A) Autor: Halawa MR y cols.

Título: "Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy among patients suffering from diabetes mellitus in Saudi Arabia"

Halawa y cols. Arabia Saudí, 2010, en un trabajo realizado en 100 clínicas de atención ambulatoria de Arabia Saudí que incluyó 1039 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 y 2, se aplicó un cuestionario epidemiológico obteniendo información demográfica y antecedentes médicos. Se utilizó el cuestionario DN4 (dolor neuropático de 4 preguntas). Encontrándose una prevalencia de 65,3% ( $n=678$ ). La edad, el sexo y el tiempo de enfermedad son factores significativamente estadísticos ( $p < 0,005$ ) en el desarrollo de neuropatía diabética periférica dolorosa. No hubo diferencia significativamente estadística antecedente médico fumar, índice de masa corporal u origen racial. Asu vez el fármaco más frecuentemente prescrito para el dolor fue gabapentina 63% ( $n=572$ ).

B) Autor: Van Acker K y cols

Título: "Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics"

Van Acker y cols, Bélgica, condujeron un estudio en 1111 pacientes diabéticos de estos 767 con diabetes tipo 2 y 344 con diabetes 1, observados en forma ambulatoria, en quienes se busca la asociación de neuropatía periférica diabética (NPD) y neuropatía periférica diabética dolorosa con otras complicaciones, el impacto en la calidad de vida y manejo del dolor. Se utilizó herramientas validadas (Neuropen) y el cuestionario DN4 (dolor neuropático 4 preguntas) usados para el diagnóstico de ambas condiciones y la intensidad del dolor fue medida con la escala análoga visual. Los resultados obtenidos son una prevalencia de neuropatía diabética periférica de 43% (95% IC: 40,1 – 45,9) y fue mayor en los diabéticos tipo 2 (50,8%) que en los diabéticos tipo 1 (25,6%). La prevalencia de neuropatía diabética dolorosa fue del 14% (IC 95% de 12,1-16,2), mayor en diabéticos tipo 2 (17.9%) que en diabéticos tipo 1 (5,8%). Ambas prevalencias aumentan con la edad y duración de la diabetes. La nefropatía, obesidad, colesterol HDL bajo (menor de 30 mg/dl) y los triglicéridos elevado (mayor de 200mg/dl) fueron asociaciones independientes. La mitad de los pacientes con neuropatía diabética dolorosa usaban tratamiento analgésico mientras que el 28% usaba anticonvulsivantes o antidepresivos. Finalmente recomiendan que tanto la polineuropatía diabética periférica

y la polineuropatía diabética dolorosa son complicaciones especialmente en pacientes con diabetes tipo 2, y estas pueden ser identificadas con herramientas de screening de bajo costo y fácil uso. Y a pesar de su profundo impacto en la calidad de vida, la Neuropatía diabética dolorosa permanece en gran parte no tratada.

### **1.3 Formulación del problema**

¿Cuál es la frecuencia de neuropatía diabética dolorosa diagnosticada con el Test DN4 en los pacientes atendidos en el programa de diabetes del Policlínico Metropolitano Essalud – Tacna en Febrero del 2010?

### **1.4 Finalidad**

La neuropatía es una complicación crónica de la diabetes mellitus 2 asociada a múltiples factores metabólicos celulares y moleculares, se busca correlacionar la aparición del compromiso nervioso en la historia natural de la diabetes mellitus 2 y los niveles de hemoglobina glicosilada, edad, sexo y así apreciar la magnitud de esta patología que hasta el momento no es cuantificada en su real magnitud. En nuestra localidad no existen registros sobre la frecuencia de neuropatía diabética en general, por lo que se decidió realizar el presente estudio.

## **1.5 Justificación e importancia**

Este proyecto es factible y tiene relevancia científica para nuestro medio, ya que no se ha realizado un estudio semejante. La neuropatía diabética dolorosa, la cual no es objetivada en forma rutinaria en consulta médica debido a falta de esquemas de abordaje muy propio de centros médicos locales, siendo el diagnóstico de esta patología ya en etapas avanzadas de la enfermedad.

El Screening en neuropatía diabética es realizado ya sea a través de estudios de velocidad de conducción nerviosa, percepción vibratoria (diapasón de 128 Hz), sensación de presión del monofilamento de 10 g y la valoración de reflejos aquíleos. La combinación de más de uno de los test tiene una sensibilidad de 87% en el diagnóstico de neuropatía sensitivo motora. No son aplicadas en nuestro medio, además de no llevarse una estadística objetiva de esta patología. Misma que denigra en oportunidades la calidad de vida de los pacientes. Es por ello que hacemos presente la necesidad de este estudio en nuestra realidad local para mejorar el abordaje del paciente dismetabólico con diabetes mellitus 2 en su compromiso neurosensorial.

## **1.6 Definición del problema**

- **AREA GENERAL:** Ciencias de la Salud.
- **AREA ESPECÍFICA:** Medicina Humana.
- **ESPECIALIDAD:** Medicina Interna – Endocrinología.
- **LINEA O TOPICO:** Neuropatía diabética dolorosa.

## **1.7 Objetivos del estudio**

### **1.7.1 Objetivos generales**

Encontrar la frecuencia de neuropatía diabética dolorosa diagnosticada con el Test DN4 en los pacientes atendidos en el programa de diabetes del Policlínico Metropolitano Essalud – Tacna en Febrero del 2010.

### **1.7.2 Objetivos específicos**

Describir y correlacionar la frecuencia del dolor neuropático por sexo, edad tiempo de enfermedad, niveles de Hemoglobina, en los pacientes con neuropatía diabética dolorosa diagnosticada con el Test DN4 en los pacientes atendidos en el programa de diabetes del Policlínico Metropolitano Essalud – Tacna.

Determinar la frecuencia de la ubicación anatómica topográfica del dolor neuropático en los pacientes con neuropatía diabética dolorosa diagnosticada con el Test DN4

en los pacientes atendidos en el programa de diabetes del Policlínico Metropolitano Essalud – Tacna.

Determinar la frecuencia del tratamiento habitual habitual analgésico en los pacientes con neuropatía diabética dolorosa diagnosticada con el Test DN4 en los pacientes atendidos en el programa de diabetes del Policlínico Metropolitano Essalud – Tacna.

Determinar el riesgo de neuropatía diabética dolorosa diagnosticada con el Test DN4 según, sexo, el tiempo de enfermedad, hemoglobina glicosilada y ubicación del dolor en los en los pacientes atendidos en el programa de diabetes del Policlínico Metropolitano Essalud – Tacna.

### **1.8 Hipótesis**

La neuropatía diabética dolorosa es una complicación crónica escasamente estudiada y de frecuencia aún no bien definida, por lo cual al realizar el Cuestionario DN 4 (cuestionario dolor Neuropático 4 preguntas) a los pacientes diabéticos, se obtendrá una frecuencia aproximada de su real magnitud, la cual es desconocida hasta ahora en nuestro medio.

## **CAPITULO II**

### **MARCO TEORICO**

#### **NEUROPATÍA DIABÉTICA**

##### **2.1 Generalidades**

Las lesiones neuronales autonómicas o periféricas observadas como complicación de la Diabetes Mellitus, se conoce como “Neuropatía Diabética”, término creado por Joslin en 1939.

La neuropatía diabética es heterogénea, afectando diferentes partes del sistema nervioso los cuales se manifiestan de diversas formas clínicas. Las cuales pueden ser focales o difusas. Las más común entre las neuropatías son la polineuropatía sensitivo motora simétrica distal crónica (PSMCD) y la neuropatía autonómica. A su vez los expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) definen la PSMSDC como “la presencia de síntomas y/o signos de disfunción de nervios perifericos en personas con diabetes luego de la exclusión de otras causas. Misma que no puede ser diagnosticada sin un cuidadoso examen físico, la ausencia de síntomas no equivale a ausencia de neuropatía, ya que la neuropatía asintomática es muy común.

El reconocimiento temprano y apropiado de neuropatía en el paciente con diabetes es importante por diferentes razones.

1) Presencia de neuropatías no diabéticas presente en el paciente con diabetes.

2) Numerosas opciones de tratamiento para la neuropatía diabética sintomática.

3) Más del 50% de las PSMSDC pueden ser asintomáticas y tienen el riesgo de daño insensible en sus pies. Aproximadamente 80% de las amputaciones son debida a úlceras del pie o injurias, el reconocimiento temprano del riesgo individual, proveer de educación y apropiado cuidado del pie dan resultado un reducción de la ulceración del pie y consecuente amputación.

4) La neuropatía autonómica puede involucrar muchos sistemas del cuerpo

5) La neuropatía autonómica causas substancial morbilidad y mortalidad particularmente si la neuropatía autonómica cardiovascular esta presente.

El Grupo de Estudio de la Diabetes Mellitus (DM) de la Organización Mundial de la Salud, en su tercer informe técnico, considera la neuropatía como **"la complicación más frecuente de la enfermedad"**. Sin embargo, a pesar de su frecuencia y de su importancia, la neuropatía es, de todos los aspectos degenerativos de la diabetes, probablemente la menos conocida y la peor estudiada.

## **Neuropatía diabética dolorosa**

Según la asociación internacional para el estudio del dolor, el dolor neuropático se define como aquel que inicia o es causado por lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso. El dolor puede incluir disestesia o alodinia, el cual es causado por estímulos normales no dolorosos tales como toques, temperatura fría o caliente. Este fenómeno en el cual los pacientes inicialmente tienen un incrementado del umbral a estímulos por su pérdida de señales aferentes pero es seguida por un incrementado estímulo de respuesta, donde los pacientes súbitamente perciben una explosión de dolor, esta condición es desconocida. Frecuentemente los pacientes experimentan más de un tipo de dolor al mismo tiempo. Mismo que empeora por la noche y deteriora la calidad de vida.

En un estudio que involucró 105 pacientes con diabetes, donde se describe un reporte de síntomas de más del 50% del grupo estudiado incluyó quemazón, descargas eléctricas, punzadas, entumecimiento, para muchos de ellos el dolor empeoró por la noche y en situaciones de estrés.

Comorbilidades acompañantes, asociadas normalmente a dolor crónico, tales como depresión y disturbios del sueño y aquellos asociados a diabetes tales como enfermedad vascular. La valoración de comorbilidades es muy importante para la planificación del tratamiento y la elección de opciones terapéuticas.

## 2.2 Epidemiología

Los estimados de la prevalencia de la neuropatía diabética varían entre 10% y 90% de la población diabética, dependiendo de los criterios que se empleen para definir la neuropatía(9). Las complicaciones neurológicas se presentan por igual en pacientes con ambos tipos de diabetes, así como en diversas formas de diabetes adquirida. Condición que representa una importante causa de morbilidad y mortalidad prematura.

Se estima que un 16-26% de la población diabética experimenta dolor neuropático crónico. Debido a la gran variabilidad en síntomas y en la ausencia de criterios diagnósticos establecidos, no es de sorprender que la neuropatía diabética dolorosa sea sub-reportada y infra valorada en el diagnóstico.

Davies y cols reportan que de 350 pacientes con diabetes la prevalencia de neuropatía diabética dolorosa valorado por cuestionario estructurado y examen físico fue 16%. De éstos 12,5% nunca reportaron los síntomas a su doctor y 39% nunca recibieron tratamiento para su dolor.

En países desarrollados, las complicaciones de la neuropatía diabética van de un 50% a 75% de amputación no traumáticas. Mortalidad en pacientes con neuropatía autonómica va de una 25% a 50% dentro de los 10 años de iniciado sus síntomas.

El tiempo de la Diabetes se encuentra asociada a la presentación de ésta patología dolorosa y el 50% de los pacientes con más de 25 años pueden desarrollar alguna forma de neuropatía diabética.

La polineuropatía Sensitivo Motora Simétrica distal Crónica, es el desorden más común. Se estima que al menos una manifestación de PSMSCD se aprecia en el 20% de los pacientes diabéticos adultos. Se la asociado a factores de riesgo modificables y no modificables, incluyendo grado de hiperglicemia, presión arterial, lípidos, duración de la diabetes y peso. Ha sido poco asociada con el hábito de fumar y consumo de alcohol.

Neuropatía Autónoma, se estima una prevalencia de 1,6% a 90% dependiendo de los test usados, la población examinada y el tipo y estadiaje de la enfermedad.

No hay estudio poblacionales que usen técnicas de radioisótopos para cuantificar el vaciado gástrico en pacientes diabéticos, pero estudios indican un 50% en pacientes ambulatorios con larga data de diabetes tienen vaciado gástrico retardado y más del 76% de los pacientes ambulatorios indican que tienen una o más síntomas gastrointestinales, lo más común las constipación. Tanto síntomas del tracto gastrointestinal superior y bajo ocurren frecuentemente en individuos con diabetes con en sujetos control, pero los

síntomas son no específicos y ocurren en la población general. Los síntomas específicos.

La disfunción de la vejiga se estima en 43% a 87% en individuos con diabetes tipo 1. la mujer diabética tiene 5 veces más el riesgo no reconocido de dificultad miccional comparado con la no diabética.

La prevalencia de disfunción eréctil en el hombre diabético se ha estimado de una 27% a un 75%.

Factores de riesgo para el desarrollo de la neuropatía incluyen hiperglicemia, edad, peso y duración de la diabetes. La neuropatía ha sido descrita en pacientes con diabetes tipo 1A y 2 y en diabetes secundaria de diferentes causas, sugiriendo un mecanismo etiológico común basado en la Hiperglicemia. De todos los tratamientos estabilizar los controles glicemicos es probablemente la única manera de brindar alivio así como disminuir la progresión de la historia natural de la enfermedad. Es probable que la inestabilidad de la glucosa induzca dolor neuropatico, estabilizar los niveles de glicemia es lo más importante para el alivio del dolor. (8)

No solo el mal control glicémico constituye el eje del desarrollo del neuropatía diabética. Se ha identificado potencialmente factores de riesgo modificables. En el estudio European Diabetes (EURODIAB) Prospective Complications Study. Se valoró 1172 pacientes diabéticos Tipo 1 con un

seguimiento de 7,3 +/- 0,6 años. Donde se aprecia a la Hipertensión Arterial como un factor de riesgo asociado para el desarrollo de neuropatía diabética con un Odds ratio de 1,57 (1,03 – 2,39) relación con estadísticamente significativa (p=0,03).(35)

### **2.3 CLASIFICACION DE NEUROPATÍA DIABETICA (ND)**

Numerosas clasificaciones de la variedad de síndromes que afectan el sistema nervioso en diabetes han sido propuestas en años recientes. Algunos han sido basados en una etiología presumida, caracteres topográficos o rasgos patológicos. Las clasificaciones basadas en manifestaciones clínicas son mas comúnmente usadas. La clasificación propuesta por Thomas es la que se utilizará en este trabajo. Esta clasificación esta basada en la premisa que la ND no es una condición unitaria pero es resultado de un número de disturbios en el sistema nervioso periférico como causa de la hiperglicemia.(10,11)  
(Cuadro 2.3.1)

### **Rápidamente reversible**

Neuropatía hiperglicémica.

### **Polineuropatía Simétrica Generalizada.**

Sensitivomotora (crónica).

Sensorial Aguda

Autonómica

### **Neuropatía Multifocal y focal**

Craneal

Radículo neuropatía Toracolumbar

Focal de miembro

Proximal Motora (amiotrofia)

## **Rápidamente reversible**

### **Neuropatía hiperglicémica**

Ha sido reconocida por muchos años esta anomalía rápidamente reversible de la conducción nerviosa puede ocurrir en pacientes con diagnóstico reciente o pobre control diabético transitorio, estas anomalías pueden ser acompañadas por síntomas sensoriales no confortables a nivel distal. Tales cambios son poco probable que sean por anomalías estructurales, logrando la recuperación con la euglicemia. Se desconoce si estas anomalías temporales resultan en un mayor riesgo de desarrollar otra neuropatía crónicas en la vida tardía.

## **Polineuropatía Simétrica Generalizada.**

### **Neuropatía sensitiva motora crónica**

Es la forma más común de ND. Usualmente de inicio insidioso y puede estar presente al momento del diagnóstico de diabetes mellitus 2 en el 10% de los casos. Aunque más del 50% de los pacientes pueden ser asintomáticos, 10 a 20% pueden experimentar problemas sensoriales que requieren tratamiento específico. La neuropatía sensitivo motora es frecuentemente acompañada por disfunción autonómica. Las secuelas tardías de la neuropatía, las cuales incluyen ulceración del pie, artropatía de Charcot (neuroartropatía), y ocasionalmente amputación.

### **Neuropatía sensorial Aguda**

Es una variedad de polineuropatía simétrica de inicio agudo o subagudo caracterizado por severos síntomas sensoriales usualmente con pocos o ningún signo clínico. La historia natural es una mejora gradual de los síntomas con un control glicémico estable. Tiende a seguir periodos de pobre control metabólico (ejm., Cetoacidosis) o cambios súbitos en el control glicémico (ejm., "neuritis por insulina") y es caracterizada por un inicio agudo de síntomas sensoriales severos con marcada exacerbación nocturna y pocos signos neurológicos en el examen de las piernas.

### **Neuropatía Autonómica (NDA)**

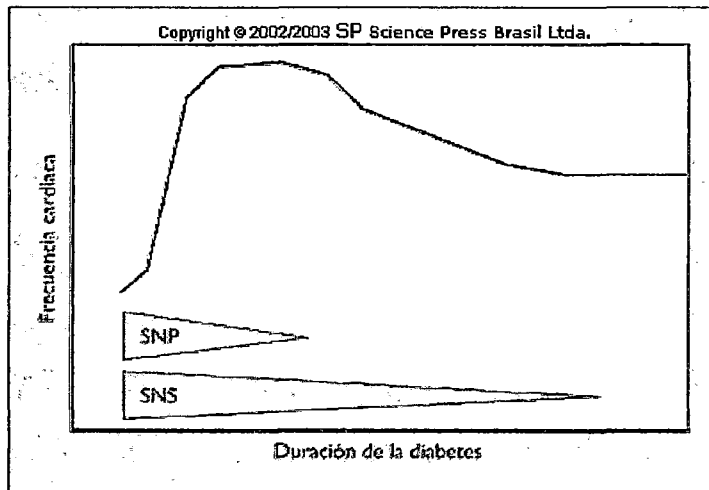
Produce una significativa morbilidad y puede llevar a la mortalidad en algunos pacientes con diabetes. Los síntomas de disfunción autonómica deben ser atentamente obtenidos durante la confección de historia clínica, particularmente desde que muchos de estos síntomas son potencialmente tratables.

Las mayores manifestaciones clínicas de NDA incluyen taquicardia, intolerancia al ejercicio, hipotensión ortostática, gastroparesia, disfunción eréctil, disfunción sudomotora, empeoramiento de la función neurovascular, diabetes inestable (“brittle diabetes”), y falla autonómica hipoglucémica.

### **La Neuropatía diabética Cardiovascular (NDC)**

Es la más importante en la disfunción autonómica por las consecuencias de compromiso vital y de la disponibilidad de test directos de función autonómica cardiovascular. Exponemos ahora un Modelo de los efectos de la neuropatía autonómica sobre la frecuencia cardíaca. La regla en la neuropatía diabética es que las fibras más largas se afectan primero y de manera más intensa. En el sistema nervioso autónomo, las fibras más largas son las de los nervios neumogástricos o vagos (sistema nervioso parasimpático [SNP]). De tal suerte que las primeras observaciones en personas con neuropatía autonómica del sistema

cardiovascular es un aumento de la frecuencia cardiaca.  
(figura 2.3.1)



(Figura 2.3.1)

Más adelante, conforme se van comprometiendo las fibras cortas eferentes del sistema nervioso simpático (SNS), la frecuencia cardíaca se reduce pero no llega a lo normal. Se trata en efecto de un corazón denervado. Con la pérdida de las fibras aferentes también se produce la pérdida de la percepción del dolor, responsable de la elevada incidencia de infartos de miocardio silenciosos o indoloros en pacientes con neuropatía diabética.

Sin embargo la neuropatía involucra otros órganos y sistemas que deben ser considerados en el óptimo cuidado de pacientes con diabetes.

## **Neuropatía Focal y Multifocal**

Todas las neuropatías bajo este encabezado son reconocidas más comúnmente en pacientes diabéticos ancianos. La neuropatía focal de miembro son frecuentemente, pero no siempre, debido a atrapamiento (ej., síndrome de tunel carpiano), indicando la mayor susceptibilidad a la compresión. Datos recientes sugieren un riesgo triple de tener diabetes en 514 pacientes con síndrome del tunel carpiano comparado con el grupo control. Entre los nervios craneales, aquellos que inervan el músculo ocular externo son los más comúnmente involucrados. Las radiculopatía toracolumbares pueden presentarse como “similar a un dolor de cintura” ocasionalmente con debilidad motora de los músculos de la pared abdominal.

Mononeuropatía pueden ser de inicio súbito y pueden ocurrir como un resultado de compromiso del nervio mediano (5,8% de toda la neuropatía diabetica), lunar (2,1%), radial (0,6%) y nervio peroneo. Las neuropatía craneales son extremadamente raras (0,05%); los nervios primariamente involucrados son el III, IV, VI y VII; y son debido a “infarto microvasculares”, el cual en la mayoría, resuelve espontáneamente en varios meses.(figura 2.3.2)



(Figura 2.3.2)

Estudios electrofisiológicos muestran una reducción tanto de la conducción nerviosa y amplitud lo que sugiere una desmielinización subyacente y degeneración axonal. En contraste, más de un tercio de los pacientes diabéticos tiene fenómeno de atropamiento.

### **Neuropatía Motora Proximal (amiotrofia)**

La amioatrofia diabética ocurre típicamente en pacientes ancianos, y en algunos casos, se ha demostrado en biopsias una microvasculitis epineural mediada por respuesta immune. Los rasgos clínicos de amioatrofia incluyen dolor neuropático severo debilidad muscular uni o bilateral y atrofia proximal. Cuando se presenta una inusual severidad predominantemente neuropatía motora y polineuropatía progresiva se desarrolla en el paciente diabetico, se debe

considerar estenosis espinal y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

### **Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)**

El diagnóstico de PDIC es frecuentemente pasado por alto y los pacientes son simplemente etiquetados como neuropatía diabética: Progresivo déficit motor simétrico o asimétrico. La neuropatía sensorial progresiva a pesar de un óptimo control glicémico, junto con resultados electrofisiológicos típicos, y una inusual elevación de proteínas en el líquido céfalo raquídeo todo sugerente de una posibilidad de una neuropatía desmielinizante tratable. Como terapia inmunomoduladora con combinaciones de corticoides, plamaferesis, y inmunoglobulina intravenosa puede producir una relativamente rápida y mejora substancial en los déficits neurológicos y electrofisiológicos en algunos casos de PDIC, referir a un neurólogo es la indicación adecuada si este diagnóstico es sospechado.

#### **2.3.4 Consenso y estadiaje de la severidad de la neuropatía diabética**

El grupo internacional de expertos en Neuropatía Diabética (ND) celebró una reunión de consenso para el desarrollo de guías para el manejo de neuropatía diabética periférica para la práctica clínica. El acuerdo para el estadio clínico de ND se muestra en la siguiente tabla (12).

- a) N0 No evidencia objetiva de neuropatía diabética.
- b) N1 Polineuropatía asintomático
  - N1a: No signos ni síntomas de neuropatía pero anormalidades en la pruebas neurológicas.
  - N1b: Anormalidades en velocidades de conducción mas anormalidades en el examen neurológico,
- c) N2 Neuropatía sintomática
  - N2a: Signos, síntomas y anormalidades en las pruebas.
  - N2b: N2a mas disminución de dorsiflexion de la rodilla.
- d) N3: Polineuropatía inhabilitante.

Este estadiaje clínico es en general un acuerdo propuesto por DYCK, para el uso tanto en la práctica clínica y estudios epidemiológicos o estudios clínicos controlados. Así la clínica “No Neuropática” es equivalente a Dyck N0 o N1a; “Clínica Neuropática” es equivalente a N1b, o N2a o N2b; y “complicaciones Tardías” es equivalente a Dyck N3

## **2.4 FISIOPATOLOGIA DE LAS COMPLICACIONES**

### **MICROVASCULARES (NEUROPATÍA) EN LA DIABETES MELLITUS 2**

El término Diabetes Mellitus engloba un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre (hiperglucemia), que puede ser producida por una secreción

deficiente de insulina, una resistencia a la acción de esta, o bien a una mezcla de ambas condiciones.

Según estima el **International Diabetes Center** y datos del **Life-Expectancy Projection by Modelling and Computer Simulation (UKPDS – 46)**, que el deterioro progresivo de la célula beta se inicia 10 a 15 años antes del diagnóstico de la enfermedad. Estableciéndose un periodo de hiperinsulinismo compensador originado del síndrome de insulino resistencia, factor responsable de la hipertensión arterial, diabetes tipo 2, dislipidemia y disfunción endotelial.

#### **2.4.1 RESISTENCIA A LA INSULINA (RI)**

Es la respuesta disminuida al efecto fisiológico de la insulina, con defectos en el metabolismo de la glucosa, lípidos, proteínas y la función del endotelio vascular su prevalencia es de 92-98% de paciente con diabetes mellitus 2 entre sus causas se citan: Inactividad, Obesidad, Envejecimiento, Medicamentos, Ácidos Grasos Libres elevados. El principal contribuyente al desarrollo de Resistencia a la insulina es el exceso de ácidos grasos libres (AGL) circulantes, que se derivan de las reservas de triglicéridos (TG) del tejido adiposo sometidos a la lipasa dependiente de Monofosfato de Adenosina Cíclico (AMPc) o bien de la lipólisis de lipoproteínas ricas en TG de los tejidos por la lipoproteín lipasa. Al desarrollarse al RI, aumenta la liberación de AGL en el tejido adiposo que, a su vez inhiben, los efectos antilipolíticos en la insulina.

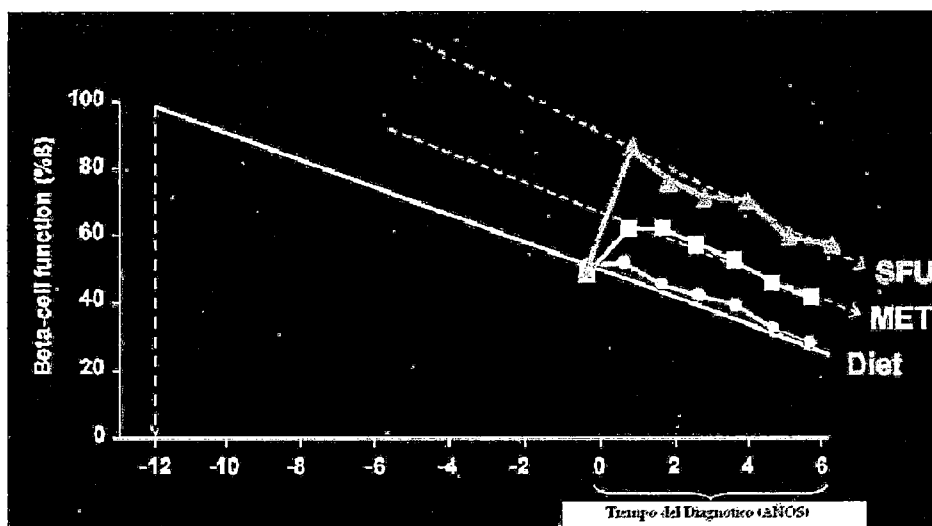
Niveles de laboratorio, que avalan la resistencia a la insulina:

1. Insulinemia en ayunas  $\geq 16$   $\mu\text{u/ml}$
2. Insulina a las 2 hrs de la sobrecarga oral con 75 gs de glucosa  $\geq 62$   $\mu\text{u/ml}$ .
3. Glucemia en ayunas  $\geq 100$   $\text{mg/dl}$
4. Índice de masa corporal (IMC)  $> 25$   $\text{kg/m}^2$ .
5. Triglicéridos  $> 150$   $\text{mg/dl}$
6. En la valoración de resistencia a la insulina el estándar de oro: pinza euglucémica hirsulinémica. (no se realiza en nuestro país) se puede realizar Índice Homa, el cual se obtiene con un valor de glucosa de ayuno. como se observa:

$$\text{Homa IR} = \frac{\text{GPA (mmol/l)} \times \text{insulina (}\mu\text{u/ml)}}{22,5}$$

$$\text{RI} \Rightarrow > 2,5$$

El estado de hiperplasia de células beta pancreáticas e hiperinsulinismo compensatorio disminuye en el tiempo más no la resistencia a la insulina. Como se define en el estudio Overview of six year`s therapy of type 2 diabetes: A Progressive Disease (UKPDS-16) la reducción progresiva en la función y masa de las células beta forma parte de la historia natural de la diabetes mellitus 2 a pesar del tratamiento instaurado con dieta, metformina o sulfonilureas, como se muestra en el siguiente gráfico.(figura 2.4.1)



(Figura 2.4.1)

## 2.4.2 PRE – DIABETES

El término prediabetes se ha revivido para catalogar a las personas que no reúnen los criterios para el diagnóstico de diabetes pero cuyos resultados no son normales en las pruebas diagnósticas. Estas personas tienen un riesgo alto de desarrollar diabetes y también se encuentran en un riesgo mayor de tener un evento cardiovascular cuando se comparan con las personas que tienen la glucemia normal, especialmente si tienen también otros componentes del síndrome metabólico.

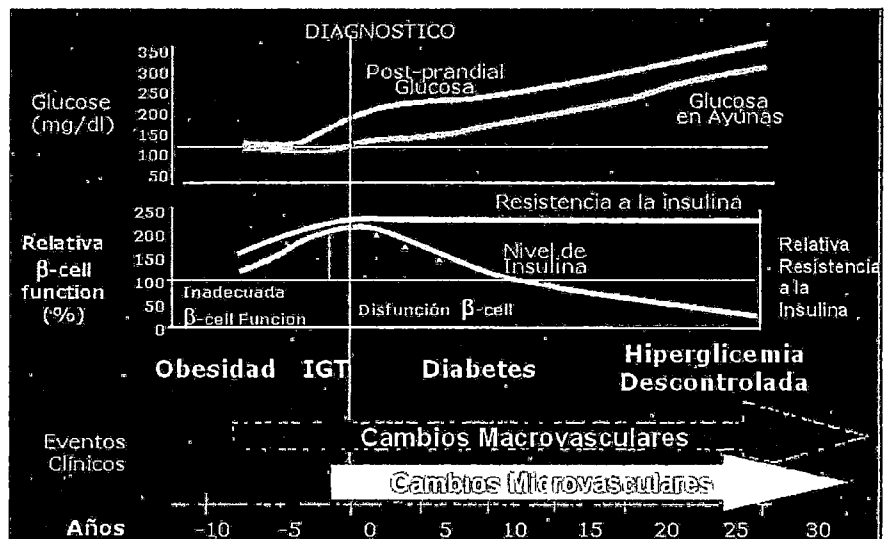
La condición prediabética más reconocida es la intolerancia a la glucosa (ITG) que se diagnostica mediante una Prueba de Tolerancia oral a la glucosa PTOG. Las personas con ITG tienen un riesgo alto de desarrollar

diabetes cuya magnitud depende de las características étnicas y ambientales de la población. Este riesgo se puede reducir hasta en un 50% con intervenciones dirigidas a cambiar el estilo de vida y hasta un 62% con medicamentos, por lo cual ha cobrado importancia la identificación de estos individuos para involucrarlos en programas de prevención primaria de diabetes.

Actualmente también se reconoce la glucemia de ayuno alterada (GAA) como otra condición prediabética. Para algunas Asociaciones como la ADA, los nuevos criterios para diagnosticar GAA son de 100 a 125mg/dl con ayunas de 8 horas, tienen la sensibilidad y la especificidad suficientes para incluir también a las personas con ITG, por lo que se hace innecesario practicar una PTOG. Sin embargo, la OMS y la IDF recomiendan que a toda persona con GAA se le practique una PTOG para establecer si ya tiene ITG o inclusive diabetes. Esto se basa en que las personas con ITG probablemente se encuentran en una etapa mas avanzada de prediabetes, tienen mayor riesgo cardiovascular (**la glucemia post-carga de glucosa es un mejor predictor del riesgo cardiovascular en estados prediabéticos**) y constituyen un grupo en el que se puede prevenir o retardar la aparición de diabetes con base en la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados. Todavía no está claro si esto se puede extrapolar a las personas con GAA. La presencia de GAA e ITG confieren a la persona un riesgo todavía mayor de desarrollar diabetes. La GAA, la ITG

y la diabetes forman parte del síndrome metabólico y la presencia de diabetes incrementa el síndrome metabólico en personas con diabetes también aumenta significativamente su riesgo cardiovascular.

A continuación mostramos el esquema de la historia natural de la Diabetes Mellitus 2. (Figura 2.4.2)



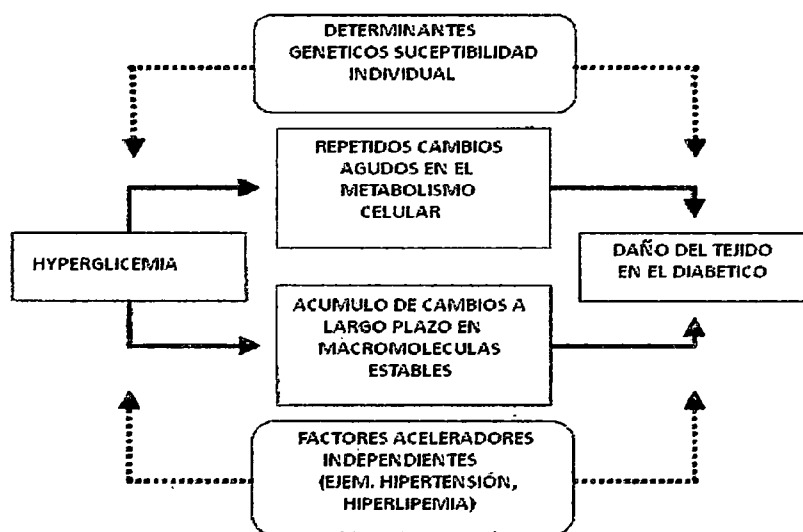
(Figura 2.4.2).

### 2.4.3 PATOGENESIS DE LA NEUROPATIA DIABETICA

En la visión actual de la patogénesis de las complicaciones microvasculares (neuropatía), en el 2005 se publica en el *Journal Diabetes*, perteneciente a la Asociación de Diabetes de America (ADA), la *Banting Lecture 2004* titulada *The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism* escrita por el doctor **Michael Brownlee**, quien explica la fisiopatología de las complicaciones macro y microvasculares a través de un mecanismo Unificador de esta enfermedad y que se desarrollará a continuación.

#### Piezas del Rompecabezas

Las características generales del daño inducido por la hiperglicemia se muestran en el siguiente esquema (figura 2.4.3.1):



(Figura 2.4.3.1). Daño inducido por la hiperglicemia

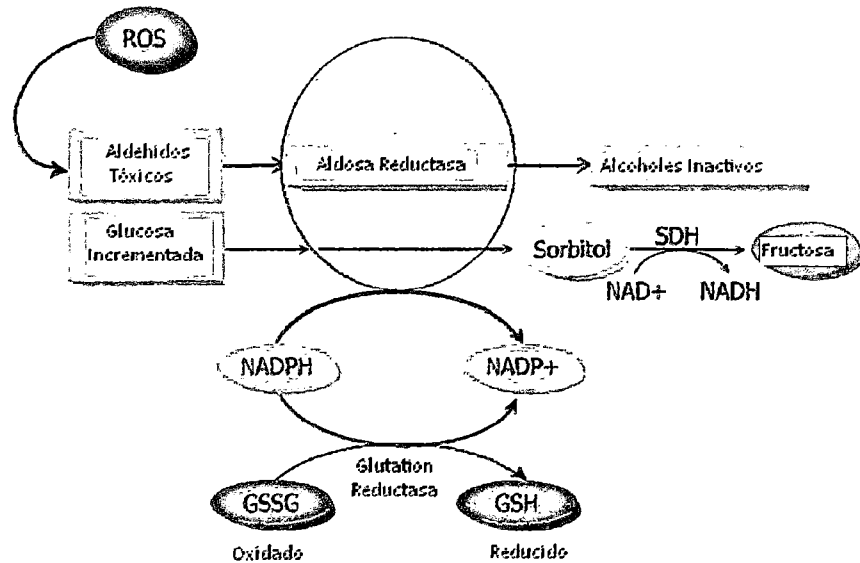
El DCCT (Diabetes Control y Complications trial) y el UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study) establecieron que esta hiperglicemia, que se muestra a la izquierda de la figura es la causa iniciadora del daño en el tejido del paciente diabético lo cual nosotros apreciamos clínicamente se describe en el lado derecho del esquema. Aunque este proceso es modificado por determinantes genéticos y susceptibilidad individual mostrado en la caja superior y por factores aceleradores independientes tales como la hipertensión, mostrado en la caja inferior, en esta oportunidad se focalizará las cajas del centro, el mecanismo que media el daño tisular efecto de la hiperglicemia.

Cuando se refiere “daño tisular” por efecto de la hiperglicemia, el daño es a un subconjunto de tipo de células: capilar de células endoteliales en la retina, células mesangiales y células del glomérulo renal y neuronas y células de Schwann en los nervios periféricos. ¿Qué hace distinto a este tipo de células vulnerables a la Hiperglicemia?. Se conoce que en la diabetes, la hiperglicemia esta “bañando” a todas las células de todos los tejidos. ¿Porqué el daño ocurre solo en pocos tipo de células involucradas en la complicaciones diabéticas?. La respuesta es que muchas células son capaces de reducir el transporte de glucosa al interior de las células cuando se encuentran expuestas a la hiperglicemia, su concentración interna de glucosa permanece constante. En contraste las células dañadas por la hiperglicemia no puede hacer esto eficientemente. Así, la

diabetes daña células selectivamente, compromete a la células endoteliales y células mesangiales, de quienes el transporte de glucosa no declina rápidamente como un resultado a la hiperglicemia, llevando a una alta glicemia intracelular. Esto es importante, porque da la explicación que la causa de las complicaciones debe involucrar mecanismos propios en el interior de las células más que fueras de ellas. El primer mecanismo que fue descubierto es la vía de los polioles e incremento del flujo de esta vía, descrito en nervios periféricos en 1966. Ésta fue la primera pieza del rompecabezas. Entonces 10 años después, en 1970, la segunda pieza del rompecabezas emergió: Incremento formación de los productos de la glucosilación avanzada (AGEs). A finales de 1980 e inicios de 1990, la tercera pieza fue descubierta: La hiperglicemia indujo la activación de isoforma de la Proteína Kinasa C (PKC). Y a finales de 1990, una cuarta pieza fue descubierta: incremento del flujo en la vía de las Hexosaminas y subsecuente modificación de proteínas por la N-acetilglucosamina.

### **Incrementado flujo a través de la vía del poliol**

La vía del poliol se muestra esquemáticamente, donde se focaliza la enzima aldolasa reductasa.(Figura 2.4.3.2)



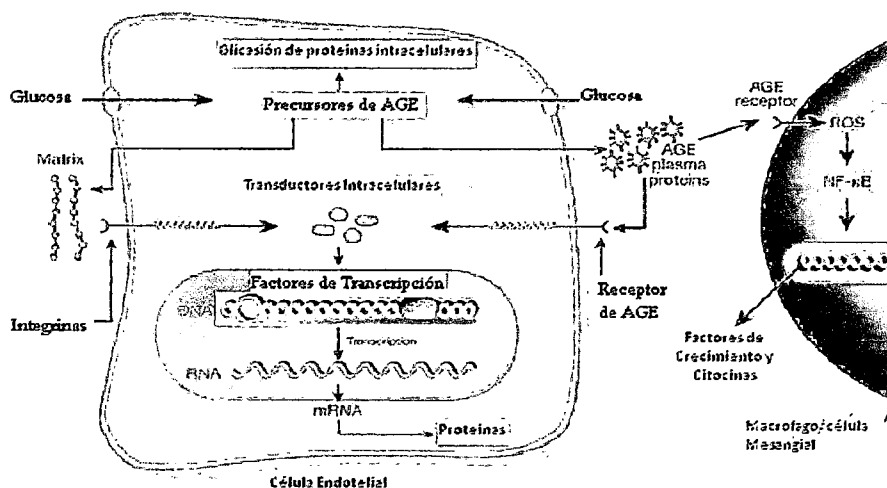
(Figura 2.4.3.2). Vía de los polioles

Las aldolasa reductasa normalmente tiene la función de reducir los aldehídos tóxicos en las células a alcoholes inactivos, pero cuando la concentración de glucosa en las células es alta, la aldolasa reductasa también reduce la glucosa a sorbitol, el cual es luego oxidado a fructosa. Este proceso de reducción elevado de glucosa intracelular a sorbitol, la aldolasa reductasa consume el cofactor nicotinamida Adenina Dinucleotido Fosfato Deshidrogenasa (NADPH), como se muestra en el esquema. Pero como se muestra el NADPH es también el cofactor esencial para la regeneración del antioxidante intracelular, glutatión reducido. Pero reduciendo la cantidad glutatión reducido, la vía incrementa la susceptibilidad a el estrés oxidante intracelular. ¿Cómo saber que esta pieza del rompecabezas es realmente importante? De estudios realizados en perros que

fueron realizados por 5 años con un inhibidor de aldosa reductasa. La velocidad de conducción nerviosa en el perro diabético disminuye en el tiempo. En contraste, en el perro tratado con un inhibidor de aldosa reductasa, el defecto inducido por diabetes en la velocidad de conducción nerviosa fue prevenido.

### Producción Intracelular precursores de los productos finales de la Glicosilación avanzada (AGEs)

El segundo descubrimiento de la lista son los precursores de los productos de la glicosilación avanzada. Como se muestra en el siguiente esquema (Figura 2.4.3.3):



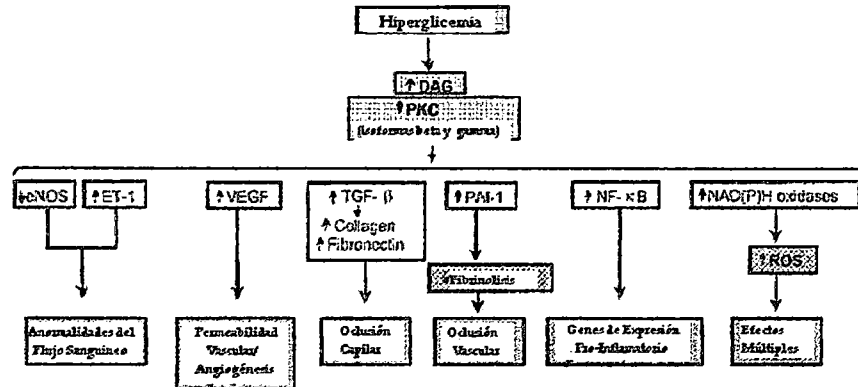
(Figura 2.4.3.3) Formación de Productos Glicosilados

El daño celular es por 3 mecanismos: El primero, muestra una célula endotelial, es la modificación intracelular de proteínas incluyendo, muchas de ellas importantes, las

proteínas involucradas en la regulación de transcripción de genes. El segundo mecanismo, se muestra a la izquierda del gráfico, son los precursores de los AGEs que pueden difundir fuera de la célula y modificar las moléculas de la matriz extracelular adyacente, el cual cambia la señalización entre la matriz y la célula y causa disfunción celular. El tercer mecanismo, se muestra a la derecha de la figura, los precursores de los AGEs difunden fuera de la célula y modifican las proteínas circulantes en la sangre como la albúmina. Estas proteínas circulantes modificadas pueden ligarse a los receptores de los AGEs y activarlas, causando así la producción de citocinas inflamatorias y factores de crecimiento, las cuales causan patología vascular. ¿Cómo saber si esta pieza del rompecabezas es realmente importante? De muchos estudios en animales, se muestra que la inhibición farmacológica de los AGEs previene cambios estructurales de retinopatía diabética experimental.

### **Activación de la Proteína Kinasa C (PKC)**

Esta vía que se muestra a continuación, la hiperglicemia dentro de la célula incrementa la síntesis de la molécula llamada Diacilglicerol (DAG), la cual es un cofactor crítico para la activación de las isoformas de Proteína kinasa C  $\beta$  -  $\delta$  y  $\alpha$ . (Figura 2.4.3.4).

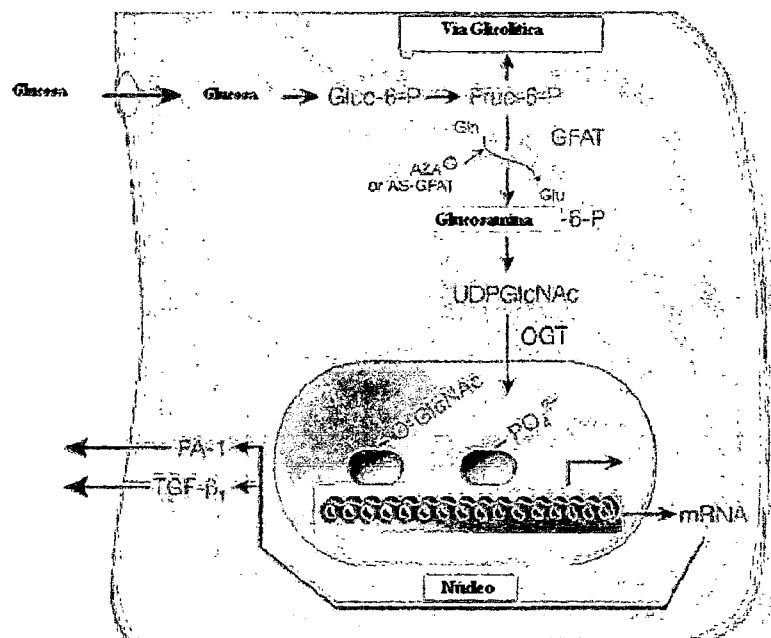


(Figura 2.4.3.4). Acciones de la Proteína Kinasa C

Cuando la PKC es activada por la hiperglicemia intracelular, esta tiene una variedad de efectos en la expresión de genes, ejemplo de ello se muestra en el esquema. En cada caso, los eventos “buenos” se encuentran disminuidos y los “malos” se encuentran aumentados. Por ejemplo iniciando de la izquierda, el vasodilatador producido por el endotelio oxido nitrico (NO) sintasa (eNOS) es disminuida, mientras que el vasoconstrictor Endotelina-1. esta incrementada. El Factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF-  $\beta$  ) y el Inhibidor del activador del plaminogeno-1 (PAI-1) estan también incrementados. Como saber si esta pieza del rompecabezas es importante? De estudios en animales, muestran que la inhibición de PKC, previene cambios prematuros en la retina y el riñón diabético.

### Incremento de la actividad en la vía de las Hexosaminas

Es la última pieza del rompecabezas. Como se muestra esquemáticamente, cuando la glucosa se encuentra elevada en el interior de las células, mucha de esta glucosa es metabolizada a través de la glicólisis, primero a glucosa 6 fosfato, luego a fructosa-6 fosfato, y entonces a través de toda la vía glicolítica. Sin embargo, alguna de esta fructosa-6 fosfato deriva dentro de la vía de señalización en la cual una enzima llamada Glutamina: Fructosa-6 fosfato amino transferasa (GFAT), convierte a la fructosa 6 fosfato a glucosamina 6 fosfato y finalmente a Uridina Difosfato (UDP) N-acetil glucosamina. (Figura 2.4.3.5).



(Figura 2.4.3.5) Vía de las Hexosaminas

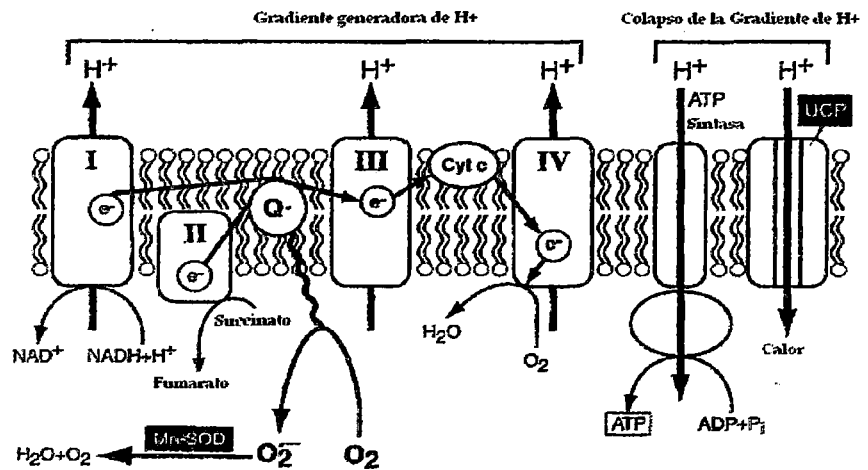
Luego que la N-acetil glucosamina es formada se une a residuos de serina treonina de factores de transcripción, siguiendo los procesos de fosforilación y sobremodificación de esta glucosamina frecuentemente resulta en cambios patológicos en la expresión de genes. Por ejemplo si se aprecia el esquema la modificación incrementada del factor de transcripción Sp1 resulta en un incremento en la expresión del Factor de Crecimiento Transformante  $\beta$ 1 y Inhibidor del Activador de Plaminógeno (PAI-1), ambos son dañinos para los vasos sanguíneos diabéticos. ¿Cómo saber si esta pieza del rompecabezas es importante?. Aunque esta pieza del rompecabezas es la más recientemente reconocida como un factor en la patogénesis de las complicaciones de la diabetes, esta juega un rol importante tanto en las anormalidades inducida por la hiperglicemia de la expresión de genes de células glomerulares y en la hiperglicemia inducida por la disfunción del cardiomiocito en cultivos celulares. En las placas de arteria carótida de sujetos con diabetes tipo 2, la modificación de proteínas de células endoteliales por la vía de la hexosamina esta significativamente incrementada.

### **Mecanismo Unificador**

Sobre 13 000 artículos publicados desde 1966 de aprecia que todas las piezas del rompecabezas son importantes en la patogénesis de las complicaciones en la diabetes, aún hay dos eventos que no son bien comprendidos. Primero, no hay un aparente elemento que una estos mecanismos. Segundo,

los estudios clínicos de inhibidores de estas vías en pacientes fueron desalentadores. Intentado tener sentido en todo, se ha hipotetizado que todos estos mecanismo eran ligados aún común evento “cuesta arriba” y que esta falla bloquearía todas la vías “torrente abajo” lo que explicaría la falla de estudios clínicos con inhibición de una simple vía. Se descubre que todos estos mecanismos reflejan una proceso simple inducido por la hiperglicemia y este simple proceso unificador es la sobreproducción de superóxido por la cadena de transporte de electrones de la mitocondria.

Empezaremos con la siguiente pregunta: ¿Qué proceso esta incrementado por la hiperglicemia intracelular en las células cuyo transporte glucosa no es contraregulado por la hiperglicemia pero sin incremento en células cuyo transporte glucosa es regulada por la hiperglicemia? Se descubre que un rasgo común de diferenciación común en todos los tipo celulares son dañados por la hiperglicemia es una producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). ¿Como la hiperglicemia incrementa la producción de superóxido por la mitocondria? Hay cuatro complejos proteicos en la cadenas de transporte de electrones de la mitocondria llamados complejo I,II,III y IV, como se esquematiza a continuación. (Figura 2.4.3.6)



(Figura 2.4.3.6) Formación de Especies Reactivas del Oxígeno

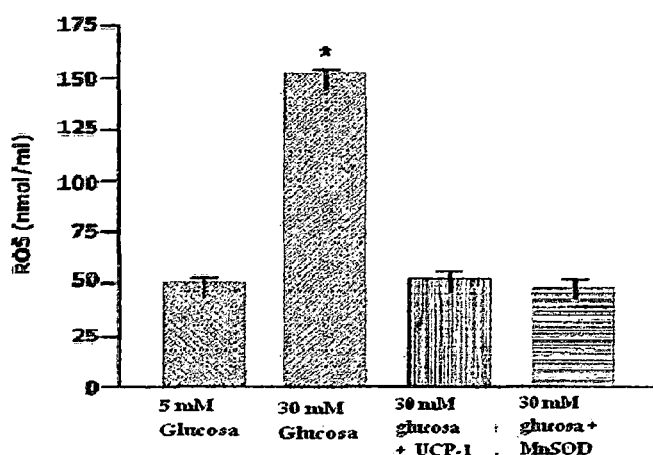
Cuando la glucosa es metabolizada a través del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (TCA), esto genera donadores de electrones. El mayor donador de electrones es el Nicotinamida Adanina Dinucleotico reducido (NADH), el cual provee de electrones al complejo I. El otro donador de electrones generado por el ciclo de TCA es la Flavina adenina Dinucleotico reducida (FADH<sub>2</sub>), formado por la succinato deshidrogenasa, la cual provee electrones al complejo II. Los electrones de ambos complejos son pasado a la Coenzima Q y entonces de la Coenzima Q ellos son transferidos a complejo III, citocromo-C, complejo IV, y finalmente a Oxígeno Molecular, formando agua.

El sistema de transporte de electrones esta organizado en esta vía a nivel de la Adenosina Trifosfato (ATP) puede ser precisamente regulado. Como los electrone son transportado

de izquierda a derecha según el esquema, parte de la energía de estos electrones es usada para la bomba de protones a través de la membrana por el complejo I,III y IV. Esto genera voltaje a través de la membrana de la mitocontria. La energía de este gradiente de voltaje deriva de la síntesis de ATP por ATP sintasa. Alternativamente las Proteínas Desacopladoras (UCPs), pueden llevar torrente abajo el gradiente de voltaje a generar calor como vía de mantener la generación constante de ATP. Esto sucede en células normales. En contraste, es celulas diabéticas con elevada glicemia intracelular, hay más glucosa oxidada en el ciclo de TCA, lo cual empuja más donadores de electrones (NADH y FADH<sub>2</sub>) dentro de la cadena de electrones. Como resultado de esto, el voltaje de gradiente cruza la membrana mitocondrial incrementando hasta una umbral critico. En este punto el electrón transferido dentro del complejo III es bloqueado, causando marcha atrás de electrones a la coenzima Q, lo cual denotaa su vez la interacción con oxígeno molecular, así generando superóxido,(ver figura). La isoforma mitocondrial de la enzima superóxido dismutasa degrada este oxígeno en radicales libres a peroxido de hidrógeno, cual es entonces convertido a agua (H<sub>2</sub>O) y O<sub>2</sub> por otras enzimas.

¿Cómo saber que realmente sucede el daño celular por hiperglicemia? Primero se aprecia tales células con marcador que cambia de color con un incremento del voltage de la membrana mitocondrial y descubrir que la hiperglicemia verdaderamente el voltaje cruza la membrana

mitocondrial con la formación incrementada de superóxido. Para demostrar que verdaderamente la cadena de electrones funciona, se examina la sobreexpresión de UCP-1 o Manganese superoxide Dismutase (MnSOD) en la generación de ROS inducido por hiperglicemia. (Figura 2.4.3.7)

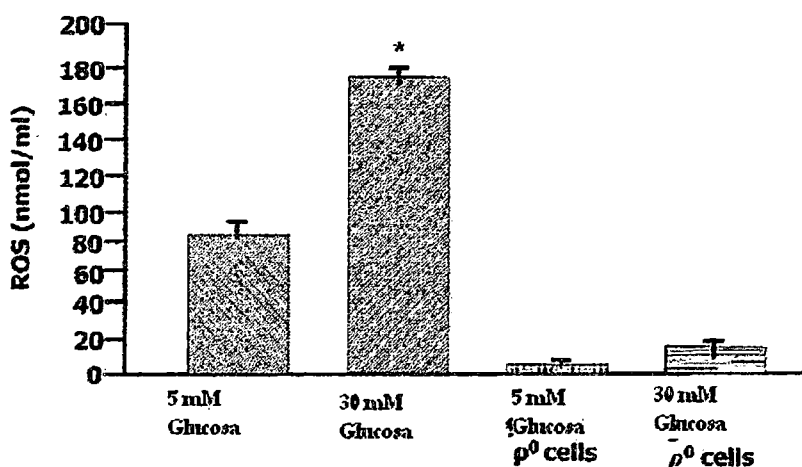


(Figura 2.4.3.7).

La hiperglicemia causó un gran incremento en la producción de ROS. En contraste, un nivel idéntico de hiperglicemia no incrementó los ROS en absoluto cuando también colapsa el gradiente de voltaje mitocondrial por sobreexpresión de UCP. Similarmente la hiperglicemia no incrementó los ROS cuando se degrada superóxido por sobreexpresión de MnSOD. Estos datos demuestran 2 eventos. Primero que el efecto de la UCP muestra que la cadena de transporte de electrones mitocondrial es donde se originan los superóxidos inducidos por hiperglicemia.

Segundo, la MnSOD muestra que los ROS iniciales son verdaderamente superóxidos.

Para confirmar estos eventos se abordó en forma experimental, retirar DNA mitocondrial de células endoteliales normales para formar las llamadas *células endoteliales P<sup>0</sup>* las cuales tienen ausencia de la cadenas de electrones mitocondrial. (Figura 2.4.3.8)



(Figura 2.4.3.8) Concentración de Especies Reactivas de Oxígeno, dependientes de la Hiperglicemia.

Cuando la cadena de transporte de electrones, removido, el efecto de la hiperglicemia sobre la producción de ROS esta completamente disminuido. Similarmente, en la *células endoteliales P<sup>0</sup>*, la hiperglicemia esta completamente falla en activar la vía de los polioles, formación de AGEs, PKC, o la via de las Hexosaminas.

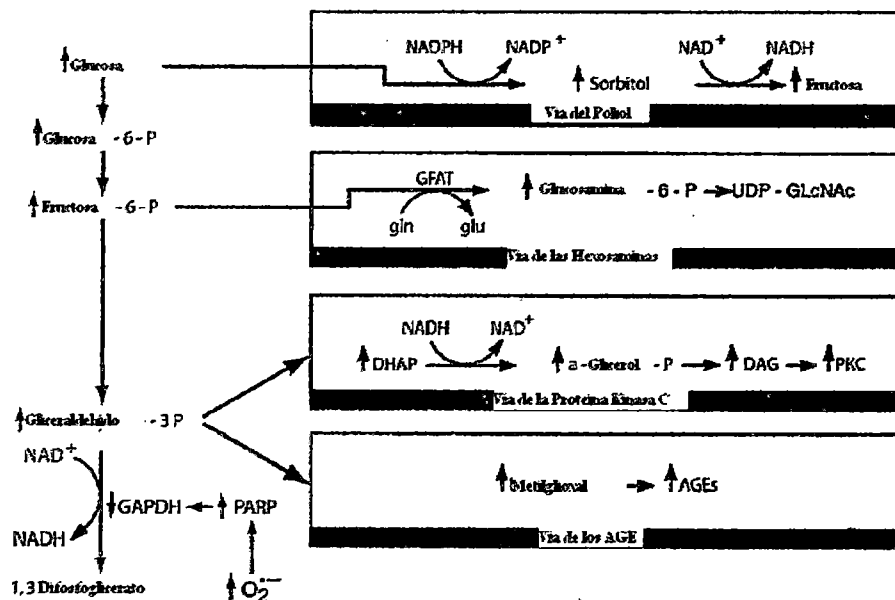
Se aprecia que el efecto de la sobreexpresión UCP-1 o la sobreexpresión de MnSOD en esta 4 vías activadas por Hiperglicemia. La hiperglicemia no activa ninguna de la vías cuando el gradiente de voltaje cruza la membrana mitocondrial colapsa por UCP-1 o cuando el superóxido producido es degradado por MnSOD. Se verificó este evento en cultivo de células endoteliales de ratones transgénicos con sobreexpresión de MnSOD. Cuando lo animales son diabéticos, las 4 vía son activadas en los tejidos donde ocurren las complicaciones diabéticas. En contraste, cuando el ratón transgénico es vuelto diabético, no hay activación de ninguna de estas 4 vías.

En las células endoteliales, la PKC también activa al Factor Nuclear Kappa Beta (FN- $\kappa\beta$ ), un factor de transcripción que activa muchas genes proinflamatorios en la vasculatura. Como se espera la activación de la PKC inducida por hiperglicemia es prevenida por la UCP-1 o MnSOD.

Dato importante, la inhibición de la producción de superóxidos inducido por hiperglicemia usando abordaje transgénico (superóxido dismutasa SOD)), también previene a largo plazo la neuropatía diabética en modelos animales de esta complicación: la rata diabética *db/db*.

**La producción de superóxido inducido por hiperglicemia activa las 4 vías de daño por inhibición de la GAPDH.**

Como se muestra en el esquema, cuando se trata de buscar juntar todas las vías. Este modelo esta basado en observaciones criticas observadas: de la diabetes en animales y pacientes, y la hiperglicemia celular, en todos los casos disminuye la enzima glicolítica Glicer aldehido 3 Fosfato Deshidrogenasa (GAPDH). La inhibición de la actividad de GAPDH por la hiperglicemia no ocurre cuando la sobreproducción de superoxido es prevenida por UCP-1 o MnSOD. ¿Qué sucede cuando la actividad GAPDH es inhibida?. Como se muestra en la figura los niveles de todos lo intermediarios glicolíticos esta "cuesta arriba" del incremento de la GAPDH. (Figura 2.4.3.9)



(Figura 2.4.3.9) Mecanismo Unificador

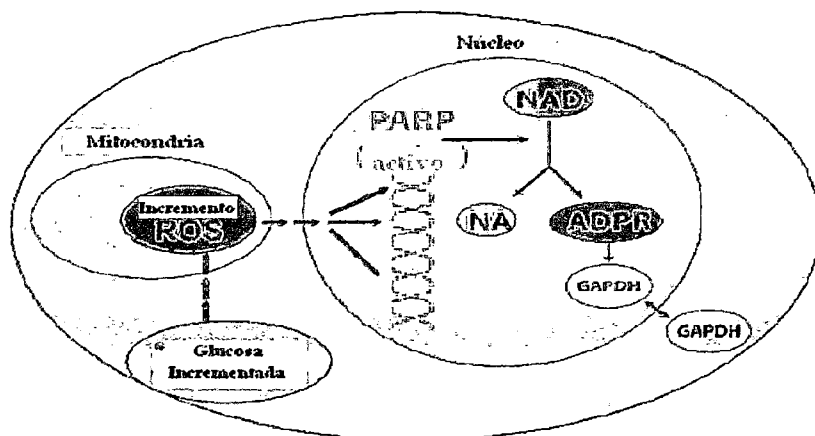
Los niveles incrementados “cuesta arriba” de los metabolitos glucolíticos activa al gliceraldehido 3-fosfato activa dos de las cuatro vías. Esto activa la vías de los AGEs porque su mayor precursor metilglioxal esta formado de gliceraldehido 3 fosfato. Esto tambien activa la vía clásica de la PKC, desde la activación de PKC, diacilglicerol, y gliceraldehido 3 fosfato.

Así “cuesta arriba”, los niveles del metabolitos glucolíticos como fructosa 6 fosfato incrementado, el cual aumenta el flujo a través de la vía de las hexosaminas, donde la fructosa 6 fosfato es convertida por la enzima GFAT a UDP-N acetilglucosamina (UDP-glcNAc). Finalmente, la inhibición de GAPDH incrementa los primeros metabolitos de la vía glicolítica, glucosa. Este incremento del flujo a través de la vía de los polioles, donde la enzima aldosa reductasa la reduce, consumiendo NADPH en el proceso.

**El superóxido mitochondrial inducido por hiperglicemia inhibe GAPDH por activación de Poli (ADPribosa) polimerasa.**

Se describe que las 4 vías activadas por la hiperglicemia producen daño por la sobreproducción de superóxido por la mitocondria, lo cual entonces disminuye la actividad GAPDH. ¿Los ROS actualmente inhiben la actividad de la GAPDH?. Para responder a esta pregunta apreciamos que las modificaciones de GAPDH se correlaciona con la baja

actividad de la GAPDH inducido por hiperglicemia. Cuando los superóxidos inducidos por hiperglicemia inhiben la actividad de la GAPDH in vivo por modificación de la enzima que polimeros de ADP-ribosa. Por inhibición de la producción de superóxidos mitocondriales con UCP-1 o MnSOD. (Figura 2.4.3.10)

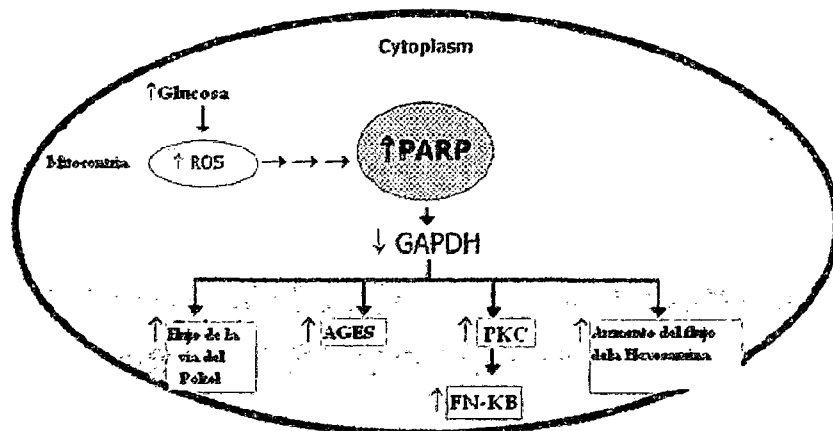


(Figura 2.4.3.10) Acción de las Especies Reactivas del Oxígeno en el núcleo celular.

Lo más importante de tanto la modificación de GAPDH por el ADP-ribosa y reducción de su actividad por la hiperglicemia era prevenidos por los inhibidores de la Poli ADP ribosa polimerasa.(PARP), la enzima que cliva estos polimeros de ADP-ribosa. Esta establecida una causa y efecto entre la activación del PARP y los cambios en GAPDH. ¿Cómo la hiperglicemia activa al PARP, una enzima reparadora de DNA que se encuentra exclusivamente en el núcleo, y como el PARP nuclear junato a con GAPDH, una enzima glucolítica que comúnmente reside en el citosol? Normalmente, el PARP reside en el núcleo en una forma

inactiva, esperando daño del DNA para activarse (ver gráfico). Cuando la glucosa intracelular genera incremento de ROS en la mitocondria, descubrimos que estos radicales libres inducen ruptura de DNA, asi surge la activación del PARP. Ambos procesos inducidos por hiperglicemia son prevenidos por la UCP-1 o MnSOD. Una vez activado, el PARP cliva la Nicotinamida Adenina Dinucleotido (NAD+) en dos componentes: Ácido nicotínico y ADP ribosa. El PARP entonces procede a sintetisar polímeros de ADP ribosa, lo cual acumula GAPDH y otras proteínas nucleares. ¿Qué hace el GAPDH en el núcleo?. Aunque el GAPDH está comúnmente en el citosol, en condiciones normales se transborda dentro y fuera del núcleo, donde juega un rol crítico en la reparación de DNA normalmente.

Un resumen esquemático muestra los mecanismos unificados del daño celular inducido por hiperglicemia. (Figura 2.4.3.11)



(Figura 2.4.3.11) Mecanismo Unificador, desde la Hiperglicemia al daño de núcleo celular.

Cuando se desarrolla la hiperglicemia en la células blanco de las complicaciones diabéticas. Esto causa producción incrementada producción de ROS mitocondrial. Los ROS causan ruptura del DNA nuclear, lo cual activa al PARP. El PARP entonces modifica a GAPDH, así reduciendo su actividad. Finalmente, la disminución del GAPDH activa las vía de los polioles, incremento de la formación intracelular de AGEs, activación de la PKC y subsiguiente NF. $\kappa$ B y activación de la vía de la hexosamina.

## **MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS DEL DOLOR NEUROPATICO**

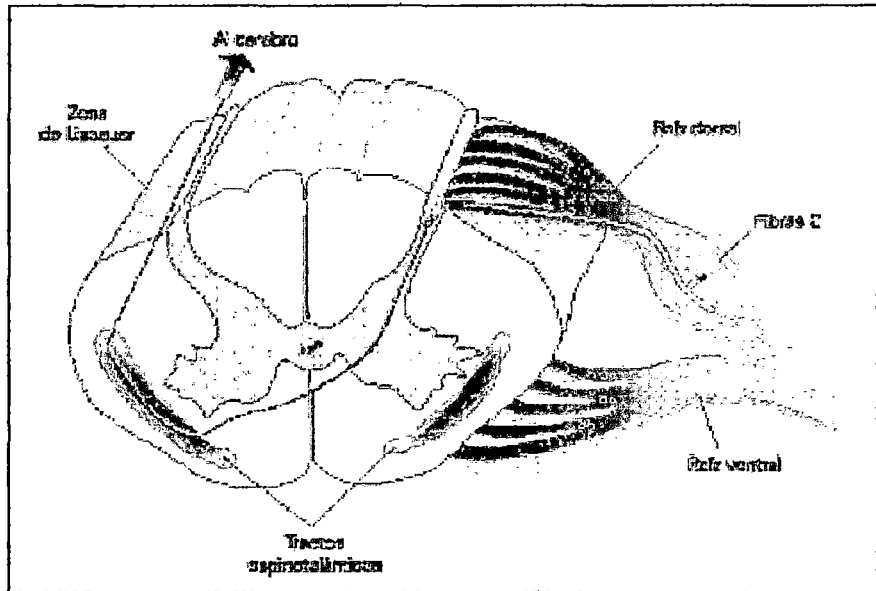
### **FISIOLOGÍA DE LA VÍA NOCICEPTIVA**

La vía nociceptiva comienza en los receptores del dolor, de los que se han descrito tres tipos:

1. Terminaciones nerviosas libres, constituidas por fibras C no mielinizadas (ramificadas y glomerulares).
2. Mecanorreceptores de umbral elevado, formadas por fibras A $\delta$  mielinizadas, responsables del dolor punzante.
3. Receptores polimodales, compuestos por fibras C responsables de la sensación dolorosa ardiente y mantenida.

Las primeras neuronas de la vía somatosensitiva se encuentran en el ganglio de la raíz dorsal de los nervios espinales, y permanecen en reposo hasta que reciben un estímulo de los receptores nociceptivos. Estos estímulos activan los canales de  $\text{Na}^+$  voltaje dependientes de la membrana plasmática, lo que provoca la despolarización y generan potenciales de acción. Se han identificado ocho subtipos de canales de  $\text{Na}^+$ , codificados por genes distintos que se expresan en diferente grado en las diversas regiones del sistema nervioso central (SNC) y de los cuales, al menos seis subtipos, se expresan en los ganglios de la raíz dorsal. El control de la excitabilidad de la membrana se realiza a través de la expresión de distintos genes que codifican diferentes canales, en función de los estímulos nociceptivos que provienen de los receptores del dolor.

Los canales de  $\text{Na}^+$  se pueden distinguir según el voltaje que los excita y su sensibilidad a la tetrodotoxina. En las neuronas del asta posterior de la médula algunos canales responden sólo a potenciales pequeños y lentos (PN1, hNE), que se encuentran en lugares donde es necesario amplificar los estímulos, como las neuronas sensoriales. Otros, en cambio, tienen un umbral de excitación semejante al potencial de membrana y se despolarizan rápidamente. Los axones de las primeras neuronas llegan por la raíz dorsal de los nervios espinales al asta posterior de la médula, donde realizan la primera sinapsis, la cual se encuentra altamente estructurada funcional, química y topográficamente.



Esquema anatómico de la entrada de la primera neurona de la vía nociceptiva en la médula y de la sinapsis en el asta dorsal de la médula.

Topográficamente porque las diferentes fibras nerviosas van a conectar en regiones distintas del asta posterior, de tal forma que las fibras más gruesas conectarán en las porciones más mediales y anteriores, mientras que las fibras más finas lo harán en las regiones más laterales y posteriores (las fibras C y A en las láminas I, II y V principalmente). Funcionalmente porque la sinapsis del asta dorsal está regulada por interneuronas espinales inhibitorias que liberan GABA y por neuronas inhibitorias descendentes desde el hipotálamo, mesencéfalo (ambas liberando opioides), la sustancia reticular (serotoninérgica) y el rafe (adrenérgica).

Por último, en la sinapsis del asta posterior se liberan diferentes neurotransmisores que actúan sobre numerosos

receptores, los cuales quedan estructurados del siguiente modo:

**Presinápticamente**, los potenciales excitadores rápidos inducen la liberación de glutamato, tanto en las neuronas aferentes como en las interneuronas excitadoras. Además, en las aferentes también se libera adenosintrifosfato. Por el contrario, los potenciales de excitación lentos inducen a la liberación de glutamato y de sustancia P. En este punto, la liberación de neurotransmisores está inhibida por: 1. Interneuronas gabérgicas que, actuando por medio de receptores GABAA y GABAB, producen la entrada presináptica de Cl y de K<sup>+</sup>; 2. Neuronas descendentes, que liberan opiáceos y serotonina, los cuales hacen disminuir la respuesta glutamatérgica a través de receptores AMPA, y 3. Neuronas descendentes, que al producir norepinefrina y acetilcolina, potencian la liberación de GABA.

**Postsinápticamente**, el glutamato produce su respuesta excitadora fundamentalmente a través de tres tipos de receptores: AMPA, kaínico y NmetilDaspartato (NMDA).

En el asta dorsal de la médula se han aislado tres tipos de sinapsis glutamatérgicas

- a) Las que solamente tienen receptores NMDA, llamadas sinapsis silentes
- b) Las que tienen receptores NMDA y AMPA y reciben impulsos de bajo umbral.

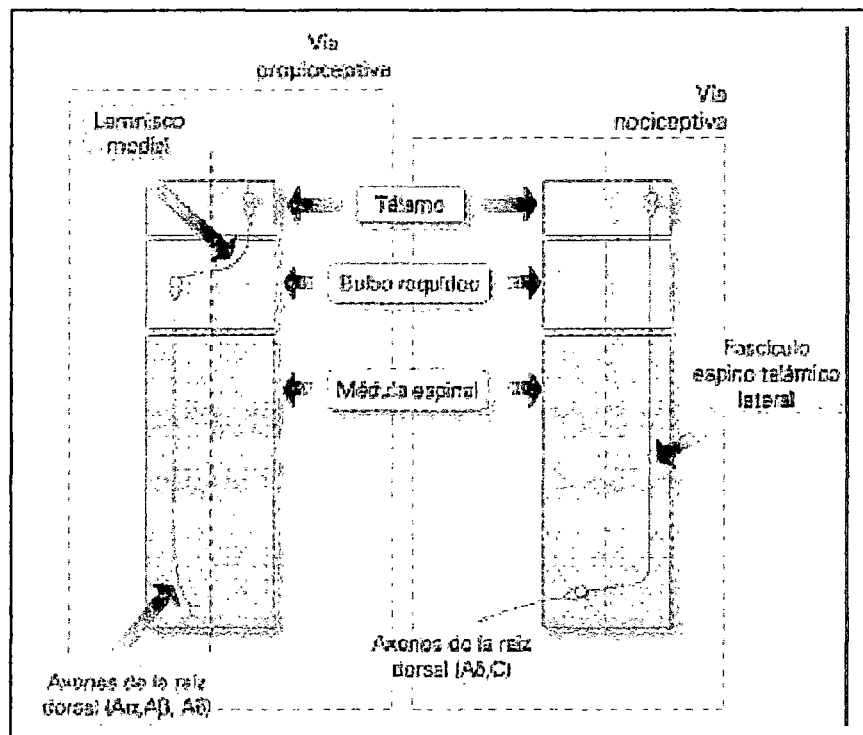
Las que tienen receptores NMDA, AMPA y kaínico, y reciben impulsos de alto umbral.

Los receptores AMPA/kaínico facilitan la entrada de  $\text{Na}^+$  postsináptico y contribuyen a aumentar el potencial excitador de los estímulos aferentes. Sin embargo, los receptores NMDA facilitan la entrada de  $\text{Ca}^{++}$  y amortiguan la respuesta excitadora (por este motivo se denominan sinapsis silentes). Los inhibidores de las neuronas descendentes (opiáceos y serotonina) actúan en el ámbito postsináptico, aumentan el número de receptores NMDA y bloquean los receptores AMPA/kaínico.

Una vez realizada la primera sinapsis, los axones se decusan en la médula espinal y ascienden fundamentalmente por el tracto espinotalámico lateral (los que provienen de la lámina II) o por el tracto espinotalámico anterior (los que provienen de la lámina V).

A medida que ascienden, las fibras espinales realizan conexiones en el tronco del encéfalo y, sobre todo, en el núcleo ventral caudal del tálamo, que contiene la tercera neurona de la vía nociceptiva y responde a estímulos térmicos y mecánicos de intensidad sensorial y dolorosa. Las sinapsis supramedulares están menos estudiadas desde el punto de vista neuroquímico, pero se sabe que se libera glutamato como agente excitador.

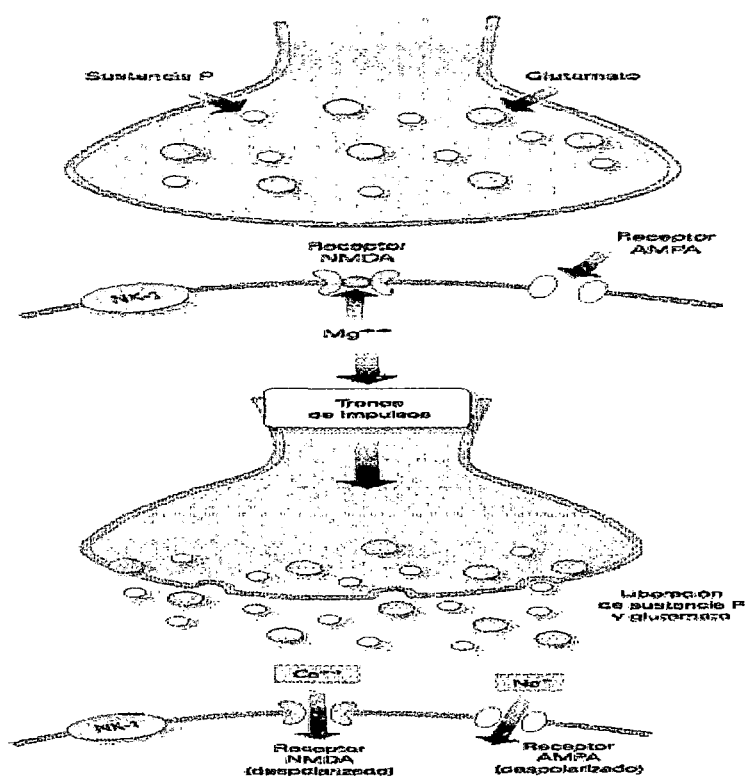
Por último, desde los núcleos talámicos parten axones que van a establecer sinapsis en múltiples zonas del córtex (zonas SI y SII, áreas 3a y 24c) y del sistema límbico (córtex anterior del *girus cinguli*), identificadas mediante estudios de metabolismo neuronal tras estímulos nociceptivos con diferentes técnicas de imagen, como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética (RM) con espectroscopia.



Esquema de la organización de la vía nocipropioceptiva. Los estímulos propioceptivos ascienden por la vía lemniscal medial y se decusan después de realizar la sinapsis en el bulbo raquídeo. Los estímulos dolorosos ascienden por la vía espino talámica y se decusan después de entrar en la médula.

## FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Sea cual sea la etiología del dolor neuropático (postherpético, traumático, diabético, quirúrgico, etc.), se producen una serie de cambios en las vías aferentes nociceptivas resumidos en la figura, que incluyen alteraciones en la despolarización, en la liberación de neurotransmisores (tanto de forma inmediata como a largo plazo) y en la reorganización de las sinapsis en el centro.



**Liberación de neurotransmisores en la sinapsis medular. En condiciones normales el  $Mg^{++}$  bloquea el receptor NMDA e impide la entrada de  $Ca^{++}$ , pero cuando se produce un estímulo doloroso el  $Na^{+}$  desbloquea el canal NMDA y permite la entrada de  $Ca^{++}$ .**

### **Alteraciones en la despolarización**

Cuando se produce una lesión inflamatoria en los tejidos que albergan receptores nerviosos del dolor se liberan bradicininas, histamina y serotonina. Estos agentes influyen en la transcripción genética neuronal seleccionando canales de Na<sup>+</sup> hiperexcitables, lo que provoca potenciales de acción espontáneos. Además, en algunos estudios se sugiere que, a consecuencia de alteraciones axonales (traumáticas, quirúrgicas, etc.), se produce un incremento en la expresión de genes que codifican canales de Na<sup>+</sup> en el cuerpo neuronal y en las dendritas de motoneuronas y de neuronas sensitivas, lo que induce a la hiperexcitabilidad.

Algunos proponen, además, que la selección de un tipo de canales de Na<sup>+</sup> se debe, posiblemente, a que las rupturas axonales producen alteraciones en los niveles de factor de crecimiento neuronal circulante en los axones. Todos estos cambios contribuyen a disminuir el umbral doloroso de los nociceptores y crean un aumento de la señal para pequeños estímulos, mecanismo que se conoce como sensibilización periférica.

**Alteraciones en la liberación de neurotransmisores**  
Cuando el estímulo, producido por potenciales de acción ectópicos o de alta frecuencia e intensidad, llega al asta dorsal de la médula, se liberan neurotransmisores excitadores, como la sustancia P y el glutamato. La sustancia P, que se libera por trenes de impulsos de alta

frecuencia, activa receptores específicos NK1 y NK2 que se han relacionado con la hiperalgesia. Por otro lado, el glutamato liberado por este tipo de potenciales anómalos actúa sobre los receptores AMPA y kaínico que permite la entrada de  $\text{Na}^+$ . Éste impide que el  $\text{Mg}^{++}$  bloquee el canal del  $\text{Ca}^{++}$  NMDA y, de esta manera, entra continuamente  $\text{Ca}^{++}$  en la neurona, lo que produce una despolarización mantenida y un aumento de la excitabilidad.

Por este mecanismo, las descargas repetidas de las fibras C, originadas a partir de las alteraciones de los canales de  $\text{Na}^+$ , producen despolarización mantenida o sensibilización central, de modo que disminuye el umbral doloroso y, ante pequeños estímulos periféricos, se producen amplias descargas centrales que se prolongan más tiempo que las despolarizaciones dependientes del  $\text{Na}^+$ . Pero la entrada de  $\text{Ca}^{++}$  en la neurona permite, además, la activación de algunas proteincinasas dependientes de  $\text{Ca}^{++}$ , que actúan como segundos mensajeros (proteincinasa A, proteincinasa C, GMP cíclico dependiente de proteincinasa, óxido nítrico). Después de la activación, las proteincinasas pueden fosforilar varios sustratos proteicos, como los canales iónicos, los receptores de membrana y otras enzimas que perpetúan la despolarización. Por último, todos estos cambios influyen en la transcripción genética, de tal modo que se seleccionan genes de canales iónicos con el umbral más bajo. Todos

estos cambios influyen a largo plazo en los pacientes y contribuyen a la cronificación del dolor.

**Plasticidad neuronal y reorganización de las sinapsis** La alodinia es un complejo proceso que incluye simultáneamente la alteración en las terminaciones nociceptivas y la sensibilización central descritas anteriormente. Además, para que los estímulos inicialmente no dolorosos sean percibidos como tales, debe haber dos mecanismos adicionales: a) Reorganización central de las vías aferentes, y b) Pérdida de los mecanismos inhibitorios.

### **Reorganización central de las vías aferentes**

En condiciones normales, la lámina II del asta posterior de la médula recibe la inervación de fibras C. Sin embargo, en la alodinia, las fibras A $\delta$  encargadas de transmitir impulsos táctiles también llegan a esta zona espinal y, por tanto, los estímulos no dolorosos pueden sentirse como dolorosos.

Cuando se produce una sensibilización periférica y los trenes de impulsos de alta intensidad y frecuencia llegan a la espina dorsal, se producen nuevas conexiones dendríticas y apoptosis neuronal específica. Junto con la reorganización neuronal del asta posterior de la médula, se producen otros cambios a lo largo de toda la vía nociceptiva que, actualmente, están empezando a comprenderse. Así,

cuando se estimula la región ventrocaudal talámica en pacientes con dolor neuropático, la sensación que se percibe es dolorosa, mientras que si se realiza la misma estimulación en pacientes sin este tipo de dolor, la sensación que se percibe es térmica.

Estos hallazgos sugieren que en el dolor neuropático existe también reorganización talámica. Otros estudios demuestran que desde el punto de vista cortical también se producen cambios en las conexiones de las vías nociceptivas. Al analizar mediante técnicas de imagen el metabolismo neuronal (PET) se aprecia que, en pacientes con dolor neuropático, se produce una expansión de la zona de representación cortical del dolor, por lo que, de este modo, los estímulos nociceptivos afectan a amplias zonas corticales de integración, y contribuyen así a una mayor alteración de la afectividad del individuo .

### **Pérdida de los mecanismos inhibitorios**

Las sinapsis inhibitorias de la vía nociceptiva actúan en la médula espinal mediante interneuronas y a través de las vías descendentes superiores. Se ha demostrado que, en las lesiones periféricas de las fibras C, disminuyen los niveles de GABA de las interneuronas inhibitorias espinales. Además, en la alodinia hay una disminución de serotonina y de noradrenalina en las neuronas inhibitorias descendentes. De este modo hay una selección de receptores AMPA/kaínicos y, en consecuencia, el estímulo excitatorio

se conduce y se amplifica hacia estructuras nerviosas superiores.

## **2.5 Manifestaciones Clínicas de la Polineuropatía diabética**

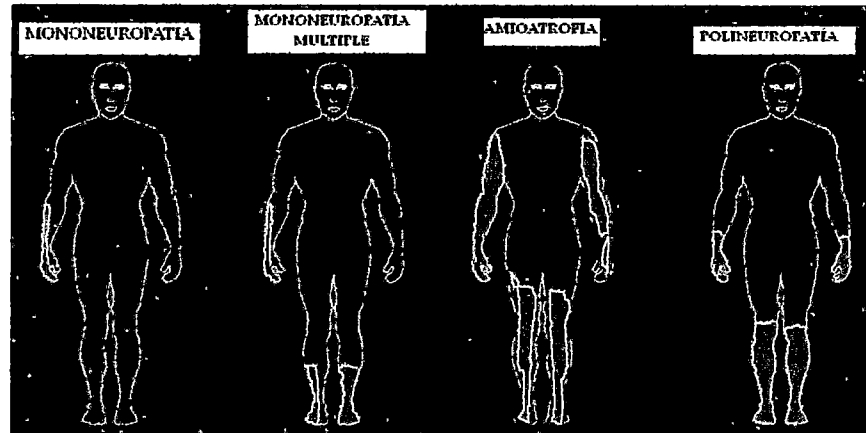
El entumecimiento y la parestesia empiezan en los pies y gradualmente e insidiosamente asciende e involucra el pie y las pantorrillas. Déficit sensorial usualmente es simétrico en el territorio distal, pero no es infrecuente, que modelos asimétricos de pérdida sensorial en la raíz nerviosa o distribución del nervio puede ser sobre puesta en este modelo de pérdida sensorial simétrica. Porque la porción distal de los nervios son afectados primariamente, el pie y los miembros inferiores están involucrados antes que las manos, produciendo los típicos modelos de déficit sensorial en “media y guante”. En muchos pacientes los síntomas son leves consistentes en entumecimiento o parestesias de los pies y disturbios sensoriales frecuentemente descritos como “caminar sobre agujas” o “tener algodón sobre y debajo de los dedos de los pies.” En algunos pacientes hay presencia de síntomas positivos. Estos incluyen quemazón superficial, parestesias, dolor profundo, disestesias, discomfort con el contacto inducido y paroxismos de dolor tipo pinchazo. Éstos síntomas son típicamente por la noche.

### **Descripción de Síntomas sensoriales positivos.**

<b>No dolorosa</b>	<b>Doloroso</b>
<b>Sordo</b>	<b>Punzada</b>
<b>Entumido</b>	<b>Hormigeo</b>
<b>Adormecido.</b>	<b>Como cuchillos</b>
<b>Punzada</b>	<b>Descargas electricas</b>
<b>Hormigeo</b>	<b>Prensado</b>
	<b>Apretado</b>
	<b>Herida</b>
	<b>Quemazón</b>
	<b>Frío</b>
	<b>Latido</b>
	<b>Alodinia</b>
	<b>Hiperalgisia</b>

La importancia de distinguir síntomas sensoriales positivos de los síntomas negativos ha sido enfatizado. Los síntomas sensoriales positivos surgen espontáneamente o como respuesta a estímulos. En contraste los síntomas sensoriales negativos representan una respuesta disminuida al estímulo. Hay abundantes tipos de síntomas sensoriales positivos y se ha propuesto que estos deben ser divididos en categorías de dolorosos y no dolorosos, clasificación arbitraria debido a su poca evidencia y su relación neuropatológica.

En los casos más severos, se afectan los nervios torácicos intercostales, produciendo, una pérdida sensorial en distribución en lagrima en la pared anterior del tórax que se expande hacia el abdomen y lateralmente.



Distribución del dolor asociado con neuropatía sensitivo motora crónica

## 2.6 Diagnósticos diferenciales de la Polineuropatía diabética de dolorosa:

- Intoxicación por metales pesado, toxinas medioambientales.
- Alcoholismo.
- Medicación (ejm, amiodarona, cisplatino, metronidazol, isoniazida, fenitoina, antiretrovirales )
- Esclerosis múltiple.
- Insuficiencia Renal crónica (uremia).
- Hipotiroidismo.
- Sífilis
- Enfermedades del colágeno.
- Porfiria.
- Neuropatías hereditarias.
- Síndrome de piernas inquietas.
- Patología de la médula espinal.
- Lupus.

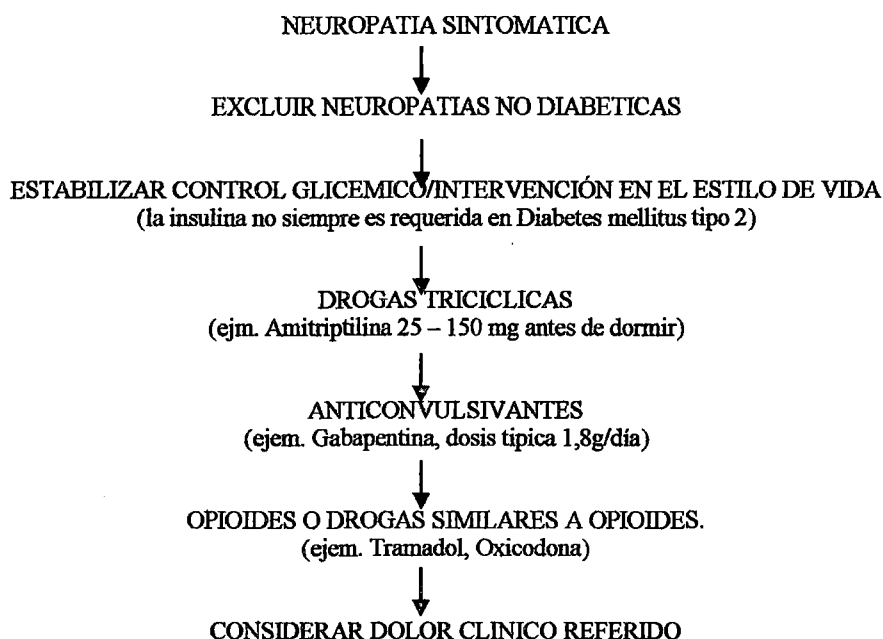
- Síndrome de Sjogren
- Amiloidosis.
- Sarcoidosis.
- HIV (virus de inmunodeficiencia Humana),

## **2.7 TRATAMIENTO**

Según los estándares 2010 de la asociación Americana de Diabetes (ADA), el primer paso para el manejo de la diabetes con Neuropatía diabética es establecer un óptimo control glicémico. Aunque se carece de evidencia de estudios controlados, varios estudios observacionales sugieren que los síntomas neuropáticos mejoran no solo con la optimización del control, también con evitar los extremos fluctuantes de la glucosa sanguínea.

Los pacientes con Neuropatía diabética dolorosa pueden beneficiarse con el tratamiento farmacológico de los síntomas: muchos agentes tienen eficacia confirmada en estudios randomizados controlados, aprobados por la FDA para el manejo del dolor neuropático inducido por diabetes.

El siguiente algoritmo se describe el manejo de neuropatía diabética dolorosa según la Asociación Americana de Diabetes (ADA):



### **Intervención en el estilo de vida**

La intervención en el estilo de vida tiene un rol integral en reducir el riesgo de complicaciones macrovasculares de la diabetes. Esto podría mejorar también la patología del nervio y el dolor, incluso en pacientes con intolerancia a la glucosa. En reportes preliminares el tratamiento con dieta y ejercicio para 12 meses acorde al método usado en el estudio de Diabetes Programa de Prevención (DPP) en 32 pacientes con intolerancia a la glucosa produjo un significativo ( $p < 0,005$ ) incremento de la densidad de fibras nerviosas del muslo. Adicionalmente hubo un correlación positiva entre los

cambios en el alivio del dolor neuropático y los cambios en la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas. Así, incluso en los estadios iniciales del metabolismo anormal de carbohidratos, la intervención en el estilo de vida provee algunos beneficios clínicos. Anecdóticamente la percepción del dolor en pacientes con neuropatía diabética dolorosa mejora cuando ellos forman parte de un simple programa de ejercicio.

### **Control Glicémico.**

La optimización del control glicémico debe ser considerado el primer paso, junto a intervención en el estilo de vida y manejo de comorbilidades, en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. No hay una evidencia clara de que el control glicémico intensivo sea efectivo en el largo plazo en pacientes con diabetes mellitus 2 y neuropatía diabética dolorosa, aunque desde una visión holística esta debe ser recomendada. En contraste, la evidencia del estudio de Epidemiología de Diabetes Intervención y Complicaciones (EDIC) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (extensión del estudio Diabetes Control y Complications Trial (DCCT) mostró que el control glicémico intensivo es efectivo en reducir la prevalencia de polineuropatía, valorada por el test de Michigan Neuropatía Screening Instrument. Sin embargo los beneficios del control glicémico intensivo versus el convencional para 6.5 años en el estatus neuropático se extendió hasta más de 8 años una vez finalizado el DCCT.

Estos datos sugieren que hay una "memoria glicérica/metabólica", algunos pacientes del grupo convencional recibieron terapia intensiva en el EDIC y no hubo diferencia de la glicosilada en ambos grupo. Este fenómeno también ha sido demostrado para la retinopatía, nefropatía, eventos cardiovasculares, e indica que el control glicémico óptimo inicial es logrado, la baja incidencia de eventos microvasculares, neuropáticos y complicaciones macrovasculares.

Los pacientes con polineuropatía diabética dolorosa pueden raramente desarrollar una exacerbación de la neuropatía seguida a una mejora rápida en el control glicémico (neuritis insulínica), lo cual es probablemente asociado con una actividad regenerativa incrementada, específicamente de las fibras pequeñas.

La intervención en el estilo de vida y el control glicémico, hipertensión y dislipidemia, así como de otros factores de riesgo para diabetes, son un primer paso importante que ayudan a aliviar los síntomas en algunos pacientes aunque este abordaje no es sostenido por estudios controlados. Optimizar el control de estos factores de riesgo puede demorar el inicio del tratamiento específico del dolor.

La depresión es comúnmente asociada con dolor crónico condición tal como la neuropatía diabética dolorosa. La prevalencia reportada de depresión en pacientes con dolor crónico va del 65% a cerca del 100%; la variación en la

prevalencia es atribuible a la metodología de estudio tal como a diferencias en los criterios de selección de pacientes. Enfatizando una vez más el manejo holístico, es esencial que el profesional de la salud dirija la necesidades del paciente con dolor crónico. Así es esencial desarrollar y mantener una buena relación entre el médico y el paciente, para ordenar y lograr un apropiado clínico.

Cuando se inicia tratamiento farmacológico para el dolor este es mayormente subjetivo y depende de la percepción de síntomas: En casos "borderline", un simple cuestionario de dolor neuropático puede asistir en la decisión del clínico. Sin embargo si el paciente aún reporta dolor a pesar de optimizar los factores de riesgo, entonces es momento de iniciar tratamiento.

### **Tratamiento Farmacológico**

Los síntomas dolorosos en la polineuropatía diabética pueden constituir un considerable problema en el manejo. La eficacia de un simple agente terapéutico no es la regla, y los analgésicos simple son usualmente usados inadecuadamente para el control del dolor. Entonces varios esquemas terapéuticos han sido previamente propuestos, pero ninguno ha sido validado. El tratamiento efectivo del dolor considera una balance favorable entre alivio del dolor y efectos colaterales. Antes de alguna decisión considerar la opción apropiada de tratamiento, el diagnostico de la

manifestación neuropática subyacente permitiendo estimar su historia natural. En contraste los agentes que han derivado de mecanismos patogénicos de la neuropatía diabética, aquellos usados para terapia sintomática eran designados para modular el dolor, sin influencia favorable en la neuropatía subyacente.

Comparación de la eficacia y seguridad de los tratamientos disponibles.

En el contexto actual el NNT es definido como el Número de pacientes Necesario con cierta droga para obtener un paciente con alivio del dolor al 50%. Y el NNH (del inglés, Number Need to Harm) Numero de pacientes necesarios a para producir efectos adversos

### **Antidepresivos**

Recientemente, las publicaciones de estudios demuestran un significativo alivio del dolor con varias drogas. Un estudio de médico experimentados en el tratamiento de dolor neuropático demuestra que solo una minoría de los resultados del tratamiento analgésico es excelente o bueno usando antidepresivos (40%), anticonvulsivantes (35%), opioides (30%) o analgésicos simples (18%). Para los más de 30 años, los agente sicotróficos, entre los cuales los antidepresivos han sido evaluados más expansivamente, han constituido un importante componente en el tratamiento de síndrome doloroso crónico. Varios autores consideran que los antidepresivos tricíclicos como la droga de elección. Sin embargo su uso es limitado por sus efectos adversos y

varias contraindicaciones. Así, existe una necesidad para agentes que exhiban eficacia igual o mejor que la lograda con los antidepresivos tricíclicos pero con menores efectos adversos. Los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina tienen menor eficacia que los antidepresivos tricíclicos, el interés reciente se ha focalizado sobre antidepresivos con inhibición dual selectiva de serotonina y norepinefrina tal como la duloxetina y venlafaxina. La eficacia y seguridad de la duloxetina ha sido evaluada en 3 estudios controlados usando dosis de 60 y 120 mg/día en 12 semanas. En los 3 estudios, el promedio de 24 horas el dolor intenso se redujo significativamente con ambas dosis comparado con el tratamiento placebo, logrando significancia estadística después de 1 semana. La respuesta se definió como una reducción de más de 50% del dolor, en el estudio fue de 48,2% (120mg/día), 47,2% (60mg/día), y 27,9% (placebo) proporcionando una NNT de 4.9 (IC 95% 3,6 – 7,6) para 120 mg/día y 5,3 (3,8 – 8,3) para 60 mg/día. La intensidad del dolor pero no las variables metabólicas tales como control glucémico o duración de la diabetes era predictora de la respuesta. Los efectos colaterales de la duloxetina (60/120mg) incluyen náusea (16,7/27,4%), somnolencia (20,2/28,3%), disnea (9,6/23%), constipación 14,9/10,6%), sequedad de boca (7,1/15%), y reducción del apetito (2,6/12,4%). Los eventos adversos usualmente son moderados y transitorios, para minimizarlos, iniciar con 30mg/día por 4 – 5 días. En contraste los antidepresivos

tricíclicos y algunos anticonvulsivantes, duloxetina no causa ganancia de peso.

## **Moduladores de los canales de Calcio**

### **Gabapentina**

Es un anticonvulsivante estructuralmente relacionado al ácido aminobutírico, un neurotransmisor este juega un rol en la transmisión del dolor y modulación. El mecanismo exacto de acción de esta droga no está totalmente dilucidado.

Entre otros, la gabapentina involucra la interacción con el sistema de transporte de aminoácido L y alta afinidad ligada a la subunidad 2 de canales de calcio activados por voltaje. En un estudio multicéntrico en 8 semanas, que incluyó 165 pacientes diabéticos con neuropatía diabética, 60% se administró gabapentina (3 600mg/día logrado en 67%) tuvieron al menos moderado alivio del dolor comparado con el 33% sobre el placebo. La disnea y la somnolencia fueron los eventos adversos más frecuentes en 23% de los pacientes.

La Pregabalina es más específica para su ligando alfa 2 – gamma con 6 veces más que la gabapentina. La eficacia y seguridad de pregabalina fue reportada en un pool de análisis de 7 estudios en 5 – 11 semanas en 1,510 pacientes diabéticos con neuropatía diabética. La respuesta se definió como un mayor de 50% en reducción de dolor fue de 47% (600mg), 39 % (300/día), 27 (150 mg/día) y 22 % (placebo), dando un NNT de 4,2, 5,9 y 20 respectivamente. Los efectos colaterales más frecuentes para 150 y 600mg/día son vértigo

(22,7%), somnolencia (12,1%), edema periférico (12,4%), dolor de cabeza (6,6%), y ganancia de peso (6,6%). La evidencia provee que los efectos favorables sobre la neuropatía diabética dolorosa es muy sólida, y la dosis titración es considerablemente fácil para pregabalina que para gabapentina.

### **Bloqueadores de los canales de Sodio**

Tales como la carbamazepina no pueden ser recomendados por su inadecuada evidencia en neuropatía diabética dolorosa. La droga sucesora oxcarbazepina ha sido retirada por estudios clínicos.

Otro anticonvulsivante tal como el topiramato y lamotrigina han retirados en esta patología mientras que Lacosamida esta siendo evaluada en estudios fase III.

### **Opioides.**

El débil opioide Tramadol es efectivo para el dolor neuropático en diabetes, pero el dolor severo requiere la administración de opioides potentes tales como la Oxycodona. Aunque hay pocos datos disponibles en la combinación de tratamiento, las combinaciones de diferentes sustancias se han usado en pacientes con dolor resistente a monoterapia. dos estudios en 4 y 6 semanas han demostrados significativo alivio del dolor y mejora de la calidad de vida después del tratamiento con Oxycodona de

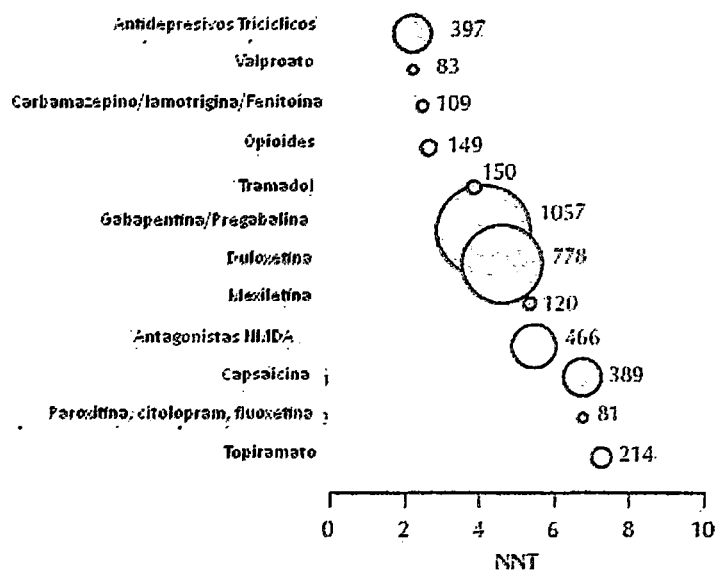
liberación controlada un agonista de receptores puro  $\mu$ , en una dosis de 10 a 100 mg (media 40mg/día) en pacientes con neuropatía diabética dolorosa mientras que el dolor no fue adecuadamente controlado en el tratamiento estándar con antidepresivos y anticonvulsivantes, el cual no fue discontinuado durante el estudio. Los eventos adversos eran frecuentes y típicos relacionados a opioides. Un reciente estudio examinó la dosis máxima tolerable de una combinación del tratamiento de gabapentina y morfina comparado con monoterapia de cada droga. La dosis máxima tolerable fue significativamente menor y eficaz fue mejor durante la combinación terapéutica que con la monoterapia, sugiriendo una interacción aditiva entre las dos drogas. Los resultados de estos estudios sugieren que los opioides deben ser incluidos entre las opciones terapéuticas para la neuropatía diabética, que provee una selección cuidadosa de pacientes sin respuesta a tratamiento estándar, la monitorización regular apropiada titulación de dosis, y manejo de reacciones adversas son asegurados. La combinación de terapia usando antidepresivos y anticonvulsivantes puede también ser útil particularmente si la monoterapia no es bien tolerada por sus efectos adversos. A continuación se resume la eficacia de los diferentes tratamientos farmacológicos en neuropatía diabética dolorosa según las directivas de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) publicada en el Diabetes Care en el 2004, Diabetic Neuropathies, a Statement by The American Diabetes Association.

### Terapia sintomática para el dolor Neuropatía Dolorosa

Clase de Droga	Dosis/Día	NNT	NNH	E/A
<b>Triciclicos</b>				
Amitriptilina	25–150	2.4 (2.0–3.0)	2.7 (2.1–3.9)	++++
Imipramina	25–150	2.4 (2.0–3.0)	2.7 (2.1–3.9)	++++
<b>ISRS</b>				
Paroxitina	40	ND	ND	+++
Citalopram	40	ND	ND	+++
<b>Anticonvulsivantes</b>				
Gabapentina	900–1,800	3.7 (2.4–8.3)	2.7 (2.2–3.4)	++
Pregabalina	150–600	3.3 (2.3–5.9)	3.7	++
Carbamazepina	200–400	3.3 (2.0–9.4)	1.9 (1.4–2.8)	+++
Topiramato	> de 400	3.0 (2.3–4.5)	9.0	++
<b>Opioides</b>				
Tramadol	50–400	3.4 (2.3–6.4)	7.8	+++
Oxycodone CR	10–60	ND	ND	++++

Dato mediana (Rango), ND: No determinado, NNT: Numero de pacientes Necesarios a tratar para que uno de ellos se alivie en una 50%, NNH: Numero de paciente para que surgen efecto adversos, E/A: Efectos adversos o uno de ellos abandone el tratamiento.

**Comparación de la eficacia relativa de tratamiento para dolor neuropático (incluye neuropatía diabética dolorosa), basado en el Numero de Pacientes Necesarios a Tratar (NNT), incluye la duloxetina**



**Comparación de la seguridad relativa de los diferentes tratamientos para neuropatía diabética dolorosa (dosis/día), basado en el número necesario de pacientes a tratar para que uno de ellos abandone el tratamiento (NNH), por efectos adversos comunes.**

	Pregabalina (300 mg)	Pregabalina (600 mg)	Gabapentina (+ 3,600 mg)	Duloxetina (60 mg)	Duloxetina (120 mg)	Venlafaxina (150-225 mg)	Tramadol (200-400 mg)	Oxycodone (10-120 mg)
Vértigo	4.5	2.9	5.3	> 20	6.3	NR	> 20	4.5
Somnolencia	5.2	4.4	6.1	8.1	4.9	7.1	16.7	2.6
Nausea	> 20	*NR	> 20	14.0	5.6	20.0	5.0	3.6
Constipación	> 20	13.3	*NR	8.8	14.1	NR	5.3	3.6

\* No reportado

## **Tratamiento No Farmacologico**

Porque no hay una satisfacción farmacológica total con farmacoterapia de neuropatía diabética dolorosa, el tratamiento no farmacológico como soporte psicológico, estimulación eléctrica del nervio o medidas físicas (ejem, inmersión en agua fría) han sido intentadas. Como en el tratamiento farmacológico, esfuerzos considerables pueden hacerse para desarrollar un abordaje no farmacológico afectivo. Se ha mostrado recientemente un buen efecto con estimulación del músculo con alta frecuencia que la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea en los síntomas neuropáticos después de 3 días. Una frecuencia-modulada de estimulación nerviosa electromagnética aplicada durante 10 sesiones en 3 semanas resultó en una significativa reducción del dolor comparado con estimulación placebo. El infrarrojo monocromático ha mostrado reducir los síntomas y signos en paciente diabéticos en estudios no controlados. Aunque 30 minutos de energía infrarroja monocromática aplicada por 3 días por semana por 4 semanas no fue más efectiva que el placebo en incremento de sensación en sujetos con neuropatía diabética periférica, enfatizando la necesidad de estudios controlados en esta área que permitan una decisión de tratamiento basado en evidencia.

## RECONOCER EL DOLOR NEUROPATICO CON EL TEST DN4

El grupo "French Neuropathic Pain Control" que reúne grupos de expertos en el tema elaboró un cuestionario conocido como DN4 (Dolor Neuropático 4 Preguntas).

### ENTREVISTA CON EL PACIENTE

Pregunta 1: ¿Tiene el dolor una o más de las siguientes características?	Si	No
1- Quemazón		
2- Sensación de frío doloroso		
3- Descargas eléctricas		

Pregunta 2: ¿Se asocia el dolor con uno o más de los siguientes síntomas en la misma zona?	Si	No
4- Hormigueo		
5- Sensación de alfileres y agujas		
6- Entumecimiento		
7- Picazón		

### EXAMEN DEL PACIENTE

Pregunta 3: ¿Está el dolor localizado en una zona donde el examen físico puede mostrar una o más de las siguientes características?	Si	No
8- Hipoestesia al tacto		
9- Hipoestesia a los pinchazos		
Pregunta 4: En la zona dolorosa, el dolor puede ser causado o incrementado por:	Si	No
10- Cepillado		

Suma de todos los puntos positivos. Puntuación del paciente: /10

## **Diabetes mellitus 2:**

**1. Hemoglobina A1C mayor de 6.5%. el test debe ser realizado en un laboratorio usando los mismos métodos certificados y estandarizados como el estudio DCCT(19).**

**O**

**2. Glucosa plasmática en Ayunas >126 mg/dl (7.0 mmol/l).**  
Ayunas definida como ingesta no calórica por al menos 8 horas.

**O**

**3. Glucosa en plasma dos –cuatro horas >200 mg/dl (11.1 mmol/l) durante prueba de tolerancia oral. El test debe ser realizado como lo describe la organización mundial de la salud, usando las carga de glucosa equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.**

**O**

**4. En un paciente con síntomas clásicos de Hiperglicemia o crisis hiperglicemia, una glucosa randomizada >200 mg/dl (11.1 mmol/l).**

## **CAPITULO III**

### **METODOLOGÍA Y MATERIALES**

#### **3.1 Diseño del estudio**

El presente estudio es de tipo Prospectivo, Descriptivo y Transversal.

#### **3.2 Campo de Verificación**

##### **3.2.1 Ubicación Espacial**

El presente Trabajo de investigación se desarrolló en los ambientes del Policlínico Metropolitano Essalud-Tacna, situado en la ciudad de Tacna, Avenida San Martín # 282.

##### **3.2.2 Ubicación Temporal**

El presente estudio se realizó en aquellos pacientes que son atendidos en los consultorios que Essalud-Tacna dispone para el Programa de diabetes de la institución.

### **3.3 Población y Muestra**

La población de estudio la constituyeron los pacientes pertenecientes y atendidos por el Programa de diabetes Essalud-Tacna. Cabe destacar que el programa de Diabetes del Policlínico Metropolitano tiene a la fecha una totalidad no determinada pacientes que han sido subdivididos en pacientes Diabéticos y Diabéticos e Hipertensos. Luego de la revisión de todas la Historias Clínicas del Programa de Diabetes Essalud – Tacna nuestra población de diabéticos es de 373 la población de Diabéticos e Hipertensos aun es incierta. Remarcamos que para efectos del estudio se eligió el grupo de pacientes diabéticos que representa una población de menor número lo que crea un mayor acceso a los pacientes durante el tiempo que dura la consulta médica y por motivo de ser un solo investigador.

Los pacientes diabéticos son citados en forma mensual como continuadores del tratamiento establecido (ejm. metformina, glibenclamida, atorvastatina, simvastatina, gemfibrozilo, insulina, enalapril u otros) por el médico endocrinólogo y control clínico/laboratorial. Estos últimos consistentes en un examen físico y solicitudes No Protocolizadas de dosaje plasmático de glucosa, triglicéridos y colesterol total y fracciones además de Hemoglobina Glicosilada y microalbuminuria u otros exámenes auxiliares según correspondan. Dichos procedimientos a cargo tanto de personal médico y de enfermería. Estos eventos de laboratorio en un aproximado de cada 3 meses. Además se realiza una medición de glucosa capilar, cintura y peso antes de que el paciente ingrese a consulta.

En un estudio de un mes se apreciara la muestra representativa de esta población que son miembros del programa. Aplicando los criterios de inclusión y exclusión.

Como se describió previamente, luego de la revisión de todas la Historias Clínicas del Programa de Diabetes Essalud Tacna, procede al cálculo de la muestra, siendo nuestro estudio comprendido por 353 pacientes de entre ellos 168 son varones y 185 son mujeres.

Para el cálculo de la muestra se utilizó la proporción poblacional.

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} \cdot P_x \cdot Q_x \cdot N}{Z^2_{1-\alpha/2} \cdot P_x \cdot Q_x + e^2 \cdot (N-1)}$$

Donde:

$Z_{1-\alpha/2}$	= Coeficiente de Confiabilidad $\alpha = 0,05$	= $Z_{0,975}$	= 1,96
P	= Proporción esperada en población = 0.5	= 50%	= 0,5
Q	= 1-P		
e	= Error establecido por el investigador	= 0,05	
N	= Total	= 353	

Debido a la ausencia de estudios previos, desconocemos la incidencia de la patología en la población, tomamos en cuenta una proporción esperada de 0.5

Reemplazando Valores

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,5 \times 0,5 \times 353}{1,96^2 \times 0,5 \times 0,50 + 0,05^2 \times 352}$$

n = 184 Tamaño Muestral

### **3.4 Método empleado**

Este trabajo se llevó a cabo a través de la recolección de datos en forma directa por el autor durante la atención médica de los pacientes, utilizando una ficha "Ad hoc", durante el mes de febrero del 2010.

- Cada paciente seleccionado será evaluado en consulta ambulatoria, se explicara en qué consiste el estudio y la intención del mismo además de firmar el consentimiento informado detallado en el ANEXO 1.
- Si el paciente acepta participar del estudio, se llevan a cabo las preguntas del test DN4 como lo estipula el protocolo. Además de completar la ficha de recolección de datos ANEXO II.
- Las últimas 3 preguntas del TEST DN4: déficit sensorial, como lo es la hipoestesia al tacto, para lo cual se utilizará un cepillo de dientes de cerdas suaves aplicando una ligera presión sobre la zona referida del dolor e hipoestesia con "pinchazos" para lo cual se usará un monofilamento de 10g. Finalmente se evaluará la presencia de alodinia dinámica en la zona del dolor utilizando el cepillo de dientes de cerdas suaves realizando tres movimientos continuos.
- Se consideró con dolor neuropático a los pacientes que obtuvieron un puntaje de 4 a más del total.
- Los datos serán procesados por medios informáticos estadísticos disponibles y apropiados.

### **3.5 Muestras Seleccionadas**

#### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes Diabéticos Mellitus tipo 2 que acudieron a la consulta del programa de diabetes del Policlínico Metropolitano Red-Tacna.
- Pacientes capaces de responder al cuestionario personalmente.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes diabéticos con diagnóstico previo de fibromialgias, radiculopatías lumbares o cervicales, neoplasias, que consten en forma escrita en la historias clínicas, las cuales fueron revisadas previamente a la entrevista.
- Pacientes con diagnósticos de Depresión Mayor, Alcoholismo y Drogadicción, hipotiroidismo o enfermedades autoinmunitarias. Datos que no puedan ser obtenidos en la entrevista será consultados en la Historia clínica, misma que se puede apreciar en el ANEXO III y IV.
- Pacientes Diabéticos Hipertensos.

### **3, 6 variables e indicadores**

#### **1. Tipos de variables – Definición-**

##### **Variables Independientes.**

**Sexo:** Características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer: Masculino o femenino.

**Edad:** Tiempo de existencia desde el nacimiento.

**Tiempo de enfermedad:** Importante definirla se considera como tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico de diabetes mellitus.

**Hemoglobina A1c:** Refleja el promedio de glicemia de los últimos 3 meses, y tiene un elevado valor predictivo para las complicaciones de la diabetes.

##### **Variable Dependiente**

**Neuropatía Diabética Dolorosa:** Puntaje mayor o igual a 4 en el cuestionario DN4

### Análisis u operacionalización de variables e indicadores.

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE	ESCALA
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Menor o igual 49 años 50 – 59 años. 60 – 69 años. Mayor igual a 70 años	Cuantitativa	Intervalo
Sexo	Diferencia física y constitutiva de varón y mujer	Hombre/Mujer	Cualitativa	Nominal
Neuropatía diabética dolorosa	TEST DN4 Mayor de 4	Si = Presencia No = Ausencia	Cualitativo	Ordinal
Hemoglobina glicosilada	Promedio de glicemia en los últimos 3 meses	menor e igual a 7 = optimo mayor de 7 = Mal control glicemico	Cuantitativa	Ordinal
Tratamiento Analgésico	Tratamiento Usado para el dolor sea este de causa neuropatica o no	Drogas triciclicas= Amitriptina/Imipramina  Anticonvulsivantes = Gabapentina/Carbamaze pina Opioides = Tramadol/ oxicodaona Aines= Ibuprofeno	Cualitativa	Nominal
Tiempo de Enfermedad	Tiempo transcurrido desde el momento del diagnostico de diabetes mellitus.	Menor 5 años 5 – 10 años > 10 años	Cuantitativa	Intervalo
Ubicación de dolor Neuropático	Región anatomo- Topográfica del cuerpo con presencia de neuropatía diabética dolorosa. O aquella zona que produzca más dolor según el paciente.	Miembros Superiores.  Miembros Inferiores.  Abdomen.  Tórax	Cualitativa	Nominal

### **3.7 Instrumento de investigación**

La validez del instrumento fue determinado por un juicio de expertos en el área, quienes aportaron su experiencia en la elaboración de la guía de análisis del cuestionario, también se revisó la validez del contenido para demostrar la correspondencia adecuada de los ítems, con los objetivos y la hipótesis de investigación.

### **3.8 Procesamiento estadístico.**

Los datos se recolectaran y tomaran conforme la información de la ficha del ANEXO II. Se procesaran en una computadora portátil ACER con procesador Intel Core 2 Duo. Además de procesar el texto se utilizará los programas electrónicos adecuados para la presentación final de tablas y gráficos estadísticos según corresponda.

Para el análisis de la información se calcularan indicadores estadísticos en términos de porcentaje para las variables cualitativas; promedio y desviación estándar, para las características cuantitativas, además de identificación de riesgos y significancia estadísticos para lo cual se estudiaran las posibles asociaciones estadísticas entre todas las variables y la presencia de neuropatía diabética dolorosa, aplicando la prueba estadística del chi-cuadrado, siendo estadísticamente significativa la asociación con un  $p < 0.05$ .

## CAPITULO IV

### RESULTADOS

“FRECUENCIA DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA DIAGNOSTICADA CON EL TEST DN4 EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE DIABETES DEL POLICLINICO METROPOLITANO ESSALUD-TACNA EN FEBRERO DEL 2010”

**TABLA N° 1**  
DISTRIBUCION DE PACIENTES CON Y SIN NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA

<b>NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA</b>	<b>MUESTRA</b>	
	<b>N°</b>	<b>%</b>
DN4 ≥4	50	27,17%
DN4 <4	134	72,83%
<b>TOTAL</b>	<b>184</b>	<b>100,0%</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos

La tabla N°1 muestra la frecuencia de la Neuropatía diabética dolorosa diagnosticada con el Test DN4 mayor e igual de 4 que representa el 27,17% para la muestra estudiada.

“FRECUENCIA DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA DIAGNOSTICADA CON EL TEST DN4 EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE DIABETES DEL POLICLINICO METROPOLITANO ESSALUD-TACNA EN FEBRERO DEL 2010”

**TABLA N° 2**

**DISTRIBUCION Y CORRELACION DE LOS PACIENTES CON Y SIN NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA SEGÚN SEXO**

SEXO	DN4 ≥ 4		DN4 < 4		CHI2	P
	Nº	%	Nº	%		
MASCULINO	22	44,0%	66	49,3%	0,403	0,526
FEMENINO	28	56,0%	68	50,7%		
TOTAL	50	100,0%	134	100,0%		

Fuente: Ficha de recolección de datos

La tabla N° 2 expresa la distribución de los pacientes según el sexo y el diagnóstico de neuropatía diabética dolorosa (DN4>ó igual a 4) comparado con el grupo con un cuestionario DN4 menor de 4, observamos que en el primer grupo existe un predominio del sexo femenino 56%(28/50) en relación al sexo masculino 44% (22/50). En el segundo grupo no hay predominio en cuanto al sexo para un DN4<4. No existiendo un correlación significativamente estadística entre estas variables (p=0,526).

**“FRECUENCIA DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA DIAGNOSTICADA CON EL TEST DN4 EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE DIABETES DEL POLICLINICO METROPOLITANO ESSALUD-TACNA EN FEBRERO DEL 2010”**

**TABLA N° 3**

**DISTRIBUCION Y CORRELACION DE LOS PACIENTES CON Y SIN NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA SEGÚN LA EDAD Y EL SEXO**

EDAD	SEXO	DN4 ≥ 4		DN4 < 4		CHI2	P
		Nº	%	Nº	%		
<50	Masculino	0	0,0%	8	53,3%	3,685	0,055
	Femenino	4	100,0%	7	46,7%		
	Total	4	100,0%	15	100,0%		
50 A 59	Masculino	6	54,5%	25	59,5%	0,089	0,765
	Femenino	5	45,5%	17	40,5%		
	Total	11	100,0%	42	100,0%		
60 A 69	Masculino	9	45,0%	16	34,8%	0,618	0,432
	Femenino	11	55,0%	30	65,2%		
	Total	20	100,0%	46	100,0%		
70 A MAS	Masculino	8	59,3%	16	59,3%	1,315	0,251
	Femenino	11	40,7%	11	40,7%		
	Total	19	100,0%	27	100,0%		
<b>TOTAL</b>		<b>50</b>	<b>100,0%</b>	<b>134</b>	<b>100,0%</b>		

DN4	Media	Desv. tıp.	Mínimo	Máximo	Rango
<4	61,58	9,653	42	85	43
≥4	64,61	9,616	40	81	41
Total	62,47	9,715	40	85	45

Fuente: Ficha de recolección de datos

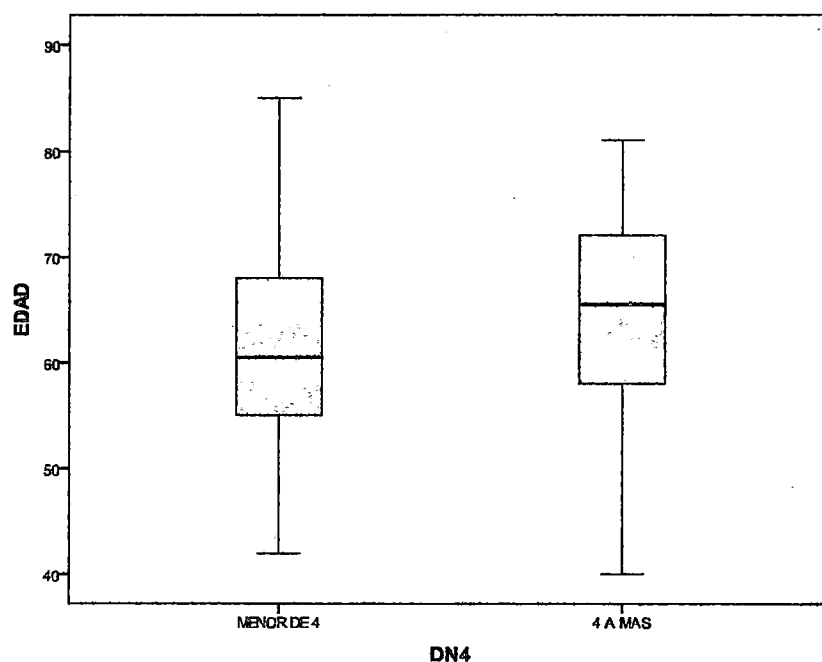
La tabla N° 3 expresa la distribución de los pacientes según la edad y sexo, el diagnostico de neuropatía diabética dolorosa (DN4 ≥ 4)

comparado con el grupo con un cuestionario DN4 menor de 4, observamos que de acuerdo a la variable edad en ambos grupos existe un predominio entre el intervalo de edad de 60 a 69 años 40% (20/50) y 36% (49/134), y predominio de sexo femenino. No existiendo correlación significativamente estadística en ninguno de los intervalos propuesto, con la edad( $p \geq 0,05$ ).

**“FRECUENCIA DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA DIAGNOSTICADA CON EL TEST DN4 EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE DIABETES DEL POLICLINICO METROPOLITANO ESSALUD-TACNA EN FEBRERO DEL 2010”**

**GRAFICO N° 1**

**EXPRESION GRÁFICA DEL PROMEDIO DE LAS EDADES DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON  $DN4 \geq 4$  y  $DN4 < 4$**



Fuente: Ficha de recolección de datos

En el gráfico por diagrama de cajas se observa el promedio de la edades tanto para el grupo con cuestionario  $DN4 < 4$  y  $DN4 \geq 4$  siendo 61.66 años y 64,79 años respectivamente, así como el rango de las edad de 42 a 85 años para el primer grupo y de 40 a 81 años.

**“FRECUENCIA DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA DIAGNOSTICADA CON EL TEST DN4 EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE DIABETES DEL POLICLINICO METROPOLITANO ESSALUD-TACNA EN FEBRERO DEL 2010”**

**TABLA N° 4**

**DISTRIBUCION Y CORRELACION DE LOS PACIENTES CON Y SIN NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA SEGÚN LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA**

Hb A1c	DN4 ≥ 4		DN4 < 4		CHI2	P
	N°	%	N°	%		
<7	19	38,0%	78	58,2%		
7 A MAS	23	46,0%	35	26,1%	7,389	0,025
NO SOLIC.	8	16,0%	21	15,7%		
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>100,0%</b>	<b>134</b>	<b>100,0%</b>		

DN4	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Rango
<4	7,002	1,7297	3,0	13,2	10,2
≥4	8,156	1,5615	4,7	12,5	7,8
Total	7,343	1,7581	3,0	13,2	10,2

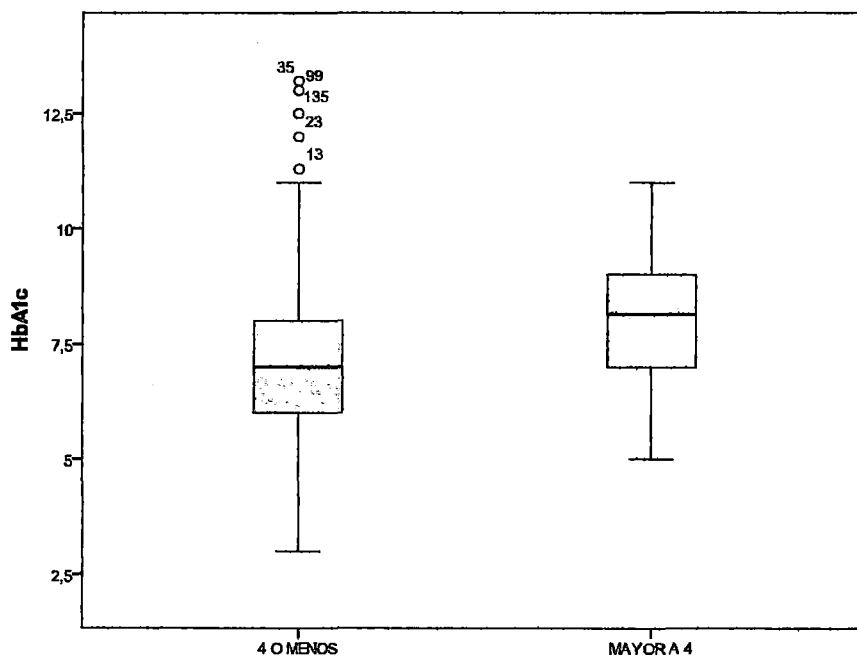
Fuente: Ficha de recolección de datos

La Tabla N° 4 muestra distribución de los pacientes con y sin dolor neuropatico con la hemoglobina glicosilada, entre lo rangos > ó = 7 (adecuado control metabólico) y < 7 (mal control metabólico), según los estándares – 2010 de la Asociación Americana de Diabetes (ADA). Con respecto al control mal metabólico en el primer grupo representa un 46% (23/50) con un relación estadísticamente significativa (p=0,025), con una media de hemoglobina glicosilada de 8, 156 % entre un rango de 4,7 y 12,5%

**“FRECUENCIA DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA DIAGNOSTICADA  
CON EL TEST DN4 EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE  
DIABETES DEL POLICLINICO METROPOLITANO ESSALUD-TACNA EN  
FEBRERO DEL 2010”**

**GRAFICO N° 2**

**EXPRESION GRÁFICA DEL PROMEDIO DE LA HEMOGLOBINA  
GLICOSILADA DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON DN4 ≥ 4 y DN4 < 4**



Fuente: Ficha de recolección de datos

En el gráfico N° 3, por diagrama de cajas se observa que el promedio de Hemoglobina Glicosilada para un DN4<4 fue 7,09 % con un rango entre 3 y 13%. Para el segundo grupo la media de hemoglobina glicosilada fue de 8,156% para un rango de 4,4 a 12,5%.

**“FRECUENCIA DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA DIAGNOSTICADA CON EL TEST DN4 EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE DIABETES DEL POLICLINICO METROPOLITANO ESSALUD-TACNA EN FEBRERO DEL 2010”**

**TABLA Nº 5**

**DISTRIBUCION Y CORRELACION DE LOS PACIENTES CON Y SIN NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA SEGÚN TIEMPO DE ENFERMEDAD**

TIEMPO DE ENFERMEDAD	DN4 ≥ 4		DN4 < 4		CHI2	P
	Nº	%	Nº	%		
<5 AÑOS	5	10,0%	54	40,3%	31,107	0,000
5 A 9	8	16,0%	41	30,6%		
10 A MAS	37	74,0%	39	29,1%		
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>100,0%</b>	<b>134</b>	<b>100,0%</b>		

Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
8,53	7,031	1	30

Fuente: Ficha de recolección de datos

En la tabla Nº 5 expresa la distribución de los pacientes según el tiempo de enfermedad DN4 ≥ 4 Y DN4 < 4, observamos que la mayor frecuencia de dolor neuropática se establece con un tiempo mayor de 10 años desde el diagnóstico de la diabetes mellitus 2 apreciándose una diferencia significativamente estadística (p< 0,000). Además a se aprecia la media de toda la muestra, con 8,53 años de Diabetes mellitus 2 +/- 7,031

**“FRECUENCIA DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA DIAGNOSTICADA  
CON EL TEST DN4 EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE  
DIABETES DEL POLICLINICO METROPOLITANO ESSALUD-TACNA EN  
FEBRERO DEL 2010”**

**TABLA N° 6**

**DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES CON NEUROPATIA DIABETICA  
DOLOROSA SEGÚN TRATAMIENTO ANALGÉSICO**

<b>TRATAMIENTO</b>	<b>DN4 ≥ 4</b>	
	<b>N°</b>	<b>%</b>
ANTICONVULSIVANTES	15	30,0%
AINES	4	8,0%
Ninguno	31	62,0%
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>100,0%</b>

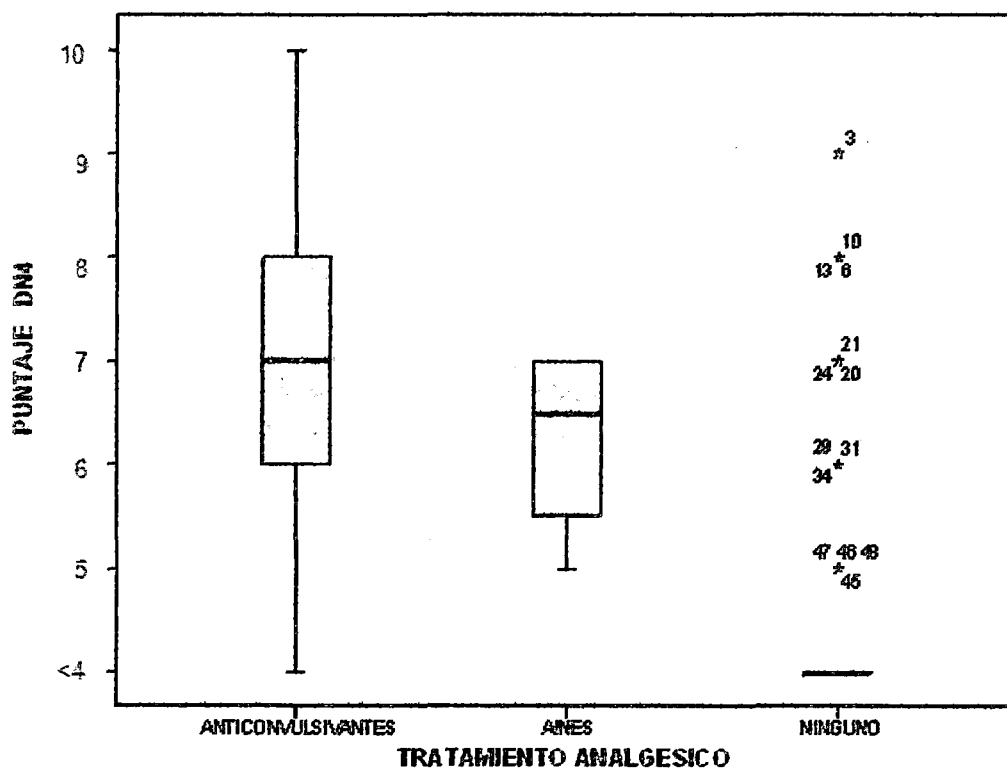
Fuente: Ficha de recolección de datos

En la tabla N° 6 se muestra la distribución de los pacientes con neuropatía diabética dolorosa y, observamos que el 30% (15/50) del primer grupo es tratado con anticonvulsivantes (Gabapentina) y un 4 % (8/50), existiendo un 62%(31/50) sin ningún uso de medicación.

**“FRECUENCIA DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA DIAGNOSTICADA CON EL TEST DN4 EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE DIABETES DEL POLICLINICO METROPOLITANO ESSALUD-TACNA EN FEBRERO DEL 2010”**

**GRAFICO N° 3**

**EXPRESION GRÁFICA DEL PROMEDIO DEL PUNTAJE VS TRATAMIENTO ANALGÉSICO DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON DN4 ≥ 4**



Fuente: Ficha de recolección de datos

En el gráfico N° 4, por diagrama de cajas se observa el recorrido del rango del puntaje del cuestionario DN4 en el cual el tratamiento anticonvulsivo (Gabapentina) presentó los extremos de 4 a 9 con una media de 6,8 puntos.

**“FRECUENCIA DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA DIAGNOSTICADA  
CON EL TEST DN4 EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE  
DIABETES DEL POLICLINICO METROPOLITANO ESSALUD-TACNA EN  
FEBRERO DEL 2010”**

**TABLA N° 7**

**DISTRIBUCION Y CORRELACION DE LOS PACIENTES CON Y SIN  
NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA SEGÚN UBICACIÓN ANATOMO-  
TOPOGRAFICA DEL DOLOR**

UBICACIÓN DEL DOLOR	DN4 ≥ 4		DNA4 < 4		CHI2	P
	Nº	%	Nº	%		
M. SUPERIORES	7	14,0%	2	1,49%	132,258	0,000
M. INFERIORES	42	84,0%	19	14,17%		
TORAX	1	2,0%	1	0,7%		
ABDOMEN	0	0,0%	0	0,0%		
NINGUNO	0	0,0%	113	84,3%		
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>100,0%</b>	<b>134</b>	<b>100,0%</b>		

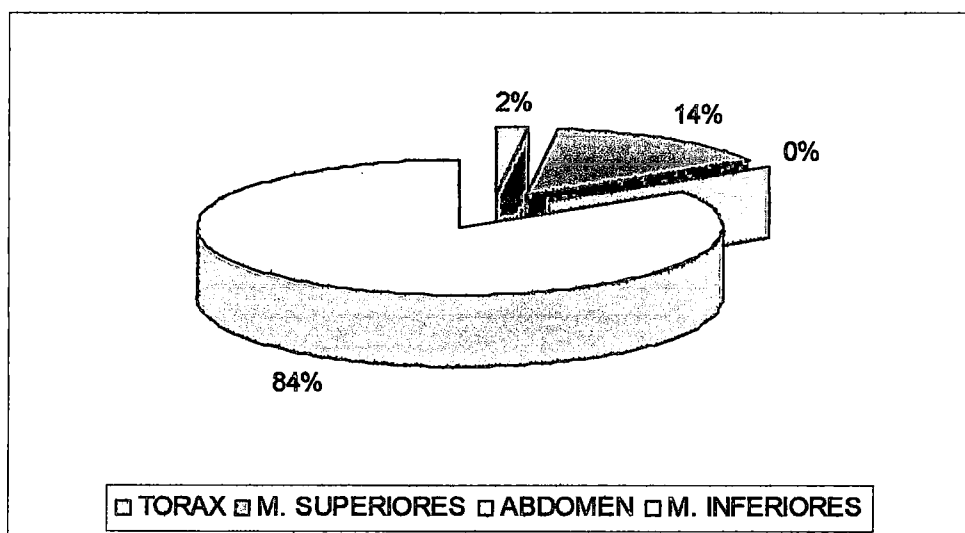
Fuente: Ficha de recolección de datos

En la Tabla 7 apreciamos que la mayor frecuencia de dolor neuropático se ubica en los miembros inferiores 84% (42/50), seguido de los miembros superiores asociación significativamente estadística. (p=0,000).

**"FRECUENCIA DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA DIAGNOSTICADA CON EL TEST DN4 EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE DIABETES DEL POLICLINICO METROPOLITANO ESSALUD-TACNA EN FEBRERO DEL 2010"**

**GRAFICO N° 4**

**EXPRESION GRÁFICA DE LA FRECUENCIA DE UBICACIÓN DEL DOLOR DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON DN4 ≥ 4**



Fuente: Ficha de recolección de datos

EL gráfico N°5 expresa la mayor frecuencia de dolor neuropático en los miembros inferiores con un 84% seguido de los miembros superiores 14%, un 2% en tórax y ningún caso en abdomen.

**“FRECUENCIA DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA DIAGNOSTICADA  
CON EL TEST DN4 EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE  
DIABETES DEL POLICLINICO METROPOLITANO ESSALUD-TACNA EN  
FEBRERO DEL 2010”**

**TABLA N°8**

**RIESGO DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA SEGÚN EL SEXO DE LOS  
PACIENTES**

SEXO	DN4 ≥ 4		DN4 < 4		O.R.	I.C. 95%		p
	Nº	%	Nº	%				
masculino	23	42,6%	65	50,0%	0,74	0,39	1,41	>0,05
femenino	31	57,4%	57	43,8%	1,73	0,91	3,28	>0,05
TOTAL	54		130					

Fuente: Ficha de recolección de datos

**"FRECUENCIA DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA DIAGNOSTICADA  
CON EL TEST DN4 EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE  
DIABETES DEL POLICLINICO METROPOLITANO ESSALUD-TACNA EN  
FEBRERO DEL 2010"**

**TABLA N°9**

**RIESGO DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA SEGÚN EL TIEMPO DE  
ENFERMEDAD DE LOS PACIENTES**

<b>TIEMPO DE ENFERMEDAD</b>	<b>DN4 ≥ 4</b>		<b>DN4 &lt; 4</b>		<b>OR</b>	<b>IC</b>	<b>P</b>	
	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>				
<b>&lt;5 AÑOS</b>	5	10,0%	54	40,3%	0,16	0,06	0,44	<0,000
<b>5 A 9</b>	8	16,0%	41	30,6%	0,43	0,19	1,00	<0,05
<b>10 A MAS</b>	37	74,0%	39	29,1%	6,93	3,33	14,44	<0,000
<b>TOTAL</b>	50	100,0%	134	100,0%				

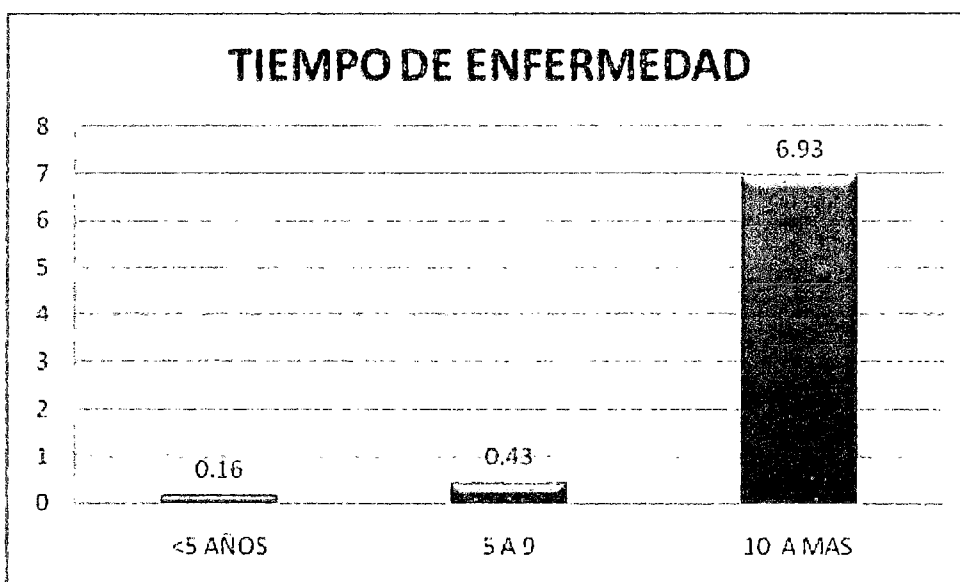
Fuente: Ficha de recolección de datos

En la tabla 8 expresamos la asociación entre Neuropatía diabética dolorosa y el tiempo de enfermedad de la diabetes mellitus desde el momento de su Diagnostico. Apreciando un Odds Ratio (Oportunidad Relativa) de 6,93 para un IC 95% entre 3,33-14,44. Entre el tiempo de enfermedad de diabetes mellitus 2 mayor e igual a 10 años y el desarrollo de Polineuropatía dolorosa.

**"FRECUENCIA DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA DIAGNOSTICADA CON EL TEST DN4 EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE DIABETES DEL POLICLINICO METROPOLITANO ESSALUD-TACNA EN FEBRERO DEL 2010"**

**GRAFICO N° 6**

**EXPRESION GRÁFICA DEL RIESGO DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA SEGÚN EL TIEMPO DE ENFERMEDAD DE LOS PACIENTES**



Fuente: Ficha de recolección de datos

En el Gráfico N°6 se aprecia un Odds Ratio (Oportunidad Relativa) de 6,93 para un IC 95% entre 3,33-14,44. Entre el tiempo de enfermedad de diabetes mellitus 2 mayor e igual a 10 años desde su diagnostico y el desarrollo de Polineuropatía dolorosa.

**“FRECUENCIA DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA DIAGNOSTICADA  
CON EL TEST DN4 EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE  
DIABETES DEL POLICLINICO METROPOLITANO ESSALUD-TACNA EN  
FEBRERO DEL 2010”**

**TABLA N° 10**

**RIESGO DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA SEGÚN LOS NIVELES DE LA  
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA DE LOS PACIENTES**

Hb A1c	DN4 ≥ 4		DNA4 < 4		OR	IC	P
	Nº	%	Nº	%			
<7	19	38,0%	78	58,2%	0,44	0,23 0,86	<0,05
7 A MAS	23	46,0%	35	26,1%	2,41	1,22 4,74	<0,01
NO SOLIC.	8	16,0%	21	15,7%	1,02	0,42 2,49	>0,05
TOTAL	50	100,0%	134	100,0%			

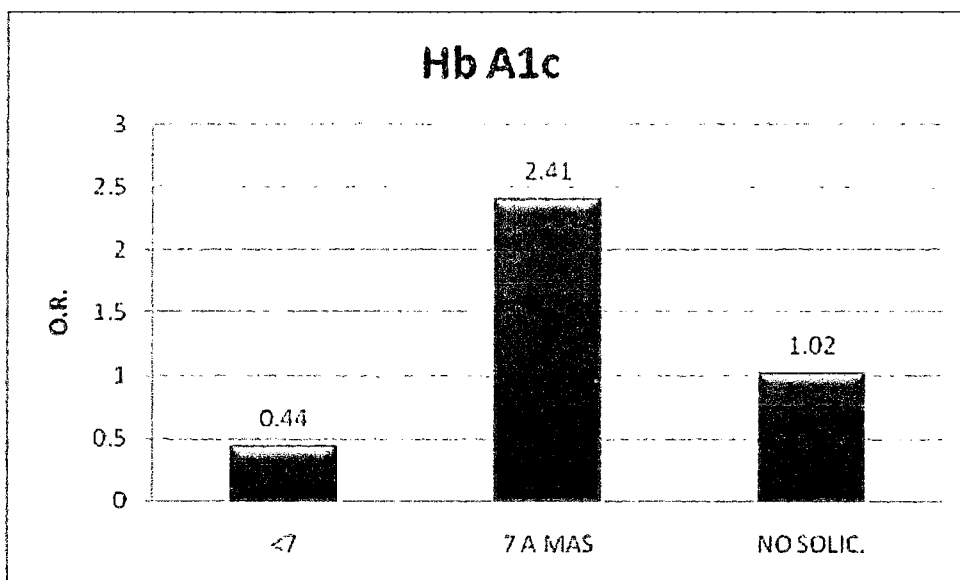
Fuente: Ficha de recolección de datos

En la tabla 9 expresamos la asociación entre Neuropatía diabética dolorosa y la Hemoglobina Glicosilada. Observando un Odds Ratio de 2,41 para una IC 95% entre 1,22 – 4,74. Para una Hemoglobina Glicosilada mayor e igual de 7 (mal control metabólico). Y el desarrollo de dolor neuropático.

**"FRECUENCIA DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA DIAGNOSTICADA  
CON EL TEST DN4 EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE  
DIABETES DEL POLICLINICO METROPOLITANO ESSALUD-TACNA EN  
FEBRERO DEL 2010"**

**GRAFICO Nº 7**

**EXPRESION GRAFICA DEL RIESGO DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA  
SEGÚN LOS NIVELES DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA DE LOS PACIENTES**



**Fuente: Ficha de recolección de datos**

**El gráfico 7 nos presenta el Odds Ratio de 2,41 con un IC 95%  
entre 1,22 – 4,74. Para una Hemoglobina Glicosilada mayor e igual de 7  
(mal control metabólico). Y el desarrollo de dolor neuropático**

**“FRECUENCIA DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA DIAGNOSTICADA  
CON EL TEST DN4 EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE  
DIABETES DEL POLICLINICO METROPOLITANO ESSALUD-TACNA EN  
FEBRERO DEL 2010”**

**TABLA N° 11**

**RIESGO DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA SEGÚN LA UBICACIÓN DEL  
DOLOR DE LOS PACIENTES**

UBICACIÓN DEL DOLOR	DN4 ≥ 4		DNA4 < 4		OR	IC	P	
	Nº	%	Nº	%				
M. SUPERIORES	7	14,0%	2	1,5%	10,74	2,15	53,68	<0,000
M. INFERIORES	40	80,0%	15	11,2%	31,73	13,21	76,25	<0,000
TORAX	1	2,0%	1	0,7%	2,71	0,17	44,24	>0,05
ABDOMEN	1	2,0%	113	84,3%	0,00	0,00	0,03	<0,000
NINGUNO	1	2,0%	4	3,0%	0,66	0,07	6,08	>0,05
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>100,0%</b>	<b>134</b>	<b>100,0%</b>				

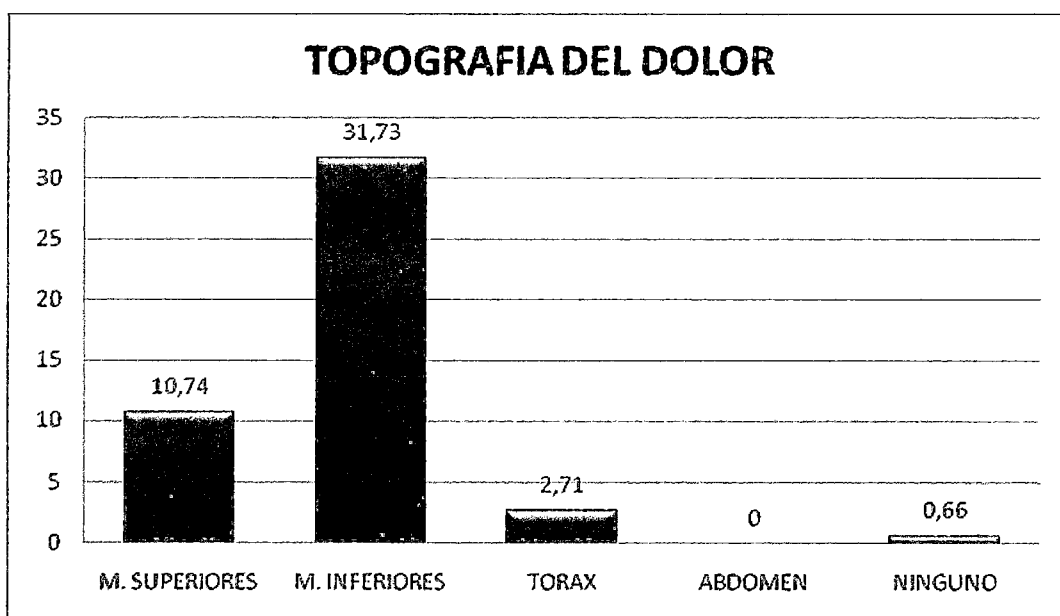
Fuente: Ficha de recolección de datos

En la tabla 10 expresamos la asociación entre La ubicación del dolor Y diagnostico de Neuropatía diabética dolorosa. Observando un Odds Ratio de 31,73 para una IC 95% entre 13,21 – 76,25. Para la ubicación del dolor en los miembros inferiores y el diagnostico de neuropatía diabética dolorosa.

**“FRECUENCIA DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA DIAGNOSTICADA CON EL TEST DN4 EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL PROGRAMA DE DIABETES DEL POLICLINICO METROPOLITANO ESSALUD-TACNA EN FEBRERO DEL 2010”**

**GRAFICO N° 8**

**EXPRESION GRAFICA DEL RIESGO DE NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA SEGÚN LOS NIVELES DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA DE LOS PACIENTES**



Fuente: Ficha de recolección de datos

El gráfico N°8 se observa un Odds Ratio de 31,73 con IC 95% entre 13,21 – 76,25. Para la ubicación del dolor en los miembros inferiores y el diagnóstico de neuropatía diabética dolorosa.

## **CAPÍTULO V**

### **DISCUSIÓN**

La federación internacional de diabetes (FID), reporta que existen 285 millones de personas que viven con diabetes en el 2010 que representa una 6.6% de la población mundial y que esta cifra aumentará a 439 millones en el 2030 correspondiente a un 7,8% de la población en el mundo. De igual manera la FID muestra que en Latinoamérica existe al 2010 alrededor de 18 millones de personas con diabetes mellitus que equivale a un 6,3% de la población latinoamericana y esta cifra aumentará a 29,6 millones (7,8%) en el 2030, mucho más de lo esperado que por el simple incremento poblacional.

El conocimiento de la situación actual en el Perú, con relación a las enfermedades crónicas no transmisibles, ha sido gracias a un estudio realizado por el Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN). El mencionado estudio ha comunicado la siguiente información: la prevalencia de diabetes mellitus a nivel nacional en la población mayor de 20 años es 2,8% con una ligera tendencia no significativa al sexo masculino ( $p=0,364$ ). De igual manera la sociedad peruana de Cardiología a través del estudio TORNASOL sobre una muestra de 14 826 personas en todo el país (incluyó la región Tacna), comunica que la prevalencia de diabetes en el Perú es 3,3% (3,4% en varones y 3,2% en mujeres), dato que fue obtenido por referencia de los encuestados; Probablemente sería el doble, 7% aproximadamente, si se buscaran cifras por exámenes

bioquímicos. En general se encuentran tendencias más altas en las poblaciones de la costa y la selva, en tanto las poblaciones serranas tienen menores valores, sin embargo ciudades como Abancay y Ayacucho se parecen a las ciudades costeñas de Lima y Piura respectivamente. El Callao (6.3%) y Chiclayo (5.4%) son las ciudades con más prevalencia de diabetes en el país, en tanto Huaraz (1.0%) y Huancavelica (1.6%) son las que tienen menor prevalencia. Se documenta también que el instituto nacional de Salud (INS), a través del Centro de Información y documentación científica reporta que en el departamento de Tacna se encuentra una prevalencia de Diabetes Mellitus de 3.37%. En el distrito de Tacna fue de 3.38% en el distrito de G. Albarracín fue de 0%; en el distrito de Ciudad Nueva fue de 8.62%. En el pueblo de Tarata la prevalencia fue de 5.56% y en el pueblo de Candarave la prevalencia fue de 6.25%.

En el Programa de diabetes del Policlínico Metropolitano Essalud-Tacna, conformado por pacientes Diabéticos y Diabéticos e Hipertensos, en los cuales se aprecia que el grupo de pacientes Diabéticos forman un conjunto de 373 pacientes, donde según el sexo el 47% son varones y 53% son mujeres, el grupo de pacientes Diabéticos e Hipertensos aún no es determinado, lo que limita hallar el número total de la población que acude al mencionado programa.

La información citada proporciona una visión de magnitud actual de la diabetes mellitus en nuestra localidad, pero en nuestro medio existen pocas estadísticas concluyentes respecto a sus complicaciones microvasculares dentro de estas la polineuropatía diabética. En este sentido, se realizó el presente estudio focalizado en Polineuropatía

Diabética Dolorosa con el fin que sirva de precedente para futuras investigaciones en nuestra localidad.

De acuerdo a los objetivos previamente establecidos, se discutirá lo que a nuestro criterio han sido los aspectos más importantes encontrados en el estudio.

Para este trabajo se ha elegido el cuestionario DN4 (dolor neuropático 4 preguntas) como diagnóstico de Polineuropatía Diabética Dolorosa debido a su bajo costo y fácil interpretación que se acomoda para el screening del dolor neuropático en el paciente diabético ante del descarte de neuropatías no diabéticas.

De acuerdo a los resultados obtenidos, la tabla N°1 y N°2 podemos afirmar que existe una frecuencia de Polineuropatía Diabética Dolorosa del 27,2% que estima a 50 pacientes de la muestra y a 96 pacientes de la población. Analizando según el sexo se encontró una frecuencia del 44% para el sexo masculino y 56% para el sexo femenino para aquellos pacientes con Polineuropatía Diabética Dolorosa, no existiendo relación estadísticamente significativa ( $p=0,526$ ). Contrastando resultados con diversos estudios que utilizaron el cuestionario DN4 (dolor neuropático 4 preguntas). Manrique y Cols estudiaron a 258 pacientes en forma ambulatoria en el Hospital Arbizpo Loayza y encontró una frecuencia de 31% de Neuropatía Diabética Dolorosa diagnosticado con cuestionario DN4 (cuestionario Dolor Neuropático 4 preguntas), obteniendo un 49% para los varones y 51% para la mujeres, no encontrando relación estadística en cuanto a esta variable.

Halawa y colaboradores estudiaron a 1039 pacientes en 100 clínicas de atención ambulatoria de Arabia Saudí y, encontró una prevalencia del 65,3% (678/1039), con respecto al sexo obtuvo un 39% para el sexo masculino y 61% para el femenino encontrando en esta última variable significancia estadística ( $p < 0,05$ ) para el desarrollo de neuropatía diabética dolorosa. De igual manera Van Acker y colaboradores estudiaron en Bélgica a 1 111 (767 diabetes mellitus tipo 2 y 344 pacientes con diabetes mellitus tipo 1) que fueron evaluados en clínicas de atención ambulatoria. La prevalencia de Polineuropatía diabética dolorosa diagnosticado con cuestionario DN4 (cuestionario Dolor Neuropático 4 preguntas) fue de un 14% (155/1111), mayor en los diabéticos tipo 2 (17,9%) versus un (5,8%) en los diabéticos tipo 1. No se describe la variable sexo.

La asociación Americana de diabetes (ADA), estima un promedio en la prevalencia para síntomas dolorosos en el paciente diabético en 27%, basado en el estudio de Harris y cols, pero asu vez menciona que otros estudios refieren una prevalencia del 3 a más del 20%. Esta variación probablemente es en función de los diferentes criterios usados para neuropatía dolorosa y las características del paciente en estudio. Debido a que se ha demostrado que el dolor neuropático puede remitir, y su prevalencia podría ser menor que su incidencia acumulada en todo el curso de la diabetes. Desafortunadamente no hay datos disponibles de incidencia acumulada. Hecho con el que estamos de acuerdo no solo por la noción establecida, además debido al auge en el diagnóstico de Síndrome metabólico y Pre-diabetes la captación de pacientes es cada vez más precoz lo que facilitaría un adecuado control metabólico de la enfermedad desde sus etapas iniciales lo cual repercutiría en la

prevalencia de las complicaciones macro y microvasculares de la diabetes mellitus.

Se describe en la literatura estudios aislados sobre el sexo femenino como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de neuropatía diabética dolorosa

En la tabla N°3, analizando la distribución y correlación de las variables edad y sexo con neuropatía diabética dolorosa, encontramos que a una edad menor de 50 años hay una presencia de 4 casos que son a la vez de sexo femenino, asociación que no alcanza significancia estadística. ( $p=0,055$ ). Se resalta que la mayor frecuencia de casos se ubica entre los 60 y 69 años con una frecuencia de 9 casos para el sexo masculino y 11 para el sexo femenino, sin relación significativa ( $p=0,432$ ). Mismo evento que ocurre para aquellos pacientes mayores de 70 años.

El promedio de edad de la muestra de estudio es de 62,47 años  $\pm$  9,715 años, con un rango de 41 a 81 años. Y la media para el grupo de casos es de 64,62 años  $\pm$  9,616 años con un rango de 45 a 85 años. Según lo publicado por Manrique y Cols, hallan un promedio de edad en la muestra en estudio de 59 años  $\pm$  12,7 años, con una asociación estadísticamente significativa ( $p= 0,02$ ) entre edad mayor de 40 años y dolor neuropático. Con respecto al grupo diagnosticado de neuropatía dolorosa en su distribución de edad, el 2,5% (2/80) corresponde a menos de 40 años y 97,5% (78/80) tienen 40 o más años de edad. El grupo paralelo sin compromiso neuropático se calculó que un 11,23% (20/178) son menores de 40 años y 88,76% (158/178) son mayores de 40 años.

Halawa y colaboradores hallaron en su grupo muestral una media de 68,6 años con un rango entre 47 y 82 años y en el grupo portador de dolor neuropático se aprecia una mayor frecuencia del 75% (508/678) para aquellos mayores de 60 años, lo cual muestra una asociación significativamente estadística ( $p= 0,002$ ) en este de estudio. Van Acker y colaboradores nos muestra una relación con estadística significativa ( $p=0,001$ ) entre dolor neuropático y edad, con una media poblacional de 65,8 años y en el grupo con compromiso neuropático un edad promedio de 62,4 años la mayor frecuencia 69,7% (108/155) se aprecio en aquellos mayores de 65 años.

En el hecho de interpretar la mayor frecuencia de neuropatía diabética entre lo 60 y 69 años de edad y siendo la media de edad 64,61 años y al ser la diabetes un enfermedad de múltiple comorbilidad metabólica, mencionamos que en el presente estudio no se ha considerado los factores de riesgo cardiovascular modificables (nivel de triglicéridos, índice de masa corporal, hábito de fumar e Hipertensión arterial), a luces de demostrarse en el estudio the European Diabetes Complications Prospective Study (EURODIAB), la relación existente entre estos factores y el desarrollo de neuropatía periférica, debido a que aumentaría el rango de datos laboratoriales no disponible en todos los pacientes del estudio además del manejo farmacológico temprano no protocolizado lo que no permitirían una adecuada evaluación por lo que dejamos a discusión estas variables para estudios posteriores.

En la tabla N° 04, se aprecia los valores de hemoglobina glicosilada agrupados en valores menores 7 (buen control metabólico) y mayores e iguales de 7% (mal control metabólico), punto de corte

establecido por la Academia de Diabetes Americana (ADA) según los estándares 2010. En nuestro grupo con dolor neuropático se encontró una mayor frecuencia en aquellos con hemoglobina glicosilada (HbA1c) mayor de e igual de 7 con un 46% (23/50) y un valor promedio de (HbA1c) en 8,156% asociación estadísticamente significativa ( $p=0,025$ ). En el estudio de Manrique y cols, menciona que no se encuentra asociación estadística entre estas variables. Tanto Halawa y cols junto Van Acker y cols, no tomaron en cuenta la mediación ni la relación de neuropatía diabética dolorosa con los niveles de HbA1c.

Muchas de la complicaciones crónicas de la diabetes son extrapoladas de la Diabetes mellitus tipo 1 y según valida el ADA el manejo en el control glicémico es fundamental. EL DCCT, es un estudio controlado randomizado en 1 441 pacientes y de 6,5 años de duración, que comparó terapia intensiva con insulina (Objetivo, hemoglobina glicosilada < 6%) versus control glicémico estándar, y mostró definitivamente que la mejora del control glicémico esta asociada con una disminución significativa de la complicaciones microvasculares (retinopatía y nefropatía) así como de complicaciones neurológicas (mejora en la velocidad de conducción nerviosa). De igual manera el UKPDS 35, realizado en 4 585 pacientes entra blancos, indio asiáticos y afro-caribeños con Diabetes mellitus tipo 2, divididos entre terapia intensiva (insulina, metformina y sulfonilurea) (Hemoglobina Glicosilada < 6%) y terapia convencional (dieta y ejercicio). Luego de un seguimiento de 10 años apreciaron que por cada reducción del 1% en la hemoglobina Glicosilada fue asociadaa con una disminución del 37% para las complicaciones microvasculares de la diabetes con un rango de 33% a 41%,  $p < 0,0001$  versus el grupo control. Ambos estudios representan las

directrices en el manejo del paciente diabético, siendo la hemoglobina glicosilada el parámetro eje del control metabólico.

En la Tabla N°5 de nuestro estudio observamos la relación de la neuropatía diabética dolorosa con el tiempo de evolución de la enfermedad. Realizándose prueba estadística chi cuadrado resultando un valor  $p < 0,000$ . Resaltándose que la mayor frecuencia de Neuropatía dolorosa es para aquellos pacientes con tiempo mayor a 10 años de enfermedad con un 74% (37/50). Comparando resultado con los hallados de Manrique y cols se aprecia que encuentra un asociación estadística ( $p = 0,000$ ) siendo más frecuente en aquellos pacientes con más de 5 años de enfermedad.

Halawa y cols, encuentran una asociación estadística entre tiempo de enfermedad y dolor neuropático ( $p < 0,000$ ) siendo esta patología más frecuente en aquellos paciente con más de 15 años de enfermedad diabética. De igual manera Acker y cols, refieren la misma asociación estadística ( $p < 0,000$ ) entre tiempo de enfermedad y neuropatía diabética, siendo más frecuente para aquellos pacientes con un tiempo de enfermedad mayor de 10 años.

Como habitualmente a mayor edad, mayor tiempo de evolución de la enfermedad siendo este última el factor de riesgo más importante para el desarrollo de neuropatía diabética y debido al mayor envejecimiento de la población (tercera edad) e incremento de la mayor esperanza de vida de la población en general (esperanza de vida en Tacna desde 1995 al 2015 entre un rango de 72,8 a 75,9 años), Basados en que la media de la muestra de estudio 62,47 años y con media de

enfermedad de 8,53 años, la diferencia de ambas explicaría que el inicio de la diabetes mellitus 2 y posiblemente la polineuropatía diabética (relación existente entre ambas desde su diagnóstico según la técnica utilizada), surgiría a los 53,94 años en esta muestra de estudio. Extrapolando datos, siendo la esperanza de vida al nacer actual (2010) en Tacna de 75 años lo que expone a la persona a +/- 21, 06 años de hiperglicemia crónica.

En la tabla 6 se aprecia la relación del tratamiento otorgado a los pacientes con neuropatía diabética dolorosa, se descubre una frecuencia del 62% (31/50) que no usan ningún tipo de tratamiento. Un 8% (4/50) usa Aines tratamiento no indicado en esta patología. Contrastando con los resultados de Manrique y Cols, obtienen como resultados que el 76% de los pacientes no tomaba ningún tratamiento contra el dolor neuropático. El 10% utilizó opioides (tramado); el 9%, AINE y el 5%, anticonvulsivates.

Puntualizamos a este nivel que el manejo de la neuropatía diabética según el esquema propuesto por ADA es, estabilización del control glicémico, drogas tricíclicas, anticonvulsivantes, opioides y con considerar dolor referido.

En la tabla N°7 se aprecia la frecuencia de la ubicación del dolor neuropático, siendo más frecuente en los miembros inferiores con un 84% (42/50) seguido de un 14% (7/50) con una correlación Chi-cuadrado significativamente estadístico ( $p=0,000$ ). Contrastando resultados, Manrique y Cols, encontraron una frecuencia del 94% (75/80) de dolor neuropático en los miembros inferiores, seguido por un 5% (4/80) de dolor

ubicado en los miembros superiores y 1,2% (1/80) de dolor neuropático en región lumbar.

Halawa y cols, en su estudio de 1039 pacientes aprecia una mayor frecuencia de neuropatía dolorosa ubicada en los miembros inferiores con un 84,07% (570/678) del grupo, de estos un 65% para diabetes tipo 2 y 35% para diabéticos tipo 1. Seguido de un 10 % de neuropatía dolorosa ubicado en miembros superiores donde el 80% fue los para diabéticos tipo 2 y 20 % para diabéticos tipo 1. Van Acker y cols, menciona que la frecuencia en cuanto la ubicación del dolor neuropática fue del 87% (135/156) siendo más frecuente en los diabético tipo 2 con 74% y 26% para diabéticos tipo 1. Seguido en frecuencia el dolor neuropático ubicado en miembros superiores constituye un 12,1% (19/156) y de estos un 70% para diabéticos tipos 2 y 30% para diabéticos tipo 1.

Dentro de la evolución natural de la neuropatía diabética dolorosa, se describe que la forma de presentación más común es el entumecimiento y la parestesia empiezan en los pies y gradualmente e insidiosamente asciende e involucra el pie y las pantorrillas. El déficit sensorial usualmente es simétrico en el territorio distal. Esto debido al mayor compromiso de las fibras mielinizadas tipo A-  $\delta$  (pequeña) y fibras desmielinizadas tipo C, el pie y los miembros inferiores están involucrados antes que las manos, produciendo los típicos modelos de déficit sensorial en “media y guante” y aparición de síntomas positivos. Mismas características que apreciamos en nuestro estudio.

En la tabla 8 analizamos el riesgo de neuropatía diabética dolorosa según el sexo de los pacientes lo cual proporciona un Odds ratio de 1,73

e Intervalo de confianza al 95% (0,91-3,28) la cual no alcanza significancia estadística ( $p>0,05$ ). De igual modo ocurre con el sexo masculino. Lo que expresa el sexo femenino guarda cierta frecuencia en relación a los casos pero no es estadísticamente determinante en el diagnóstico, en nuestra muestra de estudio.

En la tabla 9 analizamos el riesgo de neuropatía diabética dolorosa según riesgo el tiempo de enfermedad de la diabetes mellitus desde el momento de su Diagnóstico. Apreciando un Odds Ratio (Oportunidad Relativa) de 6,93 para un IC 95% entre 3,33-14,44. Entre el tiempo de enfermedad de diabetes mellitus 2 mayor e igual a 10 años y el desarrollo de Polineuropatía dolorosa en nuestra muestra de estudio. Lo cual expresa la posibilidad de padecer dolor neuropático en el tiempo y ratifica a esta variable como un factor de riesgo no modificable.

En la tabla 10 expresamos la asociación entre Neuropatía diabética dolorosa y la Hemoglobina mayor e igual de 7 punto de corte propuesto por la Asociación de Diabetes de America (ADA) para establecer el control metabólico. Y el desarrollo de dolor neuropático. Observando un Odds Ratio de 2,41 para una IC 95% entre 1,22 – 4,74. Hecho que constituye un hallazgo no solo por NO relacionarse con nuestros antecedentes. La concentración de HbA1c es un índice bien establecido que nos refleja el grado de control metabólico en los 90 días previos, un valor aislado es insuficiente para conocer el control glucémico de los meses o años previos, lo cual explicaría esta discrepancia con nuestros antecedentes. Y dejamos a posterior un estudio que abarque el seguimiento a largo plazo de la HbA1C.

En la tabla 11 expresamos la asociación entre la ubicación del dolor Y diagnóstico de Neuropatía diabética dolorosa. Observando un Odds Ratio de 31,73 para una IC 95% entre 13,21 – 76,25. Para la ubicación del dolor en los miembros inferiores y el diagnóstico de neuropatía diabética dolorosa, proponiéndose hacer indispensable indagar sobre la presencia de dolor en los miembros inferiores y el diagnóstico de dolor neuropático en esta población.

Se observa que los principales problemas en nuestro estudio son el tiempo de enfermedad, la presencia de dolor en los miembros inferiores y el mal control metabólico. En cuanto a la sospecha de la presencia de la polineuropatía diabética dolorosa al momento del examen clínico.

Los resultados de nuestro estudio, no se pueden extrapolar a toda la población de la región Tacna, debido a que no se trabajó con una muestra representativa, sin embargo de manera importante contribuye al conocimiento de las principales características de los pacientes atendidos en el Programa de Diabetes del Policlínico Metropolitano Essalud-Tacna. Institución que no presentaba información disponible de este subgrupo de pacientes con dolor neuropático, que servirá como insumo para orientar decisiones adecuadas y en consecuencia contribuir a una mejor calidad de atención.

## **CONCLUSIONES**

### **PRIMERA**

La frecuencia de neuropatía diabética dolorosa diagnosticada con el Test DN4 en los pacientes atendidos en el programa de diabetes del Policlínico Metropolitano Essalud – Tacna en Febrero del 2010 es del 27,17%.

### **SEGUNDA**

Sólo existe una correlación significativa ( $p < 0,05$ ) entre la frecuencia el diagnóstico de neuropatía diabética dolorosa, con el tiempo de enfermedad  $\geq 10$  años de diabetes mellitus 2 y el mal control metabólico ( $HbA1c \geq 7$ ). Más no así con la edad ni el sexo.

### **TERCERA**

La ubicación del dolor neuropático en orden de frecuencia fue en los miembros inferiores (84%), miembros superiores (14%) torax (1%) y abdomen con 0%.

### **CUARTA**

La medicación más frecuentemente utilizada en los pacientes con dolor neuropático DN4 ( $\geq 4$ ), fueron los anticolvulsivantes

(Gabapentina) (30%) y los ANEs (8%). Siendo la diferencia porcentual de pacientes los que no reciben ningún medicamento.

#### **QUINTA**

Se estable un riesgo significativo ( $p < 0,05$ ) de neuropatía diabética dolorosa en los pacientes con un Tiempo de enfermedad mayor de 10 años de diabetes mellitus tipo 2, HbA1c  $\geq 7\%$  y dolor en miembros inferiores, con una probabilidad 6,93, 2,41, y 31,73 respectivamente mas no con el sexo.

## **RECOMENDACIONES**

- 1. Protocolizar el abordaje clínico del paciente con diabetes mellitus 2, donde se incorpore a la hemoglobina glicosilada como control de la enfermedad además de un serio examen clínico de los miembros inferiores.**
- 2. Incorporar el cuestionario DN4 (cuestionario Dolor Neuropático 4 preguntas), como método de tamizaje de rutina, a fin de un diagnóstico más temprano del compromiso neuropático en el paciente con diabetes mellitus 2, además de ser un medio preventivo de complicaciones de la misma a largo plazo. (Neuropatía Autonómica, pie diabético)**
- 3. Realizar un seguimiento del grupo de pacientes estudiados para establecer en qué porcentaje de ellos remitirá el dolor neuropático a pesar de la terapéutica establecida o por establecer e incluir en la anamnesis la calidad de vida de los mismos**
- 4. Desarrollar estudios donde se incluya pruebas neurofisiológicas, para determinar qué porcentaje de pacientes con las características clínicas de neuropatía diabética dolorosa presenta objetivamente compromiso neuronal.**

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Aaron I et al. Dermal Neurovascular dysfunction in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1468–75.
2. Alis J. Prevalencia de neuropatía periférica en diabetes mellitus. *Acta médica grupo Angeles* 2006 : enero- marzo Vol.4, N°1.
3. American diabetes association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes care* 2010: 33: s11-s61.
4. Andrew J. Diabetic neuropathies a statement by the american diabetes association. *Diabetes care* 2005;28: 956-62.
5. Andrew J. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes care* 2004;27:1458-86.
6. Barreda R y col. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares es mayores de 18 años de los distritos de Tacna, Gregorio Albarracín, Ciudad Nueva, Tarata y Candarave, setiembre 2005 a mayo del 2006. Instituto Nacional de Salud 2007 SERIE INFORMES TÉCNICOS N°78.
7. Belfiore F, Mogensen. *New concepts in diabetes and its treatment.* Basel, karger, 2000.

8. Betancourt J. Neuropatía diabética dolorosa. Distrito federal: Facultad de medicina-UAS; 2005
9. Bouhassira D, Et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (dn4). Pain 2005;114: 29-36.
10. Celtek S et al. Synergistic action of advanced glycation end products and endogenous nitric oxide leads to neuronal apoptosis in vitro: A new insight into selective nitrergic neuropathy in diabetes. Diabetologia 2004;47:331–39
11. Codario R. Type 2 diabetes, pre-diabetes, and the metabolic syndrome: The primary care guide to diagnosis and management. New jersey: Humana press; 2005.
12. Cruccu G, et al. Guidelines on neuropathic pain assessment. European journal of neurology 2004;11:153–62.
13. Catherine L et al. Neuropathy among the diabetes Control and Complications trial cohort 8 years after trial completion The new england journal of medicine. 2006: 29:340-44.
14. Ceriello A. La “memoria metabólica” inducida por la hiperglucemia: el nuevo reto en la prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes. Revista española de cardiología 2008;supl 8:12C-18C.
15. Gregg E et al. Prevalence of Lower-Extremity Disease in the U.S. Adult Population >40 Years of Age With and Without Diabetes

- 1999–2000 National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27:1591–97.
16. Hatari Y. Diabetic neuropathies: Unanswered questions. *Neurologic clinics* 2007;25;203-17.
17. Halawa MR et al. Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy among patients suffering from diabetes mellitus in Saudi Arabia. *Current Medical Research and Opinion* 2010; 26: 337-43.
18. Hughes R et al. A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy *Brain* 2004; 127: 1723–30.
19. Isabel illa. Diagnosis and management of diabetic peripheral neuropathy *European neurology* 1999; 41, s1.
20. Isomaa B et al. The syndrome Metabolic influences the risk of chronic complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2001;44:1148-54.
21. Mamani J, Sanhueza I. *Manual de endocrinología y diabetología*. Santiago de Chile: Escuela de medicina facultad de ciencia médicas. Universidad de Santiago de Chile; 2005.

22. Marinel J, Blanes j, Escudero Jr. Tratado de pie diabético. Barcelona; 2002.
23. Martínez MG y col. Guía práctica en el manejo de la polineuropatía diabética Neuroalad 2010.
24. Mbanya JC. Conseguir que las cosas cambien en el mundo. Diabetes voice 2009; 54:2-3.
25. Mendell J et al. Painful Sensory Neuropathy. The new england journal of medicine 2003: 348: 1243-55.
26. Seclén S, Leey J, Villena A, Herrera B, Menacho J, Carrasco A, Et al. Prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y obesidad como factores de riesgo coronario y cerebrovascular en población adulta de la costa sierra y selva del Perú. Acta med Perú 1999;17:8-12.
27. Segura L y col. Factores de Riesgo de las enfermedades Cardiovasculares en el Perú. (Estudio TORNASOL). Revista Peruana de Cardiología 2006 :23:82-128.
28. Stevens R et al. Life-expectancy projection by modeling and computer simulation (UKPDS 46). Diabetes Research and Clinical Practice. 2000;50:S5-13.

29. Singleton J. Increased Prevalence of Impaired Glucose Tolerance in Patients with Painful Sensory Neuropathy. *Diabetes Care* 2001;24: 448 –53.
30. Singleton J *Perspectives in Diabetes* Microvascular Complications of Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes* 2003; 52: 2867- 73.
31. Smith G. Lifestyle Intervention for Pre-Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 2006 29:1294–99.
32. Straton I et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *British Medical Journal* 2000; 321: 405-12.
33. Syler J. Effects of Glycemic Control on Diabetes Complications and on the Prevention of Diabetes. *Clinical diabetes* 2004;22: 162-65.
34. Tesfaye S. Diabetic neuropathy: achieving best practice. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2003;3: 112-17.
35. Tesfaye S et al. Vascular Risk Factor and Diabetic Neuropathy. *The new england journal of medicine* 2005: 352:341-50.
36. The DCCT Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus *The Diabetes*

- Control and Complications Trial Research Group. The new england journal of medicine 1993; 329: 977-86.
37. Troels J, et al. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes And Vascular Disease Research* 2006;3:108-19.
38. Unger J, Eliot B. Recognition and Management of Diabetic Neuropathy. *Primari Care Clinics Office Practice* 2007;34;887-913.
39. Van Acker K et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics *Diabetes & Metabolism* 2009: 35:206-13.
40. Veves A, Giurina J, Logerfo F. *The diabetic foot second edition.* New jersey: Harvard medical school; 2006.
41. Villena J. Epidemiología de la diabetes mellitus en el Perú. *Rev med peru* 1992; 64:71-5.
42. Ziegler D. et al Prevalence of Polyneuropathy in Pre-Diabetes and Diabetes Is Associated With Abdominal Obesity and macroangiopathy The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008;31:464–69.

43. Ziegler D. Treatment of Diabetic Neuropathy and Neuropathic Pain.  
Diabetes care 2008;31:s255-s261.
  
44. Zachary T. Clinical diabetic neuropathy. diabetes care 2005; 28.

**ANEXO**

**ANEXO I**

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Policlínico Metropolitano – Programa de control y seguimiento de enfermedades crónicas en atención primaria.

Fecha: .....

Yo, .....Indenticado con documento de Identidad N°..... he mantenido reunión con el bachiller en medicina humana, Jimmy Roger Herrera Coaquera, quien me ha informado acerca de la ejecución de su proyecto de tesis en “neuropatía diabética dolorosa”. He realizado las preguntas que consideré oportunas, todas la cuales han sido absueltas y con respuestas que considero suficientes y aceptables.

Por lo Tanto en forma conciente y voluntaria doy mi consentimiento para ser parte del grupo muestral del estudio en curso y se me realice el cuestionario DN4.

.....

Firma del Paciente

DNI:.....

.....

Firma del Autor de la Tesis

DNI:.....

**ANEXO II**

**FICHA DE RECOLECCION DE DATOS**

**SEXO: HOMBRE:..... MUJER:..... EDAD: ..... Años**

Responda a las cuatro preguntas siguientes marcando sí o no en la casilla Correspondiente.

**ENTREVISTA AL PACIENTE**

Pregunta 1: ¿Tiene su dolor alguna de estas características?

	Si	No
1 Quemazón		
2 Sensación de frío doloroso		
3 Descargas eléctricas		

Pregunta 2: ¿Tiene en la zona donde le duele alguno de estos síntomas?

	Si	No
4 Hormigueo		
5 Pinchazos		
6 Entumecimiento		
7 escozor		

**EXPLORACIÓN DEL PACIENTE**

Pregunta 3: ¿Se evidencia en la exploración alguno de estos signos en la zona dolorosa?

	Si	No
8 Hipoestesia al tacto		
9 Hipoestesia al pinchazo		

Pregunta 4: ¿El dolor se provoca o intensifica por?

	Si	No
10 El roce		

**PUNTAJE:.....**

**TIEMPO DE ENFERMEDAD:.....**

**HEMOGLOBINA GLICOSILADA.....**

**TRATAMIENTO ANALGESICO.....**

**UBICACIÓN ANATOMO - TOPOGRAFICA DEL DOLOR**

**NEUROPATICO .....**



