



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

**“GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON NEUROPATÍA DIABÉTICA
EN EL TERCER NIVEL DE ATENCIÓN”**

Tesis para optar el título profesional de:
MÉDICO CIRUJANO

Presentado por:

Marycarmen Carolina Mogollon Milla (0000-0003-0209-121X)

Dana Carolina Delgadillo Arredondo (0000-0001-5887-5318)

Asesor:

Isabel Angélica Pinedo Torres (0000-0003-4618-5103)

Lima – Perú

2022

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 16 de mayo de 2022.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Méd. Esp. Jacsel Suarez Rojas	<input checked="" type="checkbox"/>
Miembro: Méd. Esp. Dauma Yesenia Gastiaturú Rodriguez	
Miembro: Méd. Diego Alonso Urrunaga Pastor	

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE PACIENTES CON NEUROPATÍA DIABÉTICA EN EL TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

Presentada por

Dana Carolina Delgadillo Arredondo y Marycarmen Carolina Mogollon Milla

Para optar por el Título de Médicas Cirujanas

Con la asesoría de: Méd. Esp. Isabel Angélica Pinedo Torres

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado su desempeño en la sustentación, concluyen de manera unánime (x) por mayoría simple () calificar a:

Tesis: Dana Carolina Delgadillo Arredondo			Nota (en letras): Dieciséis (16)
Aprobado ()	Aprobado - Muy buena (x)	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()
Tesis: Marycarmen Carolina Mogollon Milla			Nota (en letras): Dieciséis (16)
Aprobado ()	Aprobado - Muy buena (x)	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



Méd. Esp. Jacsel Suarez Rojas
Presidente del Jurado



Méd. Esp. Isabel Angélica Pinedo Torres
Asesora



Méd. Esp. Dauma Yesenia Gastiaturú Rodriguez
Miembro 1



Méd. Diego Alonso Urrunaga Pastor
Miembro 2

“GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE PACIENTES CON NEUROPATÍA DIABÉTICA EN EL TERCER NIVEL DE ATENCIÓN”

“Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of patients with diabetic neuropathy in the third level of care”

AUTORES:

Marycarmen Carolina Mogollon Milla ^{1, a}, Dana Carolina Delgadillo Arredondo ^{1, a}, Rocío Isabel López Durand ^{2, 3, b}, Carlos Alexander Alva Diaz ^{3, 5, d} e Isabel Angélica Pinedo Torres ^{2, 3, 4, c}

FILIACIÓN:

¹ Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

² Servicio de Endocrinología, Hospital Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú

³ Red de Eficacia Clínica y Sanitaria, REDECS, Lima, Perú

⁴ Grupo de Investigación Neurociencia y Salud Pública, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

⁵ Servicio de Neurología, Departamento de Medicina y Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (OADI), Hospital Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú

^a Estudiante de Pregrado de Ciencias de la Salud

^b Médica especialista en Endocrinología

^c Médica especialista en Endocrinología y Epidemiología Clínica

^d Médico especialista en Neurología

CORRESPONDENCIA

Isabel Angélica Pinedo Torres

Dirección: Panamericana Sur km 19. Lima 42, Perú

EMAIL: ipinedo@ucsur.edu.pe

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores niegan conflicto de interés

FINANCIAMIENTO

Autofinanciado

Resumen:

Introducción: El trabajo de investigación detalla la guía de práctica clínica (GPC) para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con neuropatía diabética periférica (NDP) en el Perú. **Objetivo:** Proporcionar recomendaciones basadas en evidencia científica actual disponible, para el diagnóstico y tratamiento de NDP. **Métodos:** El grupo que elaboró la guía estuvo conformado por médicos especialistas en su rama y expertos metodólogos. Se desarrollaron 12 preguntas clínicas que han sido respondidas por la guía. El grupo elaborador realizó la búsqueda y selección de guías de NDP durante el periodo de mayo – julio del 2020 en el que se priorizaron guías publicadas a partir del año 2016. La evaluación de todas las guías identificadas se hizo mediante el instrumento “Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II” (AGREE. II), siendo seleccionadas solo aquellas guías que obtuvieron un puntaje aprobatorio de calidad “mayor al 60%” en los “dominios 1 y 3”, posteriormente la calidad de la evidencia de las guías seleccionadas se evaluó empleando la metodología “Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation” (“GRADE”). En consecutivas reuniones con el grupo de expertos clínicos, se evaluó la evidencia y se adoptaron las recomendaciones, los “puntos de buenas prácticas clínicas”, criterios de “aplicabilidad y aceptabilidad”. **Resultados:** La guía consta 12 “preguntas clínicas”, distribuidas en 2 grupos: diagnóstico y tratamiento. En respuesta a estas preguntas clínicas se adoptaron 17 recomendaciones (9 “recomendaciones fuertes a favor”, 3 “condicionales a favor”, 1 “condicional en contra” y 4 “puntos de buena práctica clínica”), 2 flujogramas y 1 infografía. **Conclusión:** El trabajo de investigación corresponde al resumen de la “GPC para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con NDP”, mediante la búsqueda de evidencia científica actual para su implementación en los recursos existentes de nuestro contexto.

PALABRAS CLAVE: Neuropatía diabética periférica, “guía de práctica clínica”, diagnóstico, tratamiento, AGREE II, GRADE, Perú

Abstract:

Introduction: The research work details the clinical practice guideline (CPG) for the diagnosis and treatment of patients with diabetic peripheral neuropathy (DPN) in Peru. **Objective:** To provide recommendations based on current scientific evidence available for the diagnosis and treatment of DPN. **Methods:** The group that elaborated the guideline was formed by physicians specialized in their field and expert methodologists. Twelve clinical questions were developed and answered by the guideline. The guideline development group searched and selected NDP guidelines during the period May - July 2020, prioritizing guidelines published since 2016. The evaluation of all the identified guidelines was done using the "Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II" (AGREE. II) instrument, being selected only those guidelines that obtained a passing score of quality "greater than 60%" in "domains 1 and 3", subsequently the quality of the evidence of the selected guidelines was evaluated using the "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation" ("GRADE") methodology. In consecutive meetings with the group of clinical experts, the evidence was evaluated and the recommendations, "good clinical practice points", "applicability and acceptability" criteria were adopted. **Results:** The guideline consists of 12 "clinical questions", distributed in 2 groups: diagnosis and treatment. In response to these clinical questions, 17 recommendations were adopted (9 "strong recommendations in favor", 3 "conditional in favor", 1 "conditional against" and 4 "points of good clinical practice"), 2 flowcharts and 1 infographic. **Conclusion:** The research work corresponds to the summary of the "GPC for the diagnosis and treatment of patients with NDP", through the search for current scientific evidence for its implementation in the existing resources of our context.

KEYWORDS: Diabetic peripheral neuropathy, "clinical practice guideline", diagnosis, treatment, AGREE II, GRADE, Peru.

Introducción:

“La neuropatía diabética periférica” (NDP) es un grupo heterogéneo de manifestaciones clínicas o subclínicas, que afectan el sistema nervioso periférico (SNP) como complicación de la “diabetes mellitus” (DM) 1 y 2¹. Es asintomática en el 50 % de los casos² y puede presentarse de diferentes formas, según sus mecanismos fisiopatológicos, instalación y evolución¹.

“El Centro Nacional de Epidemiología, prevención y control de enfermedades del Ministerio de Salud” (MINSa) en el 2019, reportó que las complicaciones más frecuentes de la DM son: la “polineuropatía diabética (9.7%), la nefropatía diabética (4.8%) y el pie diabético (4.0%)”³. Por lo tanto, la NDP es una complicación frecuente; que se encuentra reflejada en: “más del 10% de los pacientes al momento del diagnóstico⁴ y en 40 a 50% posteriores a los 10 años de la enfermedad”⁵.

La NDP tiene gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, “frecuentemente es difícil de tratar, por lo que se considera que el control de la DM y de sus factores de riesgo, reduciría la incidencia de las complicaciones microvasculares”. Por ello, es de gran importancia realizar el diagnóstico a tiempo y brindar tratamiento oportuno⁶⁻⁷. Así mismo, es necesario disponer de recomendaciones actualizadas y con la mejor evidencia accesible, que direccionen el desarrollo de la práctica clínica de todo el personal de salud.

La GPC es un “documento que recoge una serie de recomendaciones formuladas de manera sistemática para poder ayudar a los profesionales a tomar decisiones referentes a la atención y elegir el diagnóstico o plan de tratamiento más adecuado en beneficio a su salud”⁸. A pesar de la alta prevalencia de NDP no existe una GPC publicada específica para el manejo de esta complicación de la DM. Debido a ello, nuestro objetivo fue adoptar las recomendaciones de las GPC de buena metodológica para el diagnóstico y tratamiento de NDP, mediante un proceso de validación y contextualización de recomendaciones.

METODOLOGÍA:

Se desarrolló una GPC mediante la adopción de recomendaciones. El proceso realizado para el desarrollo de la GPC está detallado en el **material suplementario 1**, accesible en el link <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.19775389.v1>

“Conformación del grupo elaborador y priorización del tópico de la GPC”

La Dirección General del HNDAC y su “Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación” (OADI) conformó un “Grupo Elaborador de la Guía” (GEG), el grupo estuvo integrado a 2 médicos endocrinólogos con experiencia en elaboración de GPC (1 interno y 1 externo), 3 metodólogos (1 interno y 2 externos) **anexo 1**, y a 5 expertos clínicos para participar solo del proceso de adopción. La lista completa de integrantes y sus filiaciones se encuentra disponible en el **anexo 2**.

“Búsqueda sistemática de GPC”

Se llevó a cabo la búsqueda sistemática de GPC en “21 portales web” (“bases de datos biomédicas”, organismos elaboradores y recopiladores de GPC). La estrategia completa incluyó los términos libres: “diabetic neuropathy”, “neuropathies diabetic”, “diabetic autonomic neuropathy” y “neuropatía diabética”. La última actualización se realizó en noviembre del 2020, **Anexo 3**.

“Criterios de elegibilidad”

Se incluyeron todas las GPC, definidas como documentos que formulan recomendaciones y que además cumplen con los siguientes criterios: a) que incluyan recomendaciones con el tópico de diagnóstico y manejo de neuropatía diabética periférica; b) que su publicación haya sido en los últimos 5 años y; c) que el texto completo estuviera disponible, las GPC con recomendaciones que no hayan sido elaboradas en base a revisiones sistemáticas fueron excluidas.

En base a esos criterios los documentos fueron seleccionados en dos fases, en la primera etapa se evaluaron documentos en base a título y resumen; en la segunda fase los documentos fueron evaluados a texto completo. Ambas fases fueron realizadas por 2 investigadores de manera independiente y en caso de no llegar a acuerdo, un tercer investigador intervino.

“Evaluación de calidad de las GPC”

Las GPC previamente seleccionadas fueron evaluadas de manera independiente por 4 investigadores (dos expertos clínicos y dos metodólogos con el “Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II” (“AGREE-II”)⁹). Este instrumento “está compuesto por 23 ítems distribuidos en 6 dominios (alcance y objetivo, participación de los implicados, rigor en la elaboración, claridad de la presentación, aplicabilidad e independencia editorial)” seguido además de 2 ítems que constituyen una puntuación global. Cada apartado fue valorado con un puntaje de 1 a 7 (desde ‘muy en desacuerdo’ a ‘muy de acuerdo’). Cuando se encontró una diferencia de dos o más puntos en algún ítem, se discutió hasta un consenso o un tercer investigador participó como dirimente cuando fue necesario. Por último, se siguió la directriz del instrumento AGREE-II para calcular las puntuaciones de cada dominio. Se seleccionaron las GPC que tuvieran puntaje mayor a 60% en los dominios 1 y 3 y un puntaje global superior al 60%¹⁰.

“Selección de las preguntas clínicas y recomendaciones”

La adopción de preguntas se realizó seleccionando preguntas enfocadas en el diagnóstico y manejo de NDP, si en las guías seleccionadas no se mencionaban preguntas clínicas, el GEG-Local se encargó de recrearlas mediante el formato de preguntas PICO (población, intervención, comparador, outcome/resultado), la lista completa de preguntas clínicas y recomendaciones se pueden ver en la **Tabla N°1**. Las graduaciones de las recomendaciones se estandarizaron mediante el sistema GRADE¹¹ (**Tabla N°2**) en el caso que la guía seleccionada usara otro sistema se hizo una extrapolación.

Como último paso, se completó una matriz de aceptabilidad/aplicabilidad para cada recomendación según los lineamientos de la colaboración internacional ADAPTE¹². Esta matriz consta de 9 preguntas para valorar cada una de las recomendaciones y las opciones de respuesta fueron (SI, NO o DUDOSO). Fueron 4 preguntas de aceptabilidad y 5 preguntas de aplicabilidad. Se consideró que cuando más del 50% de los expertos respondieron SI tanto en las preguntas de aceptabilidad y aplicabilidad al contexto peruano, la recomendación se adoptó con la misma fuerza y dirección, pero cuando las respuestas a las preguntas de aceptabilidad y aplicabilidad fueron en su mayoría DUDOSO o NO, la recomendación fue contextualizada tomando en cuenta los valores, preferencias y factibilidad de la institución, **Anexo 4**.

Tabla N°1: Preguntas clínicas en formato PICO

Tabla 1 Preguntas abordadas		
Temas	N°	Preguntas
Diagnóstico	Pregunta 1	En pacientes con DM 2 ¿cuándo debe iniciar la detección de NDP?
	Pregunta 2	En pacientes con DM 1 ¿cuándo debe iniciar la detección de NDP?
	Pregunta 3	En un paciente con diagnóstico de diabetes mellitus ¿qué síntomas y signos se deberían evaluar para identificar NDP?
	Pregunta 4	En pacientes con diagnóstico de DM ¿qué métodos diagnósticos se realizarían para la detección de NDP?
Tratamiento no farmacológico	Pregunta 5	En pacientes con diagnóstico de DM ¿es eficaz el control de glucosa en el manejo de NDP?
	Pregunta 6	En pacientes con diagnóstico de NDP ¿cuáles son los tratamientos no farmacológicos se emplea para el manejo del dolor?
Tratamiento farmacológico	Pregunta 7	En pacientes con diagnóstico de NDP ¿cuáles son los medicamentos que se emplean para el manejo del dolor?
	Pregunta 8	En pacientes con NDP ¿cuál es el manejo o tratamiento de primera línea?
	Pregunta 9	En pacientes con NDP ¿es eficaz el tratamiento con anticonvulsivantes?
	Pregunta 10	En pacientes con NDP ¿es eficaz el tratamiento con antidepresivos?
	Pregunta 11	En pacientes con NDP ¿es eficaz el tratamiento con analgésicos opioides?
	Pregunta 12	En pacientes con diagnóstico de NDP ¿cuáles de los medicamentos empleados tienen mayor eficacia para el tratamiento del dolor?

Tabla N°2:

“Significado de la calidad de la evidencia, fuerza y dirección de la recomendación según GRADE”.

“Calidad de la evidencia”	Significado
“ALTA” 	“Es muy probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado”.
“MODERADA” 	“Es probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es posible que cambien el estimado”.
“BAJA” 	“Es muy probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es probable que cambien el estimado”.
“MUY BAJA” 	“El estimado del efecto no es certero”.
Fuerza de la recomendación	Significado
“Fuerte a favor”	“Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables”. “Recomendamos hacerlo”
“Condiciona a favor”	“Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables”. “Sugerimos hacerlo”
“Fuerte en contra”	“Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables”. “Recomendamos no hacerlo”
“Condiciona en contra”	“Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables”. “Sugerimos no hacerlo”
“Punto de buena práctica clínica”	“Practica recomendada, basada en la experiencia clínica del comité de expertos”.

“GRADE”: “Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations”.

“Validación y contextualización de las recomendaciones”

Se realizó una reunión por la plataforma zoom video, versión 1.0 con 5 expertos clínicos (endocrinólogos, neurólogos y médico familiar), además se envió una invitación a un representante de los pacientes sin embargo no se hizo presente en la reunión. Durante la reunión, se expusieron los objetivos de la guía, proyectando las preguntas clínicas con sus respectivas recomendaciones. Posteriormente, se realizó la discusión de las preguntas y observaciones por parte de los expertos; siendo contestadas por todo el grupo elaborador.

Se aplicó “la técnica Delphi”¹³ para así poder establecer un consenso entre los expertos y recoger sus aportes en relación a las recomendaciones. Finalmente, se utilizó el coeficiente de validación de contenido V de Aiken y, se consideró como válido un valor puntual igual o mayor de 0.7 para establecer la concordancia entre los expertos, **Anexo 5**.

“Revisión por expertos externos”

La GPC de NDP fue enviada para su revisión vía correo electrónico a un experto clínico internacional (médico diabetólogo de Argentina), el cual es mencionado en los agradecimientos.

“Implementación y actualización de la GPC”

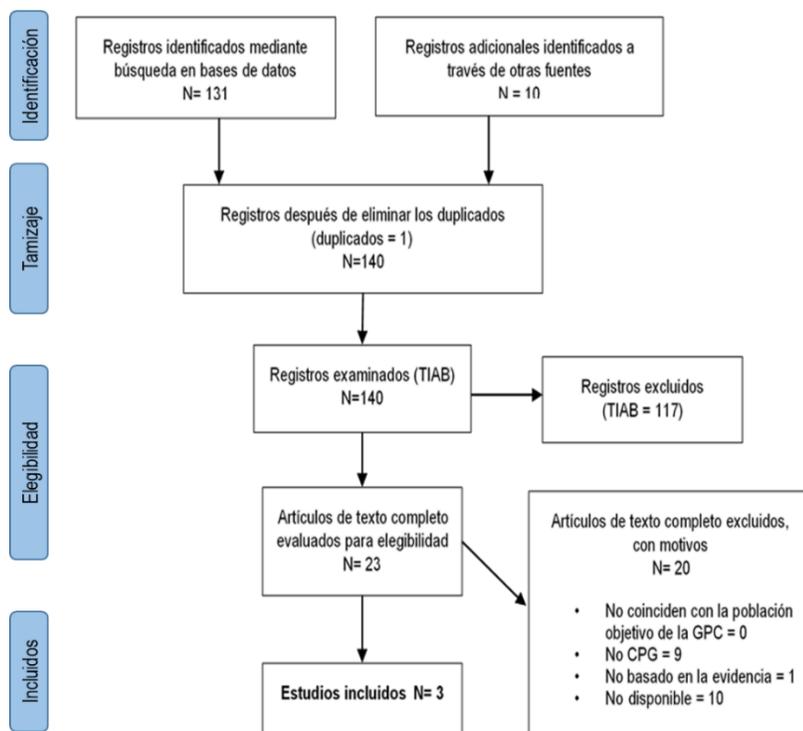
Tanto para el HNDAC como para las instituciones que quisieran implementar esta GPC, el proceso inicia con su difusión en el portal web de la institución. Se deberán realizar capacitaciones continuas al personal de salud y/o administrativo (envío de recordatorios, mails, etcétera) así como considerar a la guía como referente en reuniones multidisciplinarias. La evaluación y el monitoreo debe estar a cargo de las oficinas de calidad o quien haga sus veces.

La presente guía actualizará cada 3 años o un periodo menor si se cumplen algunas de las condiciones siguientes: i) se publican nuevas actualizaciones de guías, que cumplan los criterios de adaptación o ii) aparecen nuevas intervenciones farmacológicas avaladas por guías internacionales

RESULTADOS

Se encontraron 23 documentos los cuales fueron evaluados para elegibilidad y finalmente se incluyeron 3 GPC (**Ver gráfico N°1**): “Clinical Practice Guidelines of Neuropathy”, de «Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee¹⁴» 2018, “Clinical Practice Guidelines of Diabetic Neuropathy”, de «British Medical Journal - Best Practice¹⁵» 2019 y “Clinical Practice Guidelines for Management of Diabetes neuropathy” de «Scottish Intercollegiate Guidelines Network¹⁶» 2017. El número de recomendaciones de cada GPC varió entre 3-12 recomendaciones. En cuanto a la valoración mediante la metodología “AGREE-II” de las guías previamente seleccionadas el puntaje global osciló entre 72% a 88% (media 80%), en el dominio 1 (alcances y objetivos) entre 75% y 86% (media 80%) y en el dominio 3 (rigor metodológico) entre 67% a 90% (media 79%). **Ver tabla N°3**

Gráfico N°1: Flujograma de identificación y selección



GPC: Guías de práctica clínica, TIAB: Título y Abstract

Tabla N°3: Características generales de las GPC seleccionadas y resultados de la valoración con la herramienta AGREE II

GPC Año	País o región	N° de Recomendaciones	Tipo de metodología	DOMINIOS AGREE						
				“DOMINIO 1 Alcances y Objetivos”	“DOMINIO 2 Participación de los implicados”	“DOMINIO 3 Rigor en la elaboración”	“DOMINIO 4 Claridad en la presentación”	“DOMINIO 5 Aplicabilidad”	“DOMINIO 6 Independencia editorial”	“DOMINIO GLOBAL”
CANADÁ 2018	Canadá	12	GRADE	86%	92%	90%	81%	77%	100%	87.7%
BMJ Best Practice 2019	Reino Unido	12	GRADE	75%	75%	67%	100%	92%	83%	82%
SIGN 2017	Escocia	3	SIGN	78%	86%	72%	92%	54%	63%	72.83%

GPC: “Guía de Práctica Clínica”, **BMJ:** “British Medical Journal”, **SIGN:** “Scottish Intercollegiate Guidelines Network”

RECOMENDACIONES

La guía formuló 12 preguntas sobre neuropatía diabética periférica, divididas en 2 grupos: diagnóstico y tratamiento. En respuesta a estas preguntas se adoptaron 17 recomendaciones (9 recomendaciones “fuertes a favor”, 3 “condicionales a favor”, 1 “condicional en contra” y 4 “puntos de buena práctica clínica”). ver **tabla N°4**. El comité de expertos tuvo una concordancia adecuada (puntajes mayores de 0.7 en el coeficiente V de Aiken) al momento de valorar las recomendaciones adoptadas. La recomendación de los medicamentos de primera línea para el manejo de neuropatía diabética: pregabalina, gabapentina y duloxetina, obtuvo un 100% de aceptabilidad entre el grupo de expertos, al igual que la eficacia, tolerabilidad y seguridad de la duloxetina para mejorar significativamente la intensidad del dolor, la matriz completa se encuentra disponible en el **anexo 3**. En el siguiente cuadro se muestran las recomendaciones clínicas adoptadas con cada una de sus preguntas.

Tabla N°4: Resumen de recomendaciones para el manejo farmacológico de la DM2 en pacientes con neuropatía diabética periférica.

Tabla 4 – Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica				
N° Pregunta	“Recomendaciones o puntos de buena práctica clínica”	Tipo	“Fuerza y dirección”	“Calidad de evidencia”
Diagnóstico 1: En pacientes con DM2 ¿Cuándo debe iniciar la detección de NPD?	“Se recomienda que la detección de neuropatía diabética periférica debe iniciar con el diagnóstico de DM 2 y el paciente debe acudir anualmente para su evaluación y descarte”.	Re	“Condicional a favor”	“Muy baja”
2: En pacientes con DM1 ¿Cuándo debe iniciar la detección de NPD?	“Todos los pacientes deben ser sometidos a exámenes de detección de neuropatía diabética periférica 5 años después del diagnóstico de DM 1 y acudir anualmente o más frecuente, dependiendo de sus factores de riesgo”.	Re	“Condicional a favor”	“Muy baja”

<p>3: En un paciente con diagnóstico de DM ¿Qué síntomas y signos se deberían evaluar para identificar NDP?</p>	<p>“Los síntomas más comunes incluyen dolor, pérdida de sensibilidad en los pies y dedos de los pies, disestesias (sensaciones anormales desagradables de ardor y hormigueo asociados con lesiones de nervios periféricos), sensación de ser pinchado con alfileres y entumecimiento. El examen de las extremidades inferiores además debe acompañarse de la evaluación vascular y la integridad de la piel”.</p>	<p>PBP</p>		
<p>4: En pacientes con diagnóstico de DM ¿Qué métodos diagnósticos se realizarían para la detección de NDP?</p>	<p>“La detección de neuropatía periférica debe realizarse evaluando la pérdida de sensibilidad al monofilamento de Semmes – Weinstein de 10 g o a la pérdida de sensibilidad a la vibración con diapason 128Hz en el dorso del primer orjejo”.</p>	<p>Re</p>	<p>“Fuerte a favor”</p>	<p>“Muy alta”</p>
<p>Tratamiento no farmacológico 5: En pacientes con diagnóstico de DM ¿Es eficaz el control de la glucosa en el manejo de neuropatía diabética periférica?</p>	<p>“La insulino terapia intensiva, con el objetivo de mantener los niveles de hemoglobina glicosilada y la glicemia cerca al rango normal, retrasa la aparición y progresión de la neuropatía diabética en pacientes con DM 1”.</p>	<p>Re</p>	<p>“Fuerte a favor”</p>	<p>“Muy alta”</p>
	<p>“En el caso de los pacientes con diabetes DM 2, mantener los niveles objetivos de glicemia y hemoglobina glicosilada, está asociado al retraso de neuropatía diabética periférica”.</p>	<p>Re</p>	<p>“Condicional a favor”</p>	<p>“Alta”</p>

<p>6: En pacientes con diagnóstico de NDP ¿Qué tratamiento no farmacológico es emplea para el manejo del dolor?</p>	<p>“En el manejo de la disfunción del equilibrio en pacientes con neuropatía diabética periférica, se recomiendan los ejercicios de fortalecimiento de las extremidades inferiores (ejercicios de propiocepción para tobillo en cadena abierta y cerrada, postura en una sola pierna y deslizamiento en pared)”.</p>	<p>PBP</p>		
	<p>“La estimulación eléctrica transcutánea se puede usar solo o se puede agregar a las terapias existentes en casos refractarios”.</p>	<p>PBP</p>		
<p><i>Tratamiento farmacológico</i> 7: En pacientes con diagnóstico de NDP ¿qué medicamentos se emplean para el manejo del dolor?</p>	<p>“Los medicamentos más usados para el tratamiento del dolor son: Anticonvulsivos, antidepresivos y analgésicos opioides”.</p>	<p>Re</p>	<p>“Fuerte a favor”</p>	<p>“Muy alta”</p>
	<p>“Otra opción terapéutica efectiva incluye los aerosoles tópicos de nitrato y la capsaicina tópica puede ser usado sola o en combinación con otras terapias para el dolor refractario”.</p>	<p>Re</p>	<p>“Fuerte a favor”</p>	<p>“Alta”</p>
<p>8: En pacientes con NDP ¿Cuál es el manejo o tratamiento de primera línea?</p>	<p>“La pregabalina, duloxetina y gabapentina se consideran fármacos de primera línea para el tratamiento de neuropatía diabética dolorosa”.</p>	<p>PBP</p>		

<p>9: En pacientes con NDP ¿Es eficaz el tratamiento con anticonvulsivantes?</p>	<p>“Se recomienda el uso de medicamentos anticonvulsivos, que pueden usarse solos o en combinación para aliviar la neuropatía periférica dolorosa: pregabalina”.</p>	<p>Re</p>	<p>“Fuerte a favor”</p>	<p>“Muy alta”</p>
	<p>“Se recomienda el uso de medicamentos anticonvulsivos, que pueden usarse solos o en combinación para aliviar la neuropatía periférica dolorosa: gabapentina y valproato”.</p>	<p>Re</p>	<p>“Fuerte a favor”</p>	<p>“Alta”</p>
<p>10: En pacientes con NDP ¿Es eficaz el tratamiento con antidepresivos?</p>	<p>“Los siguientes medicamentos Antidepresivos pueden usarse solos o en combinación para aliviar la neuropatía periférica dolorosa: Amitriptilina, duloxetina, venlafaxina”.</p>	<p>Re</p>	<p>“Fuerte a favor”</p>	<p>“Alta”</p>
<p>11: En pacientes con NDP ¿Es eficaz el tratamiento con analgésicos opioides?</p>	<p>“En personas que no responden a los anticonvulsivos, antidepresivos o al aerosol tópico de nitrato, los analgésicos opioides pueden utilizarse, sin embargo, los prescriptores deben ser cautelosos debido a los riesgos de abuso, dependencia y tolerancia”.</p>	<p>R</p>	<p>“Fuerte a favor”</p>	<p>“Alta”</p>
	<p>“La oxidona se emplea para el tratamiento de neuropatía diabética, pero no hay pruebas convincentes de que tenga valor en el tratamiento de neuropatía diabética dolorosa”.</p>	<p>R</p>	<p>“Condicional en contra”</p>	<p>“Baja”</p>

<p>12: En pacientes con diagnóstico de NDP ¿Qué medicamentos empleados tienen mayor eficacia para el tratamiento del dolor?</p>	<p>“La duloxetina ha demostrado ser seguro, de mejor eficacia y tolerabilidad en el manejo de neuropatía diabética dolorosa, puede ser usado solo o agregado a pregabalina o gabapentina y la dosis recomendada es de 60 mg una vez al día o 60 mg 2 veces al día, además mejora significativamente la intensidad del dolor después de 12 semanas en pacientes con neuropatía diabética dolorosa y sin depresión comórbida”.</p>	<p>Re</p>	<p>“Fuerte a favor”</p>	<p>“Alta”</p>
<p>Re: Recomendación; PBP: “Punto de buena práctica clínica”</p>				

DIAGNÓSTICO

Pregunta 1: En pacientes con DM 2 ¿Cuándo debe iniciar la detección de NDP?

Recomendación:

“La detección de NDP debe iniciar con el diagnóstico de DM tipo 2 y el paciente debe acudir al menos anualmente o más frecuente, dependiendo de sus factores de riesgo” (Recomendación “condicional a favor”, nivel de evidencia “muy baja”).

Pregunta 2: En pacientes con DM 1 ¿Cuándo debe iniciar la detección de NDP?

Recomendación:

“Todos los pacientes deben ser sometidos a exámenes de detección de NDP 5 años después del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 y acudir anualmente o más frecuente, dependiendo de sus factores de riesgo” (Recomendación “condicional a favor”, nivel de evidencia “muy baja”).

La guía de Best Practice 2019 reportó la evidencia de varias cohortes observacionales grandes y el DCCT/EDIC por sus siglas en inglés (“ensayo de control y complicaciones de la diabetes / estudio de Epidemiología observacional de intervenciones y complicaciones de la diabetes”) da a conocer

que la NDP se presenta aproximadamente en el 20% de las personas con DM 1 luego de 20 años de enfermedad. Estas estimaciones se han visto asociadas a factores de riesgo como la glucemia, estatura alta (aproximación para la longitud del nervio), tabaco, presión arterial, obesidad, hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL, edad avanzada, entre otros¹⁷⁻².

La guía de Canadá 2018 seleccionó un estudio de Rodica PB et al¹⁸, estudio de cohorte en el que se incluyó a 2159 participantes con DM2 y enfermedad coronaria de base durante un periodo de 4 años, estos fueron distribuidos en 2 grupos; 1075 participantes no presentaba NDP al inicio vs 1084 participantes que presentaban NDP. A ambos grupos se les asignó al azar 2 estrategias para recibir de manera aleatoria medicamentos sensibilizantes de insulina (SI) - tratados con metformina, tiazolidinedionas y los que proporcionan insulina (PI) - tratados con sulfonilureas e insulina para el control glicémico. La NDP se evaluó mediante 2 instrumentos, el “instrumento de detección de neuropatía de Michigan” (IDNM) que tiene como un punto de corte >2 y la puntuación de síntomas que es más sensible si es ≥ 7 puntos. Los resultados demostraron que aproximadamente el 16% de los participantes de BARI 2 (Investigación sobre angioplastia y revascularización en la diabetes 2 por sus siglas en inglés) tenían una puntuación de síntomas IDNM ≥ 7 . En los que tenían NDP en comparación con los que no tenían NDP, la duración de la diabetes era mayor (11 ± 9 vs. 10 ± 8 años, $P < 0,01$) y; tenían HbA1c ligeramente superior ($7,7 \pm 1,6$ vs. $7,6 \pm 1,6$ %, $P = 0,02$)¹⁸.

Pregunta 3: En un paciente con diagnóstico de DM ¿Qué síntomas y signos se deberían evaluar para identificar NDP?

Recomendación

“Los síntomas más comunes incluyen dolor, pérdida de sensibilidad en los pies y dedos de los pies, disestesias (sensaciones anormales desagradables de ardor y hormigueo asociados con lesiones de nervios periféricos), sensación de ser pinchado con alfileres y entumecimiento. El examen de las extremidades inferiores además debe acompañarse de la evaluación vascular y la integridad de la piel”. (“Punto de Buena Práctica Clínica”).

La guía de Canadá 2018 seleccionó un artículo del autor Vinik, A.I¹⁹. en el que se describe los síntomas que presentan los pacientes con NDP, estos suelen afectar principalmente a los pies y progresan en sentido proximal. Estos síntomas se clasifican de acuerdo al tipo de fibra afectada; Fibras grandes mielinizadas tipo A alfa y beta: que presentan síntomas como entumecimiento, hormigueo,

dolor persistente o persistente, debilidad, ataxia con falta de equilibrio, caídas. Y fibras pequeñas mielinizadas y desmielinizadas tipo A delta y tipo C: que presentan síntomas como dolor ardiente con sensación de punzadas y descargas eléctricas, alodinia, hiperalgesia, hiperestesia. Así mismo, clasifican a los síntomas que son predominantemente sensoriales como “síntomas positivos” a aquellos pacientes que presentan: hormigueo, ardor, dolor; y “síntomas negativos” en presencia de: pérdida sensorial, debilidad y entumecimiento.

Pregunta 4: En pacientes con diagnóstico de DM ¿Qué métodos diagnósticos se realizarían para la detección de NDP?

Recomendación:

“La detección de NDP debe realizarse evaluando la pérdida de sensibilidad al monofilamento de Semmes – Weinstein de 10 g o a la pérdida de sensibilidad a la vibración con diapason 128Hz en el dorso del primer orjejo”. (Recomendación “fuerte a favor”, nivel de evidencia “muy alta”).

La guía de Canadá 2018 recomienda que para el diagnóstico de NDP se debe evaluar la pérdida de sensibilidad al monofilamento de 10 g o a la vibración con diapason 128Hz, la recomendación está basada en la investigación de Perkins BA et al²⁰; cuyo objetivo fue evaluar la utilidad de 4 pruebas sensoriales rápidas (el examen de monofilamento Semmes-Weinstein de 10 g, la sensación de dolor superficial, la prueba de vibración por el método on-off y la prueba de vibración por el método cronometrado) realizado en 478 personas de manera aleatoria (a partir de 4 fuentes: pacientes que asisten a una clínica de diabetes con estado no conocido de neuropatía, pacientes derivados a una clínica de investigación de ND por sospecha de neuropatía, personas con estado desconocido de neuropatía que asistieron a una clínica por anuncios y sujetos referidos) , empleadas para el diagnóstico de ND, así como herramienta de pronóstico para complicaciones de pie diabético. El estudio reportó una especificidad del 96% y sensibilidad 77% al Monofilamento 10g; en la prueba de vibración con diapason 128Hz (mediante el método on-off): la especificidad fue del 99% y la sensibilidad del 53%²⁰; en las prueba de sensación de dolor superficial, la especificidad fue del 97% y la sensibilidad del 59% y finalmente la prueba de vibración por el método cronometrado reportó una especialidad de 98% y sensibilidad de 80%. Se concluye que la prueba de “monofilamento Semmes-Weinstein de 10 g” y la prueba de vibración por el método on-off, tienen alta sensibilidad y especificidad, además que son rápidas de realizar.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO:

Pregunta 5: En pacientes con diagnóstico de DM ¿Es eficaz el control de la glucosa en el manejo de NDP?

Recomendaciones:

“La insulino terapia intensiva, con el objetivo de mantener los niveles de hemoglobina glicosilada y la glicemia cerca al rango normal, retrasa la aparición y progresión de la NDP en pacientes con DM tipo 1” (Recomendación “fuerte a favor”, nivel de evidencia “muy alta”).

“En el caso de los pacientes con DM tipo 2, mantener los niveles objetivos de glicemia y hemoglobina glicosilada, está asociado al retraso de neuropatía diabética periférica”. (Recomendación “condicional a favor”, nivel de evidencia “alta”).

La guía de Canadá 2018 seleccionó 1 ensayo clínico aleatorizado de James W et al²¹; con el objetivo de evaluar el impacto del tratamiento intensivo con insulina (tres o más inyecciones de insulina diarias o infusión subcutánea continua de insulina, guiada por autocontrol de glucosa en sangre) en comparación con el tratamiento convencional con insulina (una o dos inyecciones de insulina diaria), en pacientes correspondientes al “Ensayo de Control y Complicaciones de diabetes mellitus tipo 1” (ECCD) , 13 a 14 años posteriores al cierre de dicho estudio, 1186 pacientes decidieron participar, de los cuales 603 pacientes habían recibido tratamiento intensivo con insulina y 583 habían recibido tratamiento convencional, la neuropatía clínica se definió por síntomas y signos sensoriales o cambios reflejos compatibles con polineuropatía distal y se confirmó daño de SNC en aquellos que presentaban dos o más nervios afectados. Los resultados mostraron que la prevalencia de neuropatía aumentó entre el 9 al 25% en los pacientes con tratamiento intensivo y entre el 17 al 25% en el grupo que recibió tratamiento convencional, con una diferencia significativa entre ambos grupos ($P < 0.001$) y la incidencia de neuropatía permaneció bajo en el grupo de terapia intensiva (22%) que los de tratamiento convencional (28%) ($P = 0.0125$). Así mismo se consideraron resultados al cierre del ECCD, en donde la HbA1C (hemoglobina glicosilada) media fue “significativamente menor en el grupo de tratamiento intensivo en comparación con el convencional” (7.4 frente a 9.1 %, $P < 0.0001$). Al primer año, las diferencias en HbA1C se redujeron sustancialmente (7.9 % intensivo frente a 8.3 % convencional, $P < 0.0001$), y dentro de 5 años los niveles de HbA1C ya no diferían entre los grupos (8.1 % intensivo frente a 8.2 % convencional, $P = 0,11$). A pesar de niveles similares

de HbA1C, los sujetos que recibieron tratamiento intensivo continuaron teniendo una incidencia acumulada más baja de neuropatía, retinopatía y nefropatía que los sujetos de tratamiento convencional²¹.

La guía de Canadá 2018 seleccionó 1 revisión sistemática de Lynn A. et al²²; sobre el control de glucosa y neuropatía diabética basada en diferentes ensayos clínicos experimentales: El ensayo de Kunamoto et al, fue uno de los primeros ensayos clínicos aleatorizado que informó sobre los efectos beneficiosos del control de la glucosa, evaluando a 110 pacientes de los cuales aquellos que tuvieron un control estricto de glucosa alcanzaron una HbA1C de 7.4% vs una HbA1C de 9.4% en aquellos con control convencional. Otro ensayo, el de UKPDS (UK Estudio Prospectivo de Diabetes, por sus siglas en inglés) evaluó a un total de 3867 pacientes jóvenes con DM2 de reciente diagnóstico, al final del ensayo los pacientes con control intensivo alcanzaron una A1c 7% vs 7.9% con control estándar, se llegó a la conclusión de un efecto beneficiosos para NDP durante 15 años posteriores al ensayo; mientras que el estudio de VA-CSDM (Estudio cooperativo de asuntos veteranos sobre el control glucémico y complicaciones en la diabetes mellitus tipo 2, por sus siglas en inglés) logró una diferencia de HbA1c hasta en un 2% entre el control intensivo vs el convencional (64% vs 69%) en la prevalencia de NDP. La conclusión del presente estudio de revisión está basada en la demostración de que un control más estricto de la glucosa podría tener un “efecto beneficioso en la prevención de la progresión de NDP en pacientes con DM2”²².

Pregunta 6: En pacientes con diagnóstico de NDP ¿Qué tratamiento no farmacológico es emplea para el manejo del dolor?

Recomendaciones:

“En el manejo de la disfunción del equilibrio en pacientes con NDP, se recomiendan los ejercicios de fortalecimiento de las extremidades inferiores (ejercicios de propiocepción para tobillo en cadena abierta y cerrada, postura en una sola pierna y deslizamiento en pared)” (Punto de Buena Práctica Clínica).

“La estimulación eléctrica transcutánea se puede usar solo o se puede agregar a las terapias existentes en casos refractarios” (“Punto de Buena Práctica Clínica”).

La guía Best Practice seleccionó 1 revisión sistemática de Ites, K et al²³; en este estudio de cohorte, prospectivo, simple ciego, participaron 2 grupos; en el primer grupo de intervención se realizaron

ejercicios para las extremidades inferiores que consistían en ejercicios de tobillo de cadena abierta y cerrada, deslizamientos de pared y postura de una sola pierna durante un periodo de 3 semanas, mientras que, en el segundo grupo de control se realizaron los ejercicios de flexión del cuello y estabilización escapular. Los participantes de ambos grupos realizaron 3 ensayos de cada medida de resultado (postura en tándem, postura de una sola pierna y alcance funcional) y completaron la escala de confianza en el equilibrio específico de las actividades (ABC) antes y después de la intervención²³. Al final del estudio, el grupo de intervención mostró mejoras significativas en las 3 medidas de resultado funcionales a diferencia del grupo control, el cual no mostró mejoras significativas (tamaño del efecto, por sus siglas en inglés $ES = 1,32 \pm 0,63$ para la postura de una sola pierna, $0,476 \pm 0,553$ para el alcance funcional y $0,448 \pm 0,539$ para la postura en tándem). Estos resultados mostraron que un régimen de ejercicio breve e intenso de las extremidades inferiores podría conducir a mejoras en los 3 parámetros clínicos del equilibrio en un grupo de personas mayores con neuropatía diabética periférica. Aunque el artículo obtuvo una puntuación 4/9 en los criterios Delphi, que es traducido como una calidad de baja a moderada, las medidas de resultado fueron de relevancia clínica, ya que, se mostraron resultados estadísticamente y clínicamente significativos, atribuyéndole un grado B de recomendación clínica. Estableciéndose que los ejercicios de fortalecimiento de las extremidades inferiores fueron la única intervención que tuvo evidencia de investigación para tratar la disfunción del equilibrio en los pacientes con neuropatía diabética periférica²³.

La estimulación eléctrica transcutánea se puede usar solo o se puede agregar a las terapias existentes en casos refractario; la guía de Best Practice 2019 seleccionó un artículo de Dubinski, R, M et al²⁴. Se realizaron 2 estudios de clase II en el que se comparó la “estimulación nerviosa eléctrica transcutánea” (ENET) con la ENET-simulada, y además un estudio de clase III en donde se comparó a la estimulación muscular de alta frecuencia con ENET para la mejora del dolor en la NDP leve. Concluyéndose que la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea generó una reducción moderada en la “Escala visual analógica” (“EVA”) (con un intervalo de confianza del 95%); considerándose como manejo de la NDP dolorosa y otorgándole un nivel de evidencia grado B de recomendación²⁴.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Pregunta 7: En pacientes con diagnóstico de NDP ¿qué medicamentos se emplean para el manejo del dolor?

Recomendaciones:

“Los medicamentos más usados para el tratamiento del dolor son: Anticonvulsivos, antidepresivos y analgésicos opioides (Recomendación fuerte a favor, nivel de evidencia muy alta).

Otra opción terapéutica efectiva incluye los aerosoles tópicos de nitrato y la capsaicina tópica puede ser usado sola o en combinación con otras terapias para el dolor refractario”. (Recomendación “fuerte a favor”, nivel de evidencia “alta”).

La guía de Canadá 2018 seleccionó el artículo de Agrawal, R,P et al²⁵; el cual es un estudio doble ciego realizado de manera aleatoria, controlado con un placebo cuyo objetivo fue probar la eficacia y seguridad del trinitrato de glicerina en spray (TGS) en el tratamiento de la NDPD. Se seleccionaron 48 pacientes con DM 2 y ND dolorosa, distribuidos en dos grupos, el grupo A recibió trinitrato de glicerina en spray 0.4 mg/día antes de dormir, en ambos pies y el grupo B recibió un placebo, 40% de propilenglicerol en agua, ambos por 4 semanas. Durante la primera fase, al inicio y a las 4 semanas se evaluó el dolor mediante: el “cuestionario del dolor de McGill” (MPQ), “escala analógica visual” (EVA), “intensidad del dolor actual” (IDA) y la “escala de Lickerts” de 11 puntos. (Luego siguió un periodo de lavado (tiempo necesario para eliminar la influencia del tratamiento previamente recibido) por 2 semanas y posteriormente recibieron 4 semanas de régimen cruzado de tratamiento. Los resultados demostraron diferencias en la puntuación del dolor entre TGS y placebo fueron significativos en ambos grupos. La escala de EVA disminuyó significativamente ($p < 0.001$) desde 7.18 +/- 0.73 a 4.68 +/- 1.36 en el grupo A y desde 7.52 +/- 0.60 a 4.57 +/- 0.98 en grupo B cuando son tratados con TGS. En placebo, los cambios en la escala de dolor fueron desde 7.05 +/- 1.09 a 6.45 +/- 1.34 y 7.57 +/- 0.8 a 6.90 +/- 1.09 en el grupo A y B respectivamente. La escala MPQ redujeron significativamente ($p < 0.001$) desde 29.73 +/- 1.88 a 18.10 +/- 4.21 en el grupo A, y desde 29.43 +/- 2.29 a 18.10 +/- 4.2 en grupo B con TGS, A diferencias del grupo de placebo, que no se encontró cambios significativos. Así mismo, la reducción en la escala de lickerts fue significativo ($p < 0.001$) con TGS en ambos grupos, desde 7.95 +/- 0.58 a 4.23 +/- 0.81 y desde 7.29 +/- 0.72 a 3.76 +/- 0.54 en comparación con el placebo, donde los cambios en la escala del dolor fueron insignificantes. Mientras que, en la escala IDA, la reducción fue significativa ($p < 0.001$) en el grupo A desde 4.18 +/- 0.39 a 2.18 +/- 0.39 y desde 2.95 +/- 0.74 a 1.95 +/- 0.67 para el “grupo B” tratado con TGS. En el caso del grupo que recibió placebo, los cambios en la escala IDA fueron desde 3.32 +/- 0.72 a 3.77 +/- 0.53 en el grupo A y desde 4.00 +/- 0.55 a 2.95 +/- 0.80 en el grupo B. El estudio demostró que el fármaco proporcionó una mejora significativa en la NDPD, y fue bien tolerado por todos los pacientes, evidenciando efectos adversos como: palpitaciones y dolor de cabeza (en 5 pacientes)²⁵.

Se seleccionó otro artículo de Yuen, K, C et al²⁶, un ensayo doble ciego realizado de manera aleatoria, controlada con un placebo. En el estudio fueron seleccionados 22 pacientes quienes fueron aleatorizados para recibir Dinitrato de Isosorbida en aerosol (30 mg/día administrado en ambos pies antes de dormir) o placebo (40% de propilenglicol en agua) durante 4 semanas, con un intercambio de tratamiento por 4 semanas más luego un periodo de lavado de 2 semanas. El dolor y los síntomas sensoriales asociados a neuropatía dolorosa fueron evaluados cada 15 días mediante la “escala analógica visual” (EVA) y la “escala de Lickert”³⁸. Como resultado, el Dinitrato de Isosorbida en aerosol mostró una reducción en el dolor neuropático ($p=0.02$) y en la sensación de ardor ($p=0.006$), demostrando ser una opción farmacológica alternativa eficaz para el dolor y sensación de ardor en NDP²⁶.

Best Practice 2019 seleccionó 1 revisión sistemática. La RS *Cochrane de Sheena Derry et al*²⁷. En esta RS se incluyeron 6 estudios con un total de 2073 participantes, el control fue “capsaicina tópica al 0.04%”. En 4 de los 6 estudios, el grupo estuvo conformado por 1272 pacientes con el diagnóstico de neuralgia postherpética, en el cual se mostraron que los resultados con respecto a la eficacia fueron favorables con respecto a los controles. En la semana 8 y 12 semanas se encontró un efecto favorable de la capsaicina tópica a “alta concentración” diferente a la de “baja concentración” en los participantes, con un valor de NNT (número necesario para tratar) = 8.8 (IC= 95%: 5.3 a 26) y muy buena mejoría con un NNT=7.0 (IC =95%: 4,6 a 15). “Los participantes tuvieron entre las 2 - 8 semanas y las 2 - 12 semanas disminución de la intensidad del dolor con respecto al valor inicial de al menos 30% y al menos el 50% respectivamente con el uso de la capsaicina, con valores de NNT=10 y 12”. Por otro lado 2 de los 6 estudios restantes de la RS estuvo conformado por 801 participantes con diagnóstico de neuropatía dolorosa por VIH. En ambos estudios se demostró una disminución de la intensidad del dolor del 30% a las 12 semanas de tratamiento con un valor de NNT=5.8 (IC=95%: 3.8 a 12) y 11 respectivamente.

Pregunta 8: En pacientes con NDP ¿Cuál es el manejo o tratamiento de primera línea?

Recomendación:

“La pregabalina, duloxetina y gabapentina se consideran fármacos de primera línea para el tratamiento de neuropatía diabética dolorosa”. (“Punto de buena Práctica Clínica”).

La guía de Best Practice 2019 ha revisado y seleccionado mediante criterios de valoración de calidad metodológica diferentes guías y artículos previamente elaboradas como la guía de la Asociación Americana de Diabetes, ambas guías consideran a la pregabalina o duloxetina como enfoque inicial para el manejo de pacientes con NDP dolorosa; ambos medicamentos han recibido su respectiva aprobación reglamentaria para el manejo del dolor en pacientes con neuropatía por parte de “U.S Food and Drug Administration” (FDA), “Health Canada” y “The European Medicines Agency”, así mismo consideran a la gabapentina como enfoque inicial, sin embargo con este medicamento se tienen que tener en cuenta algunos aspectos como las comorbilidades del paciente y posibles interacciones farmacológicas.

El grupo británico categorizó ambas evidencias como un “Punto de buena práctica clínica”

Pregunta 9: En pacientes con NDP ¿Es eficaz el tratamiento con anticonvulsivantes?

Recomendaciones:

“Se recomienda el uso de medicamentos anticonvulsivos, que pueden usarse solos o en combinación para aliviar la neuropatía periférica dolorosa: pregabalina” (Recomendación “fuerte a favor”, nivel de evidencia “muy alta”).

“Se recomienda el uso de medicamentos anticonvulsivos, que pueden usarse solos o en combinación para aliviar la neuropatía periférica dolorosa: gabapentina y valproato (Recomendación “fuerte a favor”, nivel de evidencia “alta”).

La guía de Canadá 2018 seleccionó 1 ensayo clínico de Richter, R, W et al²⁸, en el que se seleccionó a 246 pacientes con DM y ND dolorosa y se distribuyeron aleatoriamente en 3 grupos para recibir pregabalina 150 mg/día VO, 600 mg/día VO o placebo por 6 semanas (titulación por 2 semanas / dosis fija por 4 semanas). El principal parámetro de evaluación fue la puntuación media de dolor al final del tratamiento. Los resultados identificaron una disminución en la puntuación media del dolor a 4.3 frente a 5.6 para el placebo (P= 0.0002) y aumento la proporción de pacientes que tenían una disminución > 0 = al 50% del dolor inicial (39% frente a 15% para el placebo, P= 0.002) en los pacientes que recibieron pregabalina 600 mg/día VO; a pesar de sus efectos adversos asociados como, mareos (30.5%), somnolencia (18.3%) y cefalea (13.3%); en conclusión, este estudio demostró que la pregabalina a 600 mg/día VO es segura y eficaz para disminuir el dolor y otros síntomas en NDP dolorosa²⁸.

La guía SIGN 2017 seleccionó un artículo de Backonja, M et al²⁹. Fue un ensayo doble ciego realizado de manera aleatoria, el cual estuvo conformado por 165 pacientes (84 pacientes que recibieron gabapentina y 81 que recibieron placebo) con una historia de 1 a 5 años de dolor atribuido a la neuropatía diabética. La principal medida de eficacia fue la “gravedad del dolor diario” medida en la “Escala de Likert” de “11 puntos” (0, “sin dolor”; 10, “peor dolor”). Y las posteriores medidas incluyeron cuestionario de “Dolor McGill-Forma Corta,” resultados del Perfil de Estados de Ánimo, entre otros⁴². Este ensayo estuvo compuesto por 2 fases, una fase de cribado de 7 días y una fase doble ciego de 8 semanas (dosis ajustadas por 4 semanas y dosis fija por 4 semanas). “La puntuación media diaria del dolor” en los pacientes que recibieron gabapentina (de 6.4 a 3.9) fue significativamente menor en comparación al placebo (de 6.5 a 5.1) ($p < 0.001$). Todas las dosis de los pacientes se ajustaron a la tolerabilidad hasta 3600 mg / d. Se demostró que las medidas secundarias de dolor tuvieron mejores resultados en el grupo que recibió gabapentina frente al grupo placebo; a pesar de sus eventos adversos como mareos (24%; $P < 0,001$), somnolencia (23%; $p = 0,003$) y confusión (8%; $p = 0,06$). En conclusión, la gabapentina monoterapia demostró ser eficaz en el tratamiento del dolor y la interferencia del sueño asociado con la NDP²⁹.

EL grupo escoces categorizó esta evidencia como nivel A (estudio con grandes observaciones). El GEG extrapoló esta categorización como una certeza alta.

La guía de Canadá 2018 seleccionó un artículo de Kochar, D, K et al³⁰. Fue ensayo clínico doble ciego realizado de manera aleatoria, controlado con placebo realizado durante 3 meses, donde se seleccionaron a 43 participantes con neuropatía diabética periférica, divididos en 2 grupos (grupo A -medicamento y el grupo B-placebo); luego fueron evaluados clínicamente y mediante la escala de McGill (MPQ), la escala de “intensidad del dolor actual” (IDA) y la “escala analógica visual” (EVA) en conjunto con las “pruebas de la función hepática” y otros efectos adversos relacionados con los medicamentos. Se reportó una mejora significativa en la puntuación del dolor en el “grupo A”, en comparación con el “grupo B”, a los 3 meses ($p < 0,001$): En la “escala de EVA” desde 6 +/- 1.95 (valor inicial) a 3 +/- 2.12 (3 meses). En la escala MPQ, desde 19.47 +/- 6.79 a 9.66 +/- 5.96. Y en la escala IDA desde 2.71 +/- 1.00 a 1.33 +/- 0.66. Se concluyó que el medicamento fue bien tolerado por todos los pacientes, excepto uno, que había elevado los niveles séricos de AST y ALT después de 1 mes de tratamiento, y cuyo tratamiento fue interrumpido. En conclusión, el artículo demostró que el valproato de sodio es bien tolerado, y proporciona una mejora subjetiva significativa en la NDPD³⁰

Pregunta 10: En pacientes con NDP ¿Es eficaz el tratamiento con antidepresivos?***Recomendaciones:***

“Los siguientes medicamentos Antidepresivos pueden usarse solos o en combinación para aliviar la neuropatía periférica dolorosa: Amitriptilina, duloxetina, venlafaxina”. (Recomendación “fuerte a favor”, nivel de evidencia “alta”).

La guía de Canadá 2018 seleccionó un artículo de Max, MB et al³¹. Fue un estudio cruzado aleatorizado, doble ciego, que incluyó a 29 pacientes con neuropatía diabética dolorosa para recibir aleatoriamente placebo y amitriptilina durante 6 semanas. Los resultados indicaron que el grupo que recibe amitriptilina en la primera fase reportó un marcado efecto analgésico, superior al placebo en las semanas 3 a 6 ($p < 0,05$, semana). En la segunda fase, la amitriptilina demostró ser superior al placebo durante la semana 2 ($p < 0,05$) que aumento durante la semana 3 a 6 ($p < 0,001$); reportando que tanto el dolor constante como el dolor lancinante se aliviaron, siendo tolerado incluso a dosis más altas (150 MG dosis máxima) de amitriptilina demostrando mayor alivio en el dolor, pero sin asociarse con la mejora del estado de ánimo. En conclusión, el ensayo demostró que la amitriptilina alivia el dolor en la neuropatía diabética; independiente de la elevación del estado de ánimo³¹.

La guía de Canadá 2018 seleccionó un artículo de Kadiroglu, AK et al³². Fue un ensayo prospectivo, realizado de manera aleatoria, donde se incluyeron 60 pacientes con DM 2 con NDP dolorosa, que fueron divididos en 2 grupos aleatoriamente (placebo y venlafaxina HCL). La gravedad del dolor fue evaluada mediante el EVA, cuestionario de dolor McGill de forma corta y puntuaciones numéricas de escala analógica en la segunda, cuarta y octava semana del estudio⁴⁶. Los resultados mostraron que en el grupo que recibió venlafaxina HCL la gravedad del dolor se midió como 70,0 +/- 13,0 en la escala EVA, como 24,9 +/- 6,2 en el “Cuestionario de dolor de McGill de formato corto” y como 7,2 +/- 1,1 en la escala analógica numérica. En el grupo de control, se midió como 73,0 +/- 8,0 en la EVA, como 26,8 +/- 6,2 en el “cuestionario de dolor de McGill de formato corto” y como 7,4 +/- 0,8 en la escala analógica numérica ($p > 0,05$) demostrándose al final del estudio una gran diferencia en la “gravedad del dolor” entre los grupos. Finalmente, se concluyó que la “venlafaxina” HCL es un medicamento seguro y tolerable para el manejo de los síntomas en la NDPD mostrando su eficacia notablemente en la segunda semana de terapia, a pesar de evidenciarse efectos adversos mínimos como las náuseas³².

Pregunta 11: En pacientes con NDP ¿Es eficaz el tratamiento con analgésicos opioides?***Recomendaciones:***

“En personas que no responden a los anticonvulsivos, antidepresivos o al aerosol tópico de nitrato, los analgésicos opioides pueden utilizarse, sin embargo, los prescriptores deben ser cautelosos debido a los riesgos de abuso, dependencia y tolerancia” (Recomendación “fuerte a favor”, nivel de evidencia “alta”).

“La oxycodona se emplea para el tratamiento de neuropatía diabética, pero no hay pruebas convincentes de que tenga valor en el tratamiento de neuropatía diabética dolorosa” (Recomendación “condicional en contra”, nivel de evidencia “baja”).

La guía de Canadá 2018 seleccionó 1 estudio de Harati, Y et al³³. Fue un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo que incluyó a 131 pacientes con ND dolorosa. Estos pacientes fueron divididos en 2 grupos; un grupo de 65 pacientes tratados con tramadol y por otra parte otro grupo de 66 pacientes que recibieron placebo. Los resultados evidenciaron que el Tramadol, en una dosis media de 210 +/- 113 mg/día, fue significativamente mejor que el placebo para el manejo del dolor de la ND, demostraron que a partir del día 14 a 28, los pacientes del grupo de tramadol tuvieron un mejor alivio del dolor que los pacientes del grupo placebo. Así mismo, en la visita final (día 42), los pacientes tratados con tramadol (2,1 +/- 0,2) tenían significativamente ($p < 0,001$) mayor alivio del dolor frente a los pacientes que recibieron placebo (0,9 +/- 0,2). Sin embargo, se identificaron eventos adversos, donde los más frecuentes fueron las “náuseas con 23.1%, estreñimiento 21.5%, dolor de cabeza 16.9% y somnolencia 12.3%”, pero se concluyó que el tramadol era eficaz y seguro para el manejo del dolor en la ³³.

El equipo de la guía canadiense 2019 seleccionó 1 ensayo clínico de Gimbel, JS et al³⁴. Fue un ensayo clínico doble ciego aleatorizado, controlado con un placebo, que se desarrolló por 6 semanas, el cual estuvo conformado por 159 pacientes que presentaban dolor de intensidad moderada a severa debido a la ND. La administración del medicamento inicio con una dosis de 10 mg de oxycodona a un grupo de 82 pacientes y placebo a un grupo de 77 pacientes cada 12 horas respectivamente. Ciento quince (72%) de 159 sujetos completaron el estudio. De los 44 sujetos (28%) que interrumpieron prematuramente, 12 interrumpieron debido a un tratamiento ineficaz y 11 debido a efectos adversos

eventos. Los resultados evidenciaron que la oxycodona LC (“liberación controlada”) a una dosis media de 37 mg al día (rango 10 a 99 mg/d) proporcionó más analgesia que el placebo, siendo evaluada mediante una escala numérica del dolor de 0 a 10. Las puntuaciones de intensidad del dolor promedio registradas en los diarios de los sujetos desde los días 28 a 42 se redujeron con el uso de oxycodona (4,1 0,3) en comparación con placebo (5,3 0,3) (p 0,002) en la cohorte por “intención de tratar” (ITT según sus siglas en inglés. Finalmente, el estudio demostró que la oxycodona fue efectivo para el manejo del dolor de intensidad entre moderado a severo a causa de la ND³⁴.

Pregunta 12: En pacientes con diagnóstico de NDP ¿Qué medicamentos empleados tienen mayor eficacia para el tratamiento del dolor?

Recomendación:

“La duloxetina ha demostrado ser seguro, de mejor eficacia y tolerabilidad en el manejo de neuropatía diabética dolorosa, puede ser usado solo o agregado a pregabalina o gabapentina y la dosis recomendada es de 60 mg una vez al día o 60 mg 2 veces al día, además mejora significativamente la intensidad del dolor después de 12 semanas en pacientes con neuropatía diabética dolorosa y sin depresión comórbida”. (Recomendación “fuerte a favor”, nivel de evidencia “alta”).

La guía Best Practice 2019 seleccionó 1 Ensayo clínico de Wernicke, JF et al³⁵. En este estudio de doble ciego, se incluyó a un total de 334 pacientes diabéticos sin depresión comórbida, con un tiempo de enfermedad de aproximadamente 10.2 años, siendo más prevalente en este estudio la diabetes mellitus tipo II (91%), estos pacientes fueron distribuidos aleatoriamente al tratamiento del estudio; placebo (n=108), duloxetina 60 mg una vez al día (n=114) y duloxetina 60 mg 2 veces al día (n=112) durante un periodo de 12 semanas. Siendo medida su eficacia principalmente mediante “la puntuación de gravedad media del dolor de 24 horas” registrada por los pacientes diariamente en diarios por una “escala ordinal de 11 puntos” (clasificándola desde 0 = sin dolor a 10 = peor dolor posible). Las medidas secundarias incluyeron “la intensidad del dolor para el peor dolor” (“la puntuación del peor dolor de 24 horas”) y el “dolor nocturno” medido por la “escala ordinal de 11 puntos”. La escala de “Impresión global de mejoría del paciente” (IGP-M), el Índice de dolor breve (BPI) y la Impresión Global Clínica de Gravedad (IGC) registradas en las semanas 4, 8 y 12, así como, Cuestionario de Dolor McGill de Forma Corta (CDM-FC), entre otros. Los resultados obtenidos mediante las medidas empleadas revelaron que tanto la duloxetina en las dosis de 60 mg una vez al día como 60 mg dos veces al día fueron significativos en comparación con el placebo ($P < 0.001$), demostrando ser

segura y eficaz en el tratamiento de la NDPD) Los únicos efectos secundarios fueron náuseas (más frecuente), mareos, somnolencia y fatiga, sin embargo, el estudio concluyó demostrado que la duloxetina tiene una buena tolerabilidad y eficacia el tratamiento de NDP dolorosa³⁵.

CONCLUSIÓN

Para la detección de neuropatía diabética se deben tener en cuenta la sintomatología más común los cuales son: dolor, pérdida de sensibilidad, disestesias, así como evaluar la pérdida de la sensibilidad al monofilamento de “Semmes Weinstein de 10g” o la pérdida de la sensibilidad a la vibración con diapason 128 Hz en el dorso del primer orjejo. Los fármacos de primera elección son la pregabalina, gabapentina y duloxetina, siendo esta última la que ha demostrado ser la más segura, de mejor eficacia y tolerabilidad en el manejo de neuropatía diabética periférica. Se espera que los tomadores de decisiones utilicen los resultados de la presenta GPC para fundamentar el ingreso y uso del monofilamento de Semmes Weinstein como método diagnóstico y de la duloxetina como parte del tratamiento de NDP en el sistema integral de salud peruano.

CONTRIBUCIONES DE LA AUTORÍA:

Todos los autores participaron en la realización de la guía.

MMM y DDA IPT, CAD y RLD se encargaron de realizar la búsqueda sistemática y evaluación de la calidad de los estudios de las recomendaciones para cada pregunta clínica.

Todos los autores participaron en la discusión y formulación de las recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas. Finalmente, todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del presente artículo.

FINANCIAMIENTO:

El presente documento técnico ha sido autofinanciado.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los responsables de la elaboración de la presente Guía de Práctica Clínica declaran no tener ningún conflicto de interés financiero y no financiero, con respecto lo descrito en el presente documento.

AGRADECIMIENTOS:

Agradecemos al Dr. Rubén Saurral, Médico Endocrinólogo Sociedad Argentina de diabetes, Magíster en Diabetes USAL, Vocal titular de la comisión directiva Sociedad Argentina de Diabetes, Subdirector del curso posgrado de Pie Diabético, por la revisión externa que realizó a la presente guía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nascimento, O. J. M. do, Pupe, C. C. B. & Cavalcanti, E. B. U (2016). Diabetic neuropathy Neuropatia diabética. *Rev Dor. São Paulo* **17**, 46–51.
2. Pop-Busui, R. *et al* (2017). Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care* **40**, 136–154.
3. Revilla Tafur, L(2019). Situación de La Vigilancia de Diabetes En El Perú. *Cent. Nac. Epidemiol. Prev. y Control Enfermedades*.
4. Botas Velasco, M., Cervell Rodríguez, D., Rodríguez Montalbán, A. I., Vicente Jiménez, S. & Fernández de Valderrama Martínez, I (2017). An update on the diagnosis, treatment and prevention of diabetic peripheral neuropathy. *Angiologia* vol. 69 174–181.
5. Ramírez López, P. & Acevedo, O (2017). Neuropatía diabética : frecuencia , factores de riesgo y calidad de vida en pacientes de una clínica de primer nivel de atención. *Arch. en Med. Fam.* **19**, 105–111.
6. Centeneo Marmanillo, C (2012). Diagnóstico electrofisiológico de neuropatía sensitivomotora distal en pacientes asintomáticos con diabetes mellitus tipo 2, en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión del Callao: enero 2011 - mayo 2012. *Univ. Nac. mayor san marcos Fac. Med. humana Esc. post-grado*.
7. Pérez-Pevida, B., Llaveró, M., Gargallo, J. & Escalada, J (2016). Complicaciones microvasculares de la diabetes. *Med.* **12**, 958–970.
8. Ministerio de Salud del Perú (2015). Norma técnica de salud para la elaboración y uso de guías de práctica clínica del ministerio de salud. *Minist. Salud del Perú* **1**, 1–18.
9. (2009). *INSTRUMENTO AGREE II*. <http://www.guiasalud.es>.
10. (2015). Documento técnico: metodología para la elaboración de guías de práctica clínica. *Minist. salud* 55.
11. Aguayo-albasini, L. & V1, B. F (2016). Sistema GRADE : clasificación de la fuerza de la evidencia y graduación recomendación. **92**, 82–88.
12. (2007). The ADAPTE Collaboration. Manual for Guideline Adaptation. **Version 1.**, 1–14.
13. Varela-Ruiz, M., Díaz-Bravo, L. & García-Durán, R (2012). Description and uses of the Delphi method in health sciences research. *Investig. en Educ. médica* **1**, 90–95.
14. Bril, V., Breiner, A., Perkins, B. A. & Zochodne, D (2018). Clinical Practice Guidelines : Neuropathy. *Diabetes Canada Clin. Pract. Guidel. Expert Comm.* **42**, 5.
15. Malik, R. A., Alam, U. & Azmi, S (2019). Diabetic neuropathy. *BMJ Best Pract.* 113.

16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (2017). Management of diabetes. *Healthc. Improv. Scotland. Edinburgh* 109–110.
17. Care, D. & Suppl, S. S. (2020) 11. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* **43**, S135–S151.
18. Pop-Busui, R. *et al* (2013). Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care* **36**, 3208–3215.
19. Vinik, A. I (2016). Diabetic Sensory and Motor Neuropathy. *N. Engl. J. Med.* **374**, 1455–1464.
20. Perkins, B. A., Olaleye, D., Zinman, B. & Bril, V (2001). Simple screening test for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* **24**, 250–256.
21. Albers, J. W. *et al* (2010). Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *Diabetes Care* **33**, 1090–1096.
22. Ang, L., Jaiswal, M., Martin, C. & Pop-Busui, R (2014). Glucose Control and Diabetic Neuropathy: Lessons from Recent Large Clinical Trials. *Curr. Diab. Rep.* **14**, 1–15.
23. Ites, K. I. *et al* (2011). Balance interventions for Diabetic Peripheral Neuropathy: A systematic review. *J. Geriatr. Phys. Ther.* **34**, 109–116.
24. Riker, D. K (2010). Assessment: Efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (AN Evidence-Based Review): Utility of transcutaneous electrical nerve stimulation in neurologic Pain disorders. *Neurology* **74**, 1748–1749.
25. Agrawal, R. P. *et al* (2007). Glyceryl trinitrate spray in the management of painful diabetic neuropathy: A randomized double blind placebo controlled cross-over study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **77**, 161–167.
26. Yuen, K. C. J., Baker, N. R. & Rayman, G (2002). Treatment of chronic painful diabetic neuropathy with isosorbide dinitrate spray: A double-blind placebo-controlled cross-over study. *Diabetes Care* **25**, 1699–1703.
27. Derry, S. *et al* (2017). Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**.
28. Richter, R. W. *et al* (2005). Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: A randomized, placebo-controlled trial. *J. Pain* **6**, 253–260.
29. Backonja M. *et al* (1998). Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy

- in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* **280**, 1831–1836.
30. Kochar, D. K. *et al*(2004). Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: A randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM - Mon. J. Assoc. Physicians* **97**, 33–38.
 31. Max, M. B. *et al*(1987). Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* **37**, 589–596.
 32. Kadiroglu, A. K. *et al* (2008). The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications* **22**, 241–245.
 33. Harati, Y. *et al* (1998). Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* **50**, 1842–1846 .
 34. Gimbel, J. S., Richards, P. & Portenoy, R. K (2003). Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology* **60**, 927–934.
 35. Wernicke, J. F. *et al* (2006). A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* **67**, 1411–1420.

ANEXOS

ANEXO 1: Conformación del grupo elaborador de guía de práctica clínica

Nombre	Institución	Profesión/Cargo	Conformación del GEG
Dra. Isabel Angélica Pinedo Torres	HNDAC, MINSA	Servicio de Endocrinología	Experta Clínica / Decisora / Asesor Metodóloga
Dr. Carlos Alexander Alva Diaz	HNDAC, MINSA	Servicio de Neurología	Experto Clínico / Decisor / Asesor Metodólogo
Dr. Rocío Isabel López Durand	HNDAC, MINSA	Servicio de Endocrinología	Experta Clínica
Marycarmen Carolina Mogollon Milla	UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR	Estudiante de Medicina Humana de Pre grado	Metodóloga
Dana Carolina Delgadillo Arredondo	UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR	Estudiante de Medicina Humana de Pre grado	Metodóloga

ANEXO 2: Lista de expertos clínicos que participaron en la adopción de recomendaciones de la guía de práctica clínica

Nombre	Institución
Dr. Marlon Augusto Yovera Aldana	Hospital María Auxiliadora
Dra. Karen Karol Vásquez Quicaño	Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión
Dr. Elden Abraham Perales Salazar	Hospital Nacional Cayetano Heredia
Dr. Víctor Raúl Baca Carrasco	Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión
Dra. Nelly Marilia Cutipa Quispe	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

ANEXO 3: Evaluación de la estrategia de búsqueda

Base de datos	Link	Términos de búsqueda	Resultados que abordaron el ámbito de la guía
Organismos recopiladores de GPC:			
Trip database	https://www.tripdatabase.com	<ul style="list-style-type: none"> • ``Diabetic neuropathy`` 	1
Canadian Medical Association Infobase: Clinical Practice Guidelines (CPG)	https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx	<ul style="list-style-type: none"> • ``diabetic neuropathy`` • ``Neuropathy`` 	1
eGuidelines	www.eguidelines.co.uk	<ul style="list-style-type: none"> • ``diabetic neuropathy`` • ``diabetes`` 	1
Guidelines International Network (G-I-N)	http://www.g-i-n.net/	<ul style="list-style-type: none"> • ``diabetic neuropathy`` • ``neuropathy`` 	0
National Guideline Clearinghouse (NGC)	https://www.guideline.gov/	<ul style="list-style-type: none"> • ``Diabetic peripheral neuropathy`` 	0
National Health and Medical Research Council (NHMRC): Clinical Practice Guidelines	https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications	<ul style="list-style-type: none"> • ``diabetic neuropaty`` • ``neuropathy`` • ``diabetes`` 	0
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	http://www.sign.ac.uk/	<ul style="list-style-type: none"> • ``Diabetic neuropathy`` 	1
Standards and Guidelines Evidence (SAGE)	http://www.cancerview.ca/TreatmentAndSupport/GRCM/ain/GRCSAGE/GRCSAGESearch/	<ul style="list-style-type: none"> • ``Diabetic neuropathy``, • ``neuropathy`` 	0
American College of Physicians Clinical Practice Guidelines	https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines	<ul style="list-style-type: none"> • ``Diabetic neuropathy`` 	1
Best Practice Guidelines	http://rmao.ca/bpg	<ul style="list-style-type: none"> • 	
Base Internacional de guias GRADE	http://sites.bvsalud.org/biggbiblio/	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropad for detecting preclinical diabetic peripheral neuropathy 	0

Organismos elaboradores de GPC:			
National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE)	https://www.nice.org.uk/	VibraTip for testing vibration perception to detect diabetic peripheral neuropathy	1
Australian Clinical Practice Guidelines	https://www.clinicalguidelines.gov.au	Neuropathy, diabetes, diabetic neuropatic, neuropathy AND diabetes	0
New Zealand Guidelines Group	http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group	<ul style="list-style-type: none"> Clinical practice guideline of ``diabetic neuropathy`` 	0
CENETEC – Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud – Mexico	http://www.cenetec.salud.gob.mx/	<ul style="list-style-type: none"> ``Neuropatía diabética``, ``diabetes``, ``guía práctica clínica de neuropatía diabética`` 	0
GuíaSalud. Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud de España	http://portal.guiasalud.es	Neuropatía y diabetes, Neuropatía diabética, Diabetes	0
MINSALUD Colombia	http://gpc.minsalud.gov.co/SitePages/default.aspx	<ul style="list-style-type: none"> Neuropathy diabetic 	0
Bases de datos:			
Medline	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	<ul style="list-style-type: none"> ``Diabetic neuropathy`` ``neuropathic pain`` ``diabetic neuropathy`` 	131
Google Scholar	https://scholar.google.com/p/e/	<ul style="list-style-type: none"> “Neuropathy diabetic” OR “Diabetic guideline” OR “Neuropathy diabetic tratment” OR “Neuropathy diabetic management” 	1
Google	https://www.google.com	<ul style="list-style-type: none"> ``Neuropathy diabetic guideline`` ``diabetic neuropathy`` AND ``guideline`` Diabetes guideline Guía de diabetes mellitus 	3
Epistemonikos GRADE guidelines repository	https://www.epistemonikos.org/en/groups/grade_guideline	<ul style="list-style-type: none"> (title:(diabetic neuropathy) OR abstract:(diabetic neuropathy)) (title:(diabetes AND neuropathy) OR abstract:(diabetes AND neuropathy)) 	0
TOTAL			141

ANEXO 4: Ejemplo del instrumento de evaluación de aplicabilidad de las recomendaciones de la guía de práctica clínica.

Pregunta 1: En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ¿cuándo debe iniciar la detección de neuropatía diabética?					
RECOMENDACIÓN: La detección de neuropatía diabética periférica debe iniciar con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y el paciente debe acudir al menos anualmente o más frecuentemente, dependiendo de sus factores de riesgo (Recomendación “condicional a favor”, calidad de evidencia “muy baja”) – Guía Canadá 2018	Dr. Marlon Augusto Yovera Aldana	Dra. Karen Karol Vásquez Quicaño	Dr. Elden Abraham Perales Salazar	Dr. Víctor Raúl Baca Carrasco	Dra. Nelly Marilia Cutipa Quispe
“En general la recomendación es aceptable”	SI	SI	SI	SI	SI
“El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto”	SI	SI	DUDOSO	SI	DUDOSO
“El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible”	SI	SI	SI	SI	SI
“La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados”	SI	SI	SI	SI	DUDOSO
“En general, la recomendación es aplicable”	SI	SI	SI	SI	SI
“La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso”	SI	SI	SI	SI	SI
“La intervención / equipo está disponible en el contexto de uso”	SI	SI	SI	SI	SI
“La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso”	SI	SI	SI	SI	SI
“No existe limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la recomendación”	SI	SI	SI	SI	DUDOSO

ANEXO 5: Promedios de las puntuaciones otorgadas por el comité de expertos para valorar la pertinencia de las recomendaciones.

Resumen de Promedio de Puntajes otorgado por los jueces expertos y V de Aiken con Intervalos de Confianza al 95% de cada recomendación				
Tópico	Nro. De Recomendación	Promedio de puntajes	V de Aiken	95% intervalo de confianza
Diagnóstico	Recomendación 1	7.4	0.80	[0.76 – 0.87]
	Recomendación 2	8.2	0.90	[0.86 – 0.895]
	Recomendación 3	9	1.00	[1.0 – 1.0]
	Recomendación 4	9	1.00	[1.0 – 1.0]
Control de la glucosa	Recomendación 5	7.6	0.83	[0.73 – 0.95]
	Recomendación 6	7.6	0.83	[0.73 – 0.95]
Tratamiento no farmacológico	Recomendación 7	8.4	0.93	[0.87 – 0.98]
	Recomendación 8	7.2	0.78	[0.75 – 0.84]
Tratamiento Farmacológico	Recomendación 9	9	1.00	[1.0 – 1.0]
	Recomendación 10	6.8	0.73	[0.71 – 0.79]
	Recomendación 11	9	1.00	[1.0 – 1.0]
	Recomendación 12	8.8	0.98	[0.93 – 1.02]
	Recomendación 13	7.2	0.78	[0.75 – 0.84]
	Recomendación 14	9	1.00	[1.0 – 1.0]
	Recomendación 15	8.8	0.98	[0.93 – 1.02]
	Recomendación 16	7.4	0.80	[0.67 – 0.96]
	Recomendación 17	9	1.00	[1.0 – 1.0]

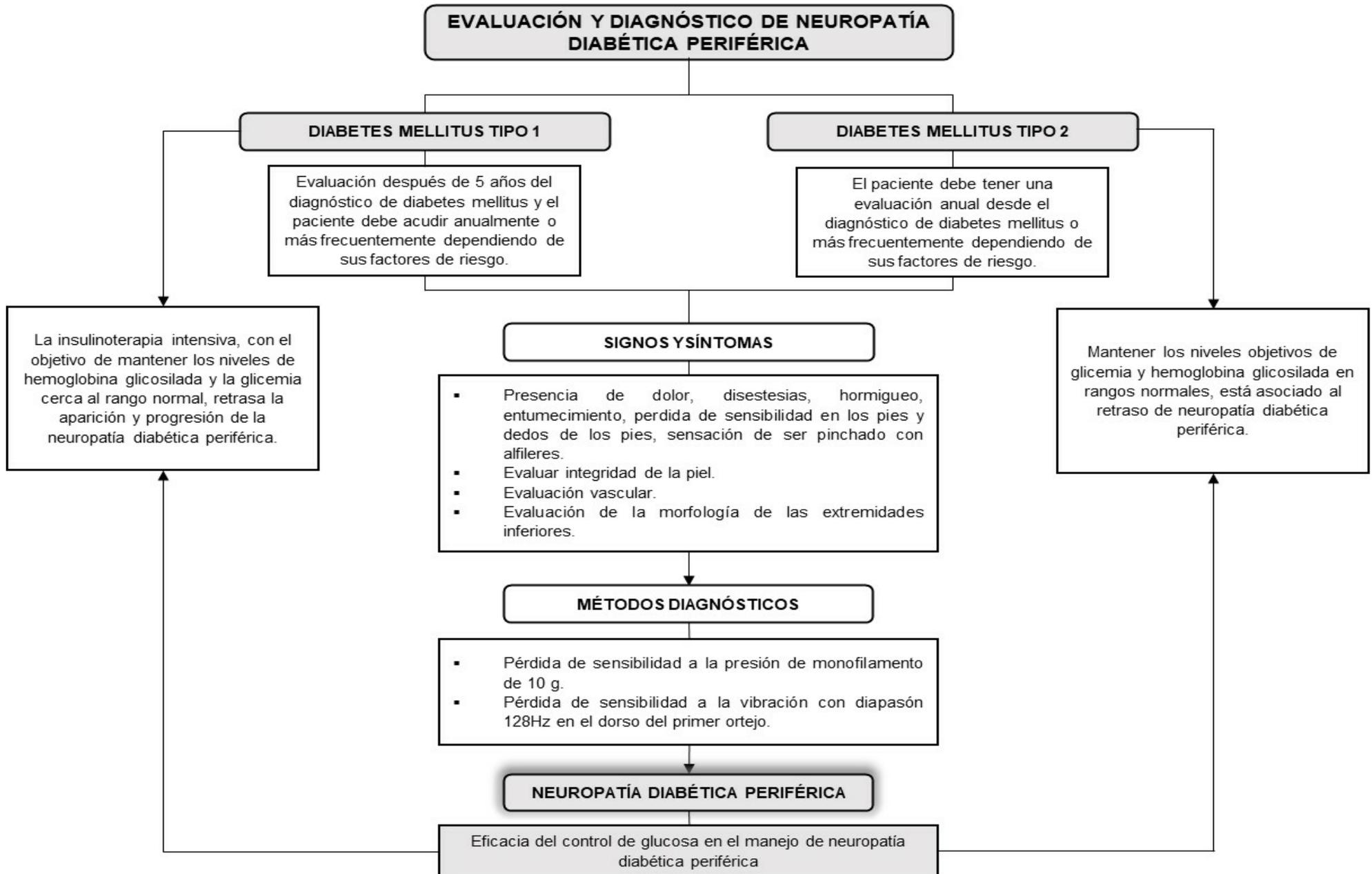
ANEXO 6: Declaración de conflicto de interés del grupo elaborador de la guía de práctica clínica

Criterio	Dra. Isabel Angélica Pinedo Torres	Dr. Carlos Alexander Alva Diaz	Dra. Rocío Isabel López Durand	Marycarmen Carolina Mogollon Milla	Dana Carolina Delgadillo Arredondo
Consultor	NO	NO	NO	NO	NO
Empleado/trabajador de planta	NO	NO	NO	NO	NO
Asesoría como experto	NO	NO	NO	NO	NO
Pago por charlas de cualquier tipo incluido el servicio de portavoz	NO	NO	NO	NO	NO
Pago por preparación de manuscrito	NO	NO	NO	NO	NO
Patentes	NO	NO	NO	NO	NO
Derechos de autor	NO	NO	NO	NO	NO
Pago por desarrollo de presentaciones educacionales de cualquier tipo	NO	NO	NO	NO	NO
Viajes, alojamientos o gastos en reuniones de actividades que no están listadas	NO	NO	NO	NO	NO
Financiamiento de cualquier tipo	NO	NO	NO	NO	NO
Financiación o contratos en proyectos de investigación en el campo de salud	NO	NO	NO	NO	NO
Otros	NO	NO	NO	NO	NO

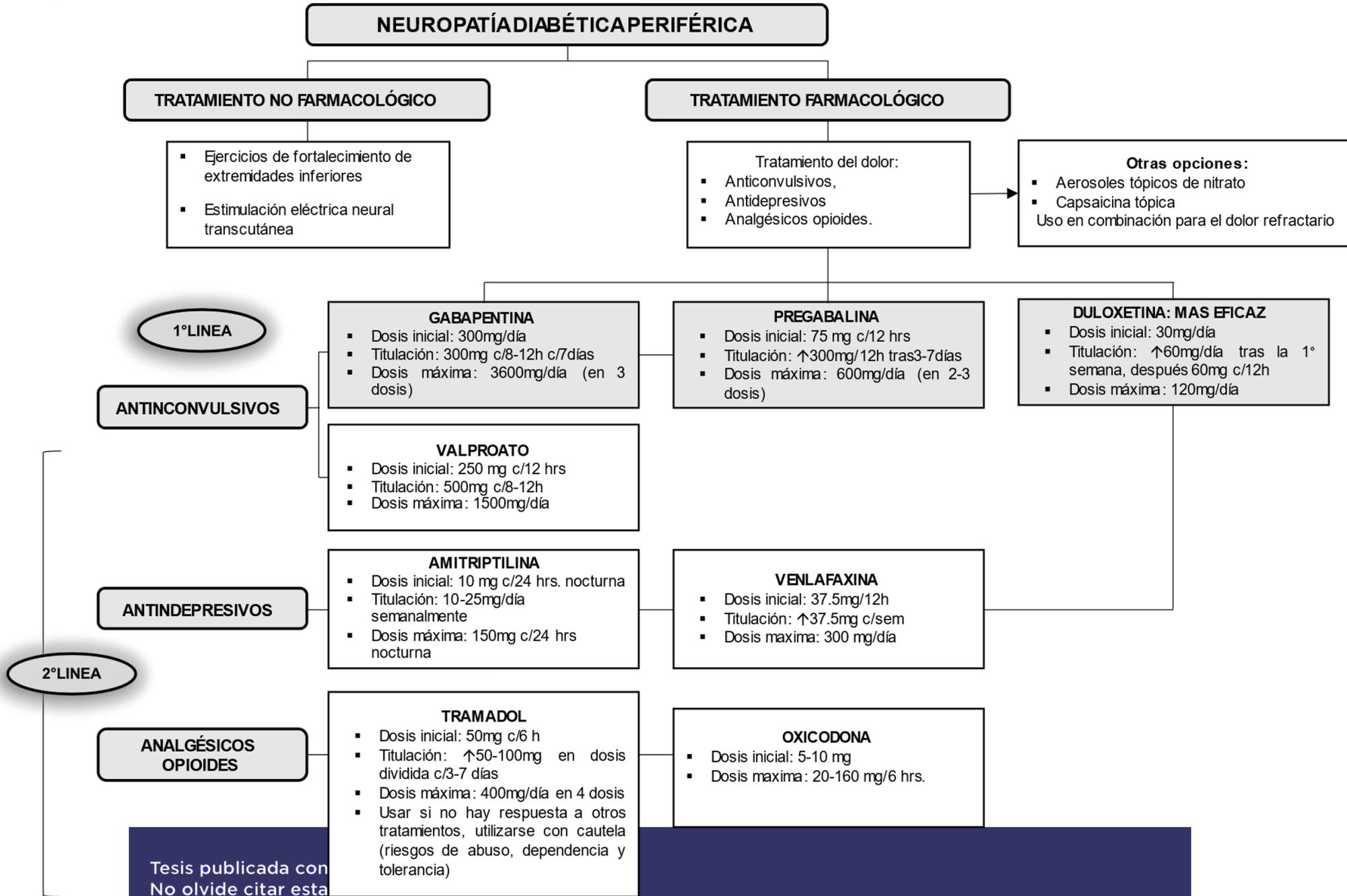
ANEXO 7: Declaración de conflictos de interés del comité de expertos para la validación y contextualización de la GPC

Criterio	Dr. Marlon Augusto Yovera Aldana	Dra. Karen Karol Vásquez Quicaño	Dr. Elden Abraham Perales Salazar	Dr. Víctor Raúl Baca Carrasco	Dra. Nelly Marilia Cutipa Quispe
Consultor	NO	NO	NO	NO	NO
Empleado/trabajador de planta	NO	NO	NO	NO	NO
Asesoría como experto	NO	NO	NO	NO	NO
Pago por charlas de cualquier tipo incluido el servicio de portavoz	NO	NO	NO	NO	NO
Pago por preparación de manuscrito	NO	NO	NO	NO	NO
Patentes	NO	NO	NO	NO	NO
Derechos de autor	NO	NO	NO	NO	NO
Pago por desarrollo de presentaciones educativas de cualquier tipo	NO	NO	NO	NO	NO
Viajes, alojamientos o gastos en reuniones de actividades que no están listadas	NO	NO	NO	NO	NO
Financiamiento de cualquier tipo	NO	NO	NO	NO	NO
Financiación o contratos en proyectos de investigación en el campo de salud	NO	NO	NO	NO	NO
Otros	NO	NO	NO	NO	NO

ANEXO 8: Flujograma: diagnóstico de NDP.



ANEXO 9: Flujoograma: tratamiento farmacológico y no farmacológico de NDP



ANEXO 10: Infografía sobre el diagnóstico y tratamiento de neuropatía diabética periférica.

INFOGRAFÍA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA

HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN



DIAGNÓSTICO

DIABETES MELLITUS TIPO 1

Se debe realizar la detección de neuropatía diabética periférica 5 años después del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 y luego el paciente debe ser evaluado una vez al año o más frecuente, dependiendo de sus factores de riesgo. [Nivel de evidencia D, recomendación condicional a favor]

DIABETES MELLITUS TIPO 2

La detección de neuropatía diabética periférica debe iniciarse con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y el paciente debe acudir al menos una vez al año o más frecuente, dependiendo de sus factores de riesgo. [Nivel de evidencia D, recomendación condicional a favor]

SIGNOS Y SÍNTOMAS

- ✓ Dolor en pies y manos
- ✓ Pérdida de sensibilidad en los pies y dedos de los pies
- ✓ Sensación de quemazón, cosquilleo, hormigueo y picazón
- ✓ Sensación de ser pinchado con alfileres
- ✓ Adormecimiento.



El examen de las extremidades inferiores además debe acompañarse de la evaluación de los vasos sanguíneos y la integridad de la piel.



[Punto de Buena práctica clínica]

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

La detección de neuropatía periférica debe realizarse evaluando la pérdida de sensibilidad al **monofilamento de 10 g**



Pérdida de sensibilidad a la vibración con **diapasón 128Hz** en el dorso del primer orjejo.



[Nivel de evidencia A, recomendación fuerte a favor]

CONTROL DE LA GLUCOSA

DIABETES MELLITUS TIPO 1

El uso intensivo de la insulina, con el objetivo de mantener los niveles de hemoglobina glicosilada y la glucosa cerca al rango normal, retrasa la aparición y progresión de la neuropatía diabética periférica [Nivel de evidencia A, recomendación fuerte a favor]

DIABETES MELLITUS TIPO 2

Mantener los niveles objetivos de la glucosa y hemoglobina glicosilada, está asociado al retraso de neuropatía diabética periférica. [Nivel de evidencia B, recomendación condicional a favor]

TRATAMIENTO

NO FARMACOLÓGICO

Se recomiendan los ejercicios de fortalecimiento de las extremidades inferiores



[Punto de Buena práctica clínica]

FARMACOLÓGICO



MEDICAMENTOS DE PRIMERA LÍNEA

- ✓ PREGABALINA
- ✓ GABAPENTINA
- ✓ DULOXETINA

[Punto de Buena práctica clínica]

Anticonvulsivos

- ✓ Pregabalina [Nivel de evidencia A, recomendación fuerte a favor]
- ✓ Gabapentina y Valproato. [Nivel de evidencia B, recomendación fuerte a favor]

Pueden usarse solos o en combinación para aliviar la neuropatía periférica dolorosa

Antidepresivos

- ✓ Amitriptilina, duloxetina y venlafaxina, pueden usarse solos o en combinación para aliviar la neuropatía periférica dolorosa [Nivel de evidencia B, recomendación fuerte a favor]
- ✓ La duloxetina ha demostrado ser seguro, efectivo de mejor eficacia y tolerabilidad [Nivel de evidencia B, recomendación fuerte a favor]

Opioides

- ✓ Oxidodona y tramadol [Nivel de evidencia C, recomendación condicional en contra]
- Su indicación debe ser cautelosa debido a los riesgos de abuso, dependencia y tolerancia. [Nivel de evidencia B, recomendación fuerte a favor]

Otras opciones

- ✓ Aerosoles tópicos de nitrato
 - ✓ Capsaicina tópica
- Pueden usarse solos o en combinación para aliviar la neuropatía periférica dolorosa [Nivel de evidencia B, recomendación fuerte a favor]

1. Ejercicios de postura de una sola pierna: Colocarse de pie con el cuerpo recto, mantener los brazos extendidos, y luego realizar la flexión de la rodilla apoyándose en el miembro inferior contrario. 2. Ejercicios de tobillo de cadena abierta y cerrada: Colocarse al frente de una pared poniendo el pie en el piso junto a la pared, realizar la flexión de la rodilla, apoyándola a la pared, pero sin separar la planta del pie de la base, y luego ir el pie de la pared y realizar el mismo proceso. 3. Ejercicios de deslizamientos de pared: separando los pies y la espalda en posición normal, piernas flexionadas a 45°. Mantén los brazos levantados y las piernas separadas en una línea con los hombros. Luego desliza la espalda hacia arriba y abajo mediante un movimiento controlado.

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



CONSTANCIA N° 237-CIEI-CIENTÍFICA-2020

El presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Científica del Sur (CIEI-CIENTÍFICA) da constancia que el proyecto de investigación, cuyos datos se registran a continuación, ha sido **aprobado** por el CIEI-CIENTÍFICA.

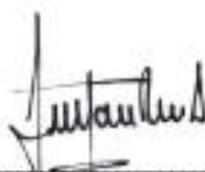
Código de registro: **262-2020-PRE15**
 Título: **Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con neuropatía diabética en el tercer nivel de atención**
 Investigador(a): **Marycarmen Carolina Mogollon Milla
 Dana Carolina Delgadillo Arredondo**

La aprobación del proyecto de investigación implica que el documento presentado a evaluación cumple con los lineamientos de Universidad en materia de investigación y ética, los cuales se sustentan en la normativa internacional vigente. Adicionalmente, en el contexto de la pandemia de enfermedad por COVID-19, le recomendamos cumplir con las normas publicadas por el estado peruano (accesos, medidas de bioseguridad, etc.) y tener los permisos de las instituciones en las que realizará el estudio antes de ejecutarlo.

En tal sentido, esta aprobación carecerá de valor si es que el proyecto de investigación arriba indicado es modificado de cualquier forma. Toda enmienda, añadido, eliminación o eventualidad (eventos adversos, etc.) posterior a la fecha de aprobación debe ser reportado al CIEI-CIENTÍFICA.

La vigencia de la aprobación de este documento es de dieciocho (18) meses (**hasta el 26 de febrero del 2022**), periodo en el que puede desarrollarse el proyecto. Cualquier trámite para su renovación deberá ser enviado antes del término de la vigencia de este documento, debiendo suspenderse todo desarrollo hasta que la renovación sea aprobada.

Villa El Salvador, 27 de agosto de 2020




Mg. Fulton Paul Rivera Albinagorta
 Presidente

Comité Institucional de Ética en Investigación

RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No.203 - DACMH-DAFCS-U. CIENTÍFICA-2022

Villa el Salvador, 26 de abril del 2022

VISTO:

El informe de revisión independiente académica y la aprobación de un Comité de Ética del proyecto de tesis titulado: "GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE PACIENTES CON NEUROPATÍA DIABÉTICA EN EL TERCER NIVEL DE ATENCIÓN".

CONSIDERANDO:

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y el reglamento y Procedimientos de trabajos de Investigación para obtener el Título Profesional de Médico Cirujano.

Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al Director Académico de la Carrera.

SE RESUELVE:

ART. 1º Aprobar, en vías de regularización e inscribir el proyecto de tesis titulado: "GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE PACIENTES CON NEUROPATÍA DIABÉTICA EN EL TERCER NIVEL DE ATENCIÓN", presentado por los alumnos Dana Carolina Delgadillo Amedondo y Marycarmen Carolina Mogollon Milla, con N° de registro: 262-2020-PRE15.

ART. 2º Nombrar al Docente Isabel Angélica Pinedo Torres, como asesor para el desarrollo de la tesis en cuestión.

Regístrese, comuníquese y archívese.



Mg. JORDI GRAU MONGE
Director Académico
Carrera de Medicina Humana



c.c. Archivo