



FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

“FRECUENCIA DE DOLOR NEUROPÁTICO EN PACIENTES ADULTOS
MAYORES DIABÉTICOS CON DOLOR CRÓNICO”

Tesis para optar el título profesional de:
MEDICO CIRUJANO

Presentado por:
Nicolás Alonso Granda Iribarren

Asesor:
Jimena de Noriega Madalengoitia

Lima – Perú
2019

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 05 de febrero del 2019

Los integrantes del jurado de tesis:

Presidente: Dr. Fernando Runzer Colmenares
Integrante: Dra. Yahaira Becerra Becerra
Integrante: Dra. Solange Dubreuil Wakeham

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:

FRECUENCIA DE DOLOR NEUROPÁTICO EN PACIENTES ADULTOS MAYORES DIABÉTICOS CON DOLOR CRÓNICO.

Presentada por el bachiller:

- NICOLAS ALONSO GRANDA IRRIBARREN

Para optar el Título Profesional de **Médico Cirujano**.

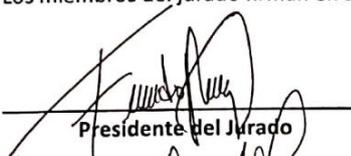
Asesorado por:

- MC. JIMENA DE NORIEGA MADALENGOITIA

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado el desempeño de los estudiantes en la sustentación, concluyeron de manera unánime (X) por mayoría simple () calificar a:

Integrante 1:	Nota (Escrito) <i>Catorce 14</i>
Aprobado (X)	Aprobado – Muy buena ()
Aprobado – Sobresaliente ()	Desaprobado ()

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



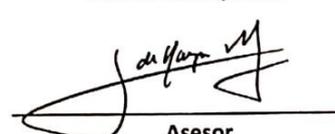
Presidente del Jurado



Miembro del Jurado



Miembro del jurado



Asesor

**Frecuencia de dolor neuropático en pacientes adultos mayores
diabéticos con dolor crónico**

**Frequency of neuropathic pain in diabetic geriatric patients with
chronic pain**

Nicolás A. Granda Iribarren¹, Jimena de Noriega Madalengoitia¹

¹ Universidad Científica del Sur, Facultad de Ciencias de la Salud, Lima, Perú

Autor Corresponsal: Nicolás A. Granda Iribarren, Calle los poetas 119, Santiago de Surco, Lima,
Perú.

nicolasgranda@gmail.com

949727647

Resumen

Introducción: El dolor neuropático es un tipo de dolor crónico en el cual los pacientes experimentan malestar tipo quemazón, frío, electricidad, entre otros. También se puede asociar a hipostesia, hiperestesia o parestesias, generando un problema considerable a un paciente complicado de manejar.

Objetivo: Determinar la Frecuencia de dolor neuropático en los pacientes diabéticos que presentan dolor y que son atendidos en Clínica de día del Servicio de Geriátría del Centro Médico Naval.

Métodos: El presente estudio es un estudio descriptivo retrospectivo, análisis secundario de base de datos. Se utilizó el instrumento de recolección de datos para el registro de las variables, siendo la principal, el tipo de dolor (si presenta dolor neuropático o no).

Resultados: En el presente estudio encontramos que la frecuencia de dolor neuropático fue de 52.58% (n=61). Por otro lado, se encontró asociación de forma significativa con diferentes variables: la depresión (p=0.05), enfermedad renal crónica (p=0.05), hipertensión arterial (p=0.03), fibromialgia (p=0.01), hiponatremia (p=0.01), hernia de núcleo pulposo (p=0.05), Canal estrecho (p=0.03), Dependencia funcional (p=0.01) y de forma no significativa fueron la edad y el sexo.

Palabras Clave: Dolor neuropático; dolor crónico; pacientes geriátricos; diabetes

Abstract

Introduction: Neuropathic pain is a type of chronic pain that can present with burning, freezing or electric shock sensation. It can also be associated with hypoesthesia, hyperesthesia or paresthesia. This generates a serious problem to a type of patient already hard to manage.

Objective: Determine the frequency of neuropathic pain in diabetic patients that present pain and are attended on the service of “Clínica de Día” of the Geriatrics Department from the Navy Medical Center.

Methods: The present study is a descriptive retrospective study, secondary analysis of a database. We used the data recollection instrument for the registry of the variables, being the most important one: type of pain (if the patient presents neuropathic pain or not).

Results: On the present study we found that the frequency of neuropathic pain was 53.58% (n=61). On the other hand, we found significative association with different variables: depression (p=0.05), chronic kidney disease (p=0.05), Hypertension (p=0.03), fibromyalgia (p=0.01), Hyponatremia (p=0.01), Spinal disc herniation (p=0.05), spinal stenosis (p=0.03), functional dependency (p=0.01) and we found that age and sex had non-significant variation.

Conclusion: This results could be useful to get a better screening method of pain in the elderly patients that are a complicated population to manage because of the multiple pathologies they present, polypharmacy and the patients don't refer information in many occasions due to possible cognitive or functional impairment.

Key Words: neuropathic pain; chronic pain; geriatric patients; diabetes

Introducción

El dolor crónico es un dolor caracterizado por persistir por más del tiempo de recuperación habitual (1). Es común clasificar el dolor como crónico cuando éste dura más de 3 a 6 meses de forma persistente o intermitente (2). Actualmente la nueva clasificación internacional de enfermedades (CIE 11) subdivide el dolor crónico en 7 grupos: Dolor crónico primario, Dolor crónico del cáncer, Dolor crónico postraumático y postquirúrgico, Dolor crónico neuropático, Dolor crónico de cabeza y oro-facial, Dolor visceral crónico, y Dolor musculo esquelético crónico (3).

Los pacientes que presentan diabetes mellitus tipo 2 y dolor crónico, tienen una menor probabilidad de realizar actividades físicas si es que son recomendadas como tratamiento (4).

El manejo del dolor para reducir el sufrimiento de los pacientes por el médico es un objetivo que viene desde la antigüedad; por otro lado, el utilizar una escala del 0 al 10 para la intensidad del dolor y el monitoreo de éste, es algo relativamente nuevo (5). Se han utilizado diferentes mecanismos para disminuir el dolor crónico. Se puede observar una respuesta pequeña a la terapia cognitivo-conductual en cuanto a la discapacidad y el pensamiento catastrófico que pueden acompañar al dolor crónico (6). El ejercicio es muy importante, según un estudio por Fransen M et al. el ejercicio físico permite una mejoría de dos a seis meses luego de terminar un tratamiento habitual para osteoartritis de rodilla (7); en otro estudio, se vio disminución del dolor y aumento de la funcionalidad física del dolor crónico de cadera por osteoartritis (8). Actualmente se recomienda utilizar paracetamol como primera línea para osteoartritis (9). Asimismo, las guías recomiendan utilizar un esquema de 3 niveles para la administración de analgésicos basado en la severidad del dolor, utilizando analgésicos no opioides para dolor leve, opioides leves para dolor moderado y opioides fuertes para dolor severo (10).

El presentar un dolor neuropático por diabetes mellitus es un proceso que depende de diferentes factores como son la edad, el IMC, la duración de la diabetes, si se asocia a hipertensión, consumo de tabaco, circunferencia abdominal entre otros. Todo esto lleva a la neuropatía diabética que posteriormente puede llevar al dolor neuropático (11). Por otro lado, los pacientes adultos mayores presentan polifarmacia habitualmente, lo cual aumenta el riesgo de interacciones y efectos adversos al utilizar un nuevo medicamento, por ejemplo, uno para tratar el dolor neuropático, puede aumentar el riesgo de caídas,

exacerbar o producir confusión, etc (12). En el manejo del dolor neuropático en adultos mayores frágiles, se puede utilizar la metadona a dosis bajas, en el caso de pacientes que no toleren el aumento de dosis de otros opioides o medicamentos adyuvantes (13).

El tratamiento del dolor neuropático habitualmente se centra en tratar los síntomas, más no la causa del dolor ya que generalmente no es posible; además, el manejo etiológico de la condición, como puede ser la diabetes mellitus, es generalmente insuficiente para reducir el dolor neuropático. Los pacientes con esta patología no responden a analgésicos como son el paracetamol, AINEs, u opioides leves generando un incremento de la utilización de terapias intervencionistas (14).

El sufrimiento y la discapacidad son los factores principales en pacientes que padecen dolor crónico, ya que, con el tiempo, la intensidad del dolor se relaciona menos con la nocicepción y más con factores emocionales y psicosociales (15).

En la actualidad, esta patología es complicada de tratar ya que los factores mencionados dificultan el manejo agregándose a la falta de estudios que permitan guiar al médico con el tratamiento (14).

El objetivo del presente trabajo fue determinar la Frecuencia de dolor neuropático en los pacientes diabéticos atendidos en clínica de día del servicio de geriatría del Centro Médico Naval.

Materiales y Métodos

El presente estudio es un estudio descriptivo retrospectivo, análisis secundario de base de datos.

El estudio se realizó en el centro médico naval. Éste es un hospital que atiende a la población de personal activo, retirados o familiares directos de la Marina de Guerra del Perú. Actualmente queda en Av. Venezuela S/N Bellavista, Callao. En donde el servicio de geriatría tiene varios niveles asistenciales, uno de ellos es Clínica de Día, que es un Nivel que atiende adultos mayores complejos, que por lo general requieren rehabilitación. Los médicos del servicio de geriatría del centro médico naval recolectaron los datos de los pacientes diabéticos con dolor crónico entre el 2014 y el 2015 siendo ésta la población de estudio, la muestra fue la totalidad de la población del estudio.

Los datos de la base de datos de dicho estudio arrojan a 116 pacientes con dolor crónico. El muestreo fue no probabilístico tomando en cuenta los datos de las fichas clínicas del servicio de clínica de día del Hospital Naval.

Se utilizó el instrumento de recolección de datos para el registro de las variables: tipo de dolor (si presenta dolor neuropático o no), sexo, edad, antecedentes patológicos (Hipertensión arterial, Depresión, Enfermedad renal crónica, Fibromialgia, Hernia del Núcleo Pulposo, Canal estrecho medio, Sodio < 130 mEq. También incluye el puntaje final de los cuestionarios de “Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs” (Lanss) y “douleur neuropathique 4” (DN4) para definir que un paciente sea considerado que presenta dolor neuropático, los pacientes deben presentar un puntaje total según la escala DN4 de 4 o más, o, utilizando la escala de Lanss con un puntaje total de 12 o más, en ambos casos se considera un dolor tipo neuropático. En cuanto a la dependencia funcional se utilizó el puntaje final del índice de Barthel, si presenta un puntaje menor a 95% se considera que presenta dependencia funcional. Posteriormente se realizó seguimiento al mes a los 3 meses y a los 6 meses.

Se incluyeron a todos los pacientes adultos mayores atendidos por dolor en el servicio de Clínica de día del hospital naval en los años 2014 y 2015, y se excluyeron a los pacientes que no presentan diabetes mellitus o las cuales no presentaban dolor. Se Realizó el procesamiento estadístico arrojando la frecuencia y los porcentajes de las variables, luego se realizó el análisis estadístico bivariado para la

comparación entre los diferentes grupos usando la prueba de chi cuadrado. Se utilizó el nivel de significancia de $p < 0.05$.

Resultados

En el presente estudio encontramos que la frecuencia de dolor neuropático fue de 52.58% (n=61). En la tabla 1 podemos encontrar las características de la muestra del estudio. Encontramos que con respecto a edad el grupo etario más representativo fue el de mayores de 80 años con un 42.24% (n=49). En relación a sexo, se encontró una frecuencia del sexo masculino de 52.58% (n=49). El 74.13% (n=86) tenía grado de instrucción de colegio completo o incompleto. Un 20.68% (n=24) tenía antecedentes de depresión; respecto a la enfermedad renal crónica se pudo observar que el 29.31% (n=34) presentaban la enfermedad; en cuanto a la hipertensión arterial se encontró presente en el 46.55% (n=54); en cuanto a la fibromialgia se observó en el 9.48% (n=11); un 10.34% (n=12) presentó hiponatremia; el 7.75% (n=9) de los pacientes tenían el antecedente de hernia del núcleo pulposo, el 6.03% (n=7) presentaban canal estrecho medular, el 56.03% (n=65) presentaban dependencia funcional.

Tabla 1 Características de la muestra del estudio (n=116)

Variables	n	%
Edad		
60-70	28	24.13
71-80	39	33.62
>80	49	42.24
Sexo		
Masculino	61	52.58
Femenino	55	47.41
Grado de instrucción		
Técnico/Superior	30	25.86
Colegio incompleto/Completo	86	74.13
Depresión		
Si	24	20.68
No	92	79.31
Enfermedad Renal Crónica		

Si	34	29.31
No	82	70.68
Hipertensión Arterial		
Si	54	46.55
No	62	53.44
Fibromialgia		
Si	11	9.48
No	105	90.51
Hiponatremia		
Si	12	10.34
No	104	89.65
Hernia del Núcleo Pulposo		
Si	9	7.75
No	107	92.24
Canal estrecho medular		
Si	7	6.03
No	109	93.96
Dependencia Funcional		
Si	65	56.03
No	51	43.96
Tipo de Dolor		
Neuropático	61	52.58
Otros	55	47.41

Con respecto a la tabla 2 encontramos el análisis bivariado según el estatus de Tipos de dolor, encontramos que con respecto a la edad no se contaron, por estrecho margen, con resultados estadísticamente significativos ($p=0.06$). Con respecto al sexo, no se encontraron resultados estadísticamente significativos ($p=0.1$). En cuanto a depresión, se encontró una frecuencia de 24.59% ($n=15$), con diferencias estadísticamente significativas ($p=0.05$); caso similar a los participantes con

enfermedad renal crónica (ERC) que presentaron una frecuencia de 31.14% (n=19) de los pacientes con dolor neuropático con diferencias estadísticamente significativas (p=0.05). Con respecto a hipertensión arterial (HTA), se encontró un 50.81% (n=31) de participantes con dicha enfermedad en los pacientes con dolor neuropático con diferencia estadísticamente significativa (p=0.03). En cuanto a Fibromialgia se encontró una frecuencia de 11.47 (n=7) con una diferencia estadísticamente significativa (p=0.01), con respecto a Hiponatremia se encontró una frecuencia de 11.47% (n=7) con una diferencia estadísticamente significativa (p=0.01), con respecto a Hernia de núcleo pulposo (HNP) se encontró una frecuencia de 4.91% (n=3) con una diferencia estadísticamente significativa (p=0.05), con respecto a canal estrecho se encontró una frecuencia de 4.91% (n=3) con una diferencia estadísticamente significativa de (p=0.03), con respecto a la dependencia funcional se encontró una frecuencia de 63.93% (n=39) con una diferencia estadística significativa (p=0.01).

Tabla 2 Análisis bivariado según tipo de dolor (n=116)			
VARIABLES	Dolor neuropático n=61 (52.58%)	Otros tipos de dolor n=55 (47.41%)	valor de P
Edad			0.06
60-70	18 (29.50)	10 (18.18)	
71-80	22 (36.06)	17 (30.90)	
>80	21 (34.42)	28 (50.90)	
Sexo			0.1
Masculino	30 (49.18)	31 (56.36)	
Femenino	31 (50.81)	24 (43.63)	
Depresión	15 (24.59)	8 (14.54)	0.05
Enfermedad Renal Crónica	19 (31.14)	9 (16.36)	0.05
Hipertensión Arterial	31 (50.81)	11 (20.00)	0.03
Fibromialgia	7 (11.47)	4 (7.27)	0.01
Hiponatremia	7 (11.47)	5 (9.09)	0.01
HNP	3 (4.91)	2 (3.63)	0.05

Canal estrecho	3 (4.91)	1 (1.81)	0.03
Dependencia funcional			0.01
Si	39 (63.93)	26 (47.27)	
No	22 (36.06)	29 (52.72)	

Discusión

En este estudio, se encontró que la frecuencia de dolor neuropático fue de 52.58%. En la literatura a nivel mundial, Esther et al. observó que la prevalencia de dolor neuropático en pacientes ancianos que presentan posibles indicadores (accidente cerebro vascular, Diabetes mellitus, cirugía, o síntomas característicos) es de 65%(16), este aumento de proporción respecto a nuestro estudio pudo ocurrir ya que los criterios de inclusión en el estudio son otros ya que su muestra tiene mayor predisposición a presentar dolor neuropático por presentar los indicadores ya descritos, adicionalmente para clasificar el dolor como dolor neuropático en el estudio necesitaban presentar el diagnóstico de dolor neuropático en la revisión de historia clínica en el último año. Por otro lado, Bouhassira et al. observó que el 21.7% de la población en Francia (muestreo representativo de la población) que presentaban dolor crónico presentaba dolor neuropático (17), la variación del resultado en comparación con nuestro estudio pudo ocurrir ya que la muestra no fue solo de adultos mayores sino de adultos desde los 18 años de edad.

Adicionalmente encontramos factores asociados a dolor neuropático. En nuestro estudio hallamos una relación entre dolor neuropático y depresión, encontrándose depresión en los pacientes con dolor crónico no neuropático en un 14.45% y en los pacientes con dolor neuropático en un 24.59%, esto puede ser causado por un aumento de la expresión de genes en el núcleo accumbens, corteza prefrontal medial y la sustancia gris periacueductal involucradas en la ansiedad y depresión (18).

Se observó una relación entre dolor neuropático y enfermedad renal crónica encontrándose 14.54% en los pacientes sin dolor neuropático y en un 24.59% en los pacientes que presentaban dolor neuropático en nuestro estudio. Esto pudo ser causado ya que la uremia genera susceptibilidad de compresión e isquemia de múltiples nervios, siendo los lugares más comunes el nervio cubital, mediano y el femoral (19).

Se pudo observar adicionalmente la relación entre hipertensión arterial y el dolor neuropático encontrándose hipertensión arterial en los pacientes que no presentaban dolor neuropático en un 20% y en un 50.81% en pacientes con dolor neuropático. Esta relación también se pudo observar en un estudio realizado en Rumania donde se encontró un aumento de la frecuencia de dolor neuropático en pacientes con Diabetes mellitus asociado a hipertensión siendo de 56.67% (DMT1) y 58.16% (DMT2) en los pacientes

con hipertensión arterial y de 19.29% (DMT1) y 34.09% (DMT2) en los pacientes sin hipertensión arterial, por otro lado en un estudio se encontró la relación de neuropatía autonómica cardíaca e hipertensión arterial (20) por lo que esta podría ser la causa del incremento de la frecuencia de hipertensión arterial en pacientes que presentan dolor neuropático.

En cuanto a la fibromialgia en nuestro estudio se observó que 7.27% de los pacientes que no presentaban dolor neuropático presentaban fibromialgia mientras que de los pacientes que presentaban dolor neuropático el 11.47% presentaban fibromialgia, esto es congruente con los resultados observados en un estudio por Hyder O y Abdulateef S. en Sudan donde en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin fibromialgia presentaban neuropatía periférica en un 2.5% mientras que los pacientes que presentaban diabetes mellitus y fibromialgia presentaban neuropatía periférica el 61.9% de los pacientes (21).

En nuestro artículo también se pudo observar una relación de la hiponatremia y el dolor neuropático, observándose la hiponatremia en el 9.09% de los pacientes sin dolor neuropático y en el 11.47% de los pacientes que presentaban dolor neuropático. Eso puede ser causado por fármacos utilizados en el tratamiento de dolor neuropático, específicamente de los bloqueadores de canales de sodio como son la Carbamazepina y Oxcarbazepina (22) particularmente en los pacientes adultos mayores ocurriendo en el 6% de los pacientes que utilizan estos fármacos (23).

Respecto al aumento de frecuencia de hernia de núcleo pulposo en pacientes con dolor neuropático que incrementa de 3.63% a 4.92%, no se encontró estudios sobre la frecuencia de hernia de núcleo pulposo respecto al dolor neuropático. En nuestro estudio encontramos una relación con el canal estrecho y neuropatía diabética, encontrándose en un 1.81% en los pacientes con dolor de tipo no neuropático mientras que se encontró en un 4.91% en los pacientes con dolor de tipo neuropático, siendo estos hallazgos similares con un estudio realizado en Japón donde hallaron una relación entre patologías de la médula espinal y dolor neuropático de los cuales el 40% de estos casos fueron por canal estrecho (24).

Además, se observa una relación entre la dependencia funcional del adulto mayor y la frecuencia de dolor neuropático, encontrándose en un 47.27% en el caso de los pacientes que presentan dolor de tipo no neuropático mientras que el 63.93% de pacientes con dolor neuropático presentan algún grado de dependencia funcional. Esta asociación también se observó en un estudio realizado en Estados Unidos en

el cual encontró que la enfermedad coronaria, obesidad (mujeres), ataques cerebro vasculares (hombres), neuropatía, artritis y depresión son importantes factores contribuyentes a la discapacidad funcional causada por diabetes mellitus (25). Adicionalmente, en un estudio realizado en Dinamarca se encontró una relación entre la neuropatía diabética y la debilidad de los músculos extensores y flexores de las articulaciones del tobillo, rodilla y muñeca posiblemente este efecto genera el aumento de la frecuencia de dependencia funcional en los pacientes con dolor neuropático encontrado en nuestro estudio (26).

Limitaciones

Con relación a este estudio se realizó en un hospital militar de la marina de guerra del Perú el cual atiende al personal militar y a los familiares (padres, madres, esposa e hijos) por lo que no permite hacer una inferencia hacia la población en general, por otro lado solo participaron los pacientes que acudieron a un consultorio de clínica de día del hospital, no tomando de muestra a pacientes fuera del ámbito hospitalario como puede ser en casas de reposo entre otros, por lo que se sugiere que los resultados descritos en este estudio deben ser utilizados con precaución.

Conclusiones

- El dolor neuropático en nuestro estudio tuvo una frecuencia de 52.58% y los factores asociados a este son la depresión, enfermedad renal crónica, hipertensión arterial, fibromialgia, hiponatremia, hernia del núcleo pulposo, canal estrecho, y la dependencia funcional. Estos resultados podrían ser utilizados para valorar la importancia de mejorar el tamizaje de dolor en adultos mayores que es una población complicada de manejar ya que presentan múltiples patologías, polifarmacia y muchas veces no dan buena información al respecto, pues en muchos casos ya presentan deterioro cognitivo o funcional.

Agradecimiento

Los autores desean agradecer al servicio de Geriatria del Hospital Naval (CEMENA) ya que permitieron y aportaron en la recolección de datos.

Bibliografía

1. Bonica JJ. The management of pain. *Am J Med Sci.* 1954;227(5):593.
2. Merskey H BN. Classification of chronic pain [Internet]. 2nd ed. Seattle, United states of America: IASP Press; 1994. 1 p. Available from: <https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/Classification-of-Chronic-Pain.pdf>
3. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain [Internet].* 2015/03/14. 2015 Jun;156(6):1003–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844555>
4. Wackström N, Koponen A, Suominen S, Simonsen N. Chronic pain and physical activity among older adults with type 2 diabetes Nina Simonsen. *Eur J Public Health [Internet].* 2018 Nov 1;28(suppl_4):cky218.057-cky218.057. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/cky218.057>
5. Sullivan MD, Ballantyne JC. Must we reduce pain intensity to treat chronic pain? *Pain [Internet].* 2016 Jan;157(1):65–9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-201601000-00007>
6. Williams A, Eccleston C, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2012;(11). Available from: <https://doi.org//10.1002/14651858.CD007407.pub3>
7. Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2015;(1). Available from: <https://doi.org//10.1002/14651858.CD004376.pub3>
8. Fransen M, McConnell S, Hernandez-Molina G, Reichenbach S. Exercise for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2014;(4). Available from: <https://doi.org//10.1002/14651858.CD007912.pub2>

9. American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons R with permission from TAGSO article appears in JAGS 2009;57:1331–1346. Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pain Med [Internet]. 2009 Sep 1;10(6):1062–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00699.x>
10. Vardy J, Agar M. Nonopioid Drugs in the Treatment of Cancer Pain. J Clin Oncol [Internet]. 2014 Jun;32(16):1677–90. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.52.8356>
11. Hébert HL, Veluchamy A, Torrance N, Smith BH. Risk factors for neuropathic pain in diabetes mellitus. Pain [Internet]. 2016/12/07. 2017 Apr;158(4):560–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27941499>
12. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2015 Oct 8;63(11):2227–46. Available from: <https://doi.org/10.1111/jgs.13702>
13. Bach T V, Pan J, Kirstein A, Grief CJ, Grossman D. Use of Methadone as an Adjuvant Medication to Low-Dose Opioids for Neuropathic Pain in the Frail Elderly: A Case Series. J Palliat Med [Internet]. 2016 Oct 11;19(12):1351–5. Available from: <https://doi.org/10.1089/jpm.2016.0246>
14. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2017 Feb 16;3:17002. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.2>
15. Mehling WE, Ebell MH, Avins AL, Hecht FM. Clinical decision rule for primary care patient with acute low back pain at risk of developing chronic pain. Spine J. 2015 Jul;15(7):1577–86.
16. van Kollenburg EGP, Lavrijsen JCM, Verhagen SC, Zuidema SU, Schalkwijk A, Vissers KCP. Prevalence, Causes, and Treatment of Neuropathic Pain in Dutch Nursing Home Residents: A Retrospective Chart Review. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2012 Aug 1;60(8):1418–25. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04078.x>
17. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain [Internet]. 2008 Jun;136(3):380–7.

- Available from:
- <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-200806150-00020>
18. Descalzi G, Mitsi V, Purushothaman I, Gaspari S, Avrampou K, Loh Y-HE, et al. Neuropathic pain promotes adaptive changes in gene expression in brain networks involved in stress and depression. *Sci Signal* [Internet]. 2017 Mar 21;10(471):eaaj1549. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28325815>
 19. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2004 Dec;107(1):1–16. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303846704001131>
 20. Istenes I, Keresztes K, Hermnyi Z, Putz Z, Vargha P, Gandhi R, et al. Relationship between autonomic neuropathy and hypertension are we underestimating the problem? *Diabet Med* [Internet]. 2008 Jul;25(7):863–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-5491.2008.02458.x>
 21. Mirghani H, Elbadawi A. Are diabetes mellitus, restless syndrome, and fibromyalgia related? Vol. 5. 2016. 208-215 p.
 22. Haanpää ML, Gourlay GK, Kent JL, Miaskowski C, Raja SN, Schmader KE, et al. Treatment Considerations for Patients With Neuropathic Pain and Other Medical Comorbidities. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2010 Mar;85(3):S15–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619611602863>
 23. Basic-Kes V, Zavoreo I, Bosnar-Puretic M, Ivankovic M, Bitunjac M, Govori V, et al. Neuropathic pain. *Acta Clin Croat*. 2009;48(3):359–65.
 24. Yamashita T, Takahashi K, Yonenobu K, Kikuchi S. Prevalence of neuropathic pain in cases with chronic pain related to spinal disorders. *J Orthop Sci* [Internet]. 2014;19(1):15–21. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00776-013-0496-9>
 25. Gregg EW, Mangione CM, Cauley JA, Thompson TJ, Schwartz A V, Ensrud KE, et al. Diabetes and

Incidence of Functional Disability in Older Women. Diabetes Care [Internet]. 2002 Jan 1;25(1):61

LP-67. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/25/1/61.abstract>

26. Andersen H, Nielsen S, Mogensen CE, Jakobsen J. Muscle Strength in Type 2 Diabetes. Diabetes

[Internet]. 2004 Jun 1;53(6):1543 LP-1548. Available from:

<http://diabetes.diabetesjournals.org/content/53/6/1543.abstract>