

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA FACULTAD DE MEDICINA

**“MAYOR EFICACIA DE LA PREGABALINA RESPECTO A LA
GABAPENTINA EN EL TRATAMIENTO DE POLINEUROPATIA DIABETICA
PERIFERICA DOLOROSA EN EL HOSPITAL ESSALUD II CAJAMARCA,
PERIODO NOVIEMBRE 2016 – DICIEMBRE 2017”**



TESIS

Para optar el Título de Médico Cirujano

AUTOR

Yoni Delgado Clavo

ASESOR

M.c. Iván Ulises Quiroz Mendoza

Cajamarca – Perú

2018

AGRADECIMIENTO

A mis padres: Mi madre Susana Clavo Olivera, quien me inspira a seguir adelante, gracias por enseñarme que la perseverancia es la base del éxito.

Mi padre Cástulo Delgado Becerra, quien me enseñó que el valor del respeto hacia los demás debería llevar como insignia en todo lugar, momento, circunstancia.

A mi Esposa Liliana Roxana Sánchez Chávez, quien estuvo a mi lado en los momentos más difíciles de mi carrera, quien me dio la fuerza para seguir adelante.

A mi hijo Jhon Arthur Delgado Sánchez, quien me llenó de valentía para no desmayar y seguir adelante.

A mi Asesor el M.c Iván Ulises Quiroz Mendoza, por darse el tiempo y brindarme las enseñanzas necesarias para poder realizar el presente trabajo.

DEDICATORIA

El presente Trabajo, mi Tesis, dedico con todo mi amor a mis padres, esposa, hijo.

Dedico a ellos por ser el motor en mi vida, quienes día a día en los momentos más difíciles estuvieron presentes. Los miles de días que estuvieron conmigo fueron suficientes para no desmayar, al contrario me llenaron de fortaleza para vencer la adversidad.

Como olvidar aquellos ambientes en los cuales se imparte conocimiento y sabiduría. Aquellos ambientes donde Maestros con mucha dedicación nos extienden su mano y nos llevan a la CIMA del conocimiento; gracias Gloriosa Universidad Nacional de Cajamarca.

Te dedico por tu amor inmenso, sin límites ni condiciones. Gracias mi Dios...

ÍNDICE

RESUMEN	VI
ABSTRACT	VII
I. INTRODUCCIÓN:	
1. EL PROBLEMA CIENTÍFICO Y LOS OBJETIVOS	1
A. DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA	1
B. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	1
C. JUSTIFICACIÓN	2
D. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	2
D.1. OBJETIVO GENERAL	2
D.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	2
II. MARCO TEÓRICO	
A. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	3
B. BASES TEÓRICAS	9
B.1. DEFINICIÓN	9
B.2. EPIDEMIOLOGÍA	10
B.3. ETIOLOGÍA	10
B.4. CLÍNICA	11
B.5.FISIOPATOLOGÍA	12
B.6. TRATAMIENTO	16

C. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS	21
D. LA HIPÓTESIS	22
E. DEFINICIÓN DE VARIABLES	22
III. DISEÑO METODOLÓGICO	
A. POBLACIÓN	23
B. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	23
C. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	23
D. MUESTRA	24
TÉCNICA E INSTRUMENTOS	24
E. PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS	24
IV.RESULTADOS	25
V. DISCUSIÓN	33
VI. CONCLUSIONES	35
VII. RECOMENDACIONES	36
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
IX. ANEXOS	40

“MAYOR EFICACIA DE LA PREGABALINA RESPECTO A LA GABAPENTINA EN EL TRATAMIENTO DE POLINEUROPATIA DIABETICA PERIFERICA DOLOROSA EN EL HOSPITAL REGIONAL ESSALUD II CAJAMARCA, PERIODO NOVIEMBRE 2016 – DICIEMBRE 2017”

RESUMEN

La neuropatía diabética es la complicación sintomática más común de la diabetes mellitus, causante de una gran morbilidad entre los pacientes diabéticos, con implicaciones directas e indirectas sobre las personas y la sociedad; ocurre más frecuentemente en diabéticos tipo 2 y su prevalencia se incrementa con los años de padecer la enfermedad. En el presente trabajo vamos a determinar la mayor eficacia de la Pregabalina respecto a la Gabapentina en el tratamiento de la Polineuropatía diabética periférica dolorosa en el Hospital ESSALUD II Cajamarca, Periodo Noviembre 2016 – Diciembre 2017. En el Estudio longitudinal, Prospectivo se aplicará la encuesta DN4 a 42 pacientes que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión. Hemos obtenido un coeficiente de variación es de 48.65 %. El Tés de Tukey al 5 % de probabilidad, indica que la Pregabalina presenta el 74% de efiacia, frente a un 47% de la Gabapentina. El 31 % de eficacia se da en las personas del sexo femenino y el 43 % en las personas del sexo masculino. Se observa que el 54.8 % de pacientes son del sexo masculino y el 45.2 % son del sexo femenino. El 81% de pacientes manifestaron como síntoma más común QUEMAZÓN, antes del uso de la Pregabalina, disminuyendo dicha molestia a un 43% con el uso de Pregabalina. Se determina que la Pregabalina es eficaz en el tratamiento de PNDPD en un 74%, respecto a la Gabapentina en un 47%.

**"GREATER EFFECTIVENESS OF PREGABALINE WITH REGARD TO GABAPENTIN
IN THE TREATMENT OF PERIPHERAL DIABETIC POLYNEUROPATHY IN THE
REGIONAL HOSPITAL ESSALUD II CAJAMARCA, PERIOD NOVEMBER 2016 -
DECEMBER 2017"**

SUMMARY

Diabetic neuropathy is the most common symptomatic complication of diabetes mellitus, causing great morbidity among diabetic patients, with direct and indirect implications on people and society; It occurs more frequently in type 2 diabetics and its prevalence increases with the years of suffering from the disease. In the present work we will determine the greater efficacy of Pregabalin compared to Gabapentin in the treatment of painful peripheral diabetic polyneuropathy in the Hospital ESSALUD II Cajamarca, Period November 2016 - December 2017. In the Longitudinal Study, Prospective the survey will be applied DN4 to 42 patients who meet the inclusion and exclusion criteria. We have obtained a coefficient of variation is 48.65%. Tukey's Teas at 5% probability, indicates that Pregabalin presents 74% efiacia, compared to 47% of Gabapentin. 31% efficiency occurs in women and 43% in men. It is observed that 54.8% of patients are male and 45.2% are female. 81% of patients expressed as a more common symptom QUEMAZÓN, before the use of Pregabalin, reducing this discomfort to 43% with the use of Pregabalin. It is determined that Pregabalin is effective in the treatment of PNDPD by 74%, compared to Gabapentin by 47%.

I. INTRODUCCIÓN:

I.1. EL PROBLEMA CIENTIFICO Y LOS OBJETIVOS

A. DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

Para evaluar la eficacia de la Pregabalina en pacientes con diagnóstico de Polineuropatía Periférica Dolorosa, emplearemos instrumentos para medir la intensidad del dolor. De manera independiente se medirá la eficacia y los resultados en pacientes tratados con Pregabalina y Gabapentina. La comparación de ambos será definida en términos demostrativos de mayor eficacia de Pregabalina en pacientes con dolor comparados con los que son tratados con Gabapentina.

El presente estudio se desarrollara en el Hospital EsSalud II Cajamarca. Distrito de Cajamarca, Provincia de Cajamarca, departamento de Cajamarca, país Perú; en el periodo 2017.

Emplearemos:

Cuestionario DN4 para la Detección del Dolor Neuropático. Donde es Diagnostico 4/10 mayor o igual, además el mismo tendrá utilidad para realizar el seguimiento, donde evaluaremos la constancia de los síntomas o la resolución, mejoría posterior al tratamiento.

B. Formulación del problema

¿Es mayor la eficacia de la Pregabalina respecto a la Gabapentina en el tratamiento de Polineuropatía Diabética Periférica Dolorosa en los pacientes del Hospital II Essalud Cajamarca, periodo Noviembre 2016 – Diciembre 2017?

C. Justificación

Se realiza la investigación, frente a la necesidad de encontrar mejores resultados en el tratamiento del dolor producido por Polineuropatía Diabética periférica Dolorosa, y menos efectos adversos.

D. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

D.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la mayor eficacia de la Pregabalina respecto a la Gabapentina en el tratamiento de la Polineuropatía Diabética Periférica Dolorosa en el Hospital ESSALUD II Cajamarca, Periodo Noviembre 2016 – Diciembre 2017.

D.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ✓ Determinar la eficacia de la Pregabalina en el tratamiento de PNDPD en el grupo de estudio.
- ✓ Determinar la eficacia de la Gabapentina en el grupo control
- ✓ Reforzar el concepto de que la Neuropatía Diabética Dolorosa tiene tratamiento eficaz
- ✓ Disminuir los costos sociales de pacientes con PNDPD
- ✓ Demostrar con el tratamiento eficaz se logra beneficios positivos para los pacientes.
- ✓ Mejorar las funciones como el sueño, el humor y diferentes alteraciones psicopatológicas, causadas por PNDPD.
- ✓ Reincorporar al paciente a su vida laboral, social, familiar.

II. MARCO TEÓRICO

A. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

FLORES GAMEZ. H (2000). En su estudio “USO DE LA GABAPENTINA EN NEUROPATIA DIABETICA, CONCEPTOS ACTUALES.

Estudio piloto realizado, en **Francia** por ATTAL y colegas en pacientes con dolor Neuropático a dosis de hasta 1600 mg/día encontró una disminución significativa del dolor espontaneo, resultado particularmente eficaz para la reducción en ataques dolorosos (reducidos en 60%). Un ensayo controlado con placebo doble-ciego, cruzado de Gabapentina en el tratamiento de Neuropatia Diabetica Dolorosa, con dosis relativamente baja de 900 mg/dia hubo un promedio de 8.9 puntos en el cuestionario del dolor, de MCGILL de 17/40 pacientes reportaron de moderada a excelente el control del dolor mientras reciben Gabapentina en comparación con un denso correspondiente en 2,2 puntos y de 9/40 mientras estaban con placebo. El estudio de 210 de Gabapentina en E.E.U.U. reporto los resultados de un estudio con Gabapentina doble-ciego, controlado con placebo en Neuropatia dolorosa Diabetica, que involucraba una titulación ascendentes durante 4 semanas hasta un objetivo de dosis de 3600 mg/dia hasta la dosis máxima tolerada. La Gabapentina resulto significativamente mejor que el placebo para reducir el dolor. (1)

MORELLO, LECKBAN y STONER (2000)

Un estudio comparativo prospectivo, mediante asignación al azar, doble -ciego, controlado con placebo cruzado Gabapentina frente a Amitriptilina. Reunión de la Asociación Americana de Diabetes realizada en Chicago, Illinois, EEUU, ambos fármacos resultaron de eficacia similar para reducir las puntuaciones del dolor Neuropaticos en pacientes diabéticos.

Se estudió eficacia y seguridad de Gabapentina frente a la Amitriptilina en el tratamiento de la Neuropatía Diabética Dolorosa en el anciano. El estudio de solo 25 pacientes estableció la intolerancia de los ancianos a los efectos colaterales anticolinérgicos de amitriptilina.

De los doce pacientes asignados a amitriptilina, 11 reportaron efectos colaterales, pese al objetivo moderado de dosificación de 90 mg/día. Esta cifra se compara con la de pacientes tratado con Gabapentina, que reportaron efectos colaterales, con un objetivo de dosificación moderadamente elevado de 2400 mg/día. En términos de dolor y parestesias, la Gabapentina presentó una ventaja moderada sobre Amitriptilina. (2)

MARTINEZ FERNANDEZ V (2004)

En su estudio, Neuropatía diabética. Eficacia de la Amitriptilina y de la Gabapentina, en Rochester, Minnesota, EE.UU. concluye:

Tanto Amitriptilina como Gabapentina han demostrado ser eficaces en el tratamiento del dolor neuropático del diabético. Únicamente se han publicado dos estudios controlados y aleatorizados que comparan ambos tratamientos. No obstante, estos estudios no pueden considerarse concluyentes debido al pequeño tamaño muestral. Los resultados del estudio de Morello son además limitados debido a que la dosis de Amitriptilina que se utilizó fue inferior a la que previamente había demostrado ser eficaz. Concluyendo, Gabapentina puede considerarse de primera elección en el tratamiento del dolor neuropático del diabético. La elección de uno u otro fármaco debe hacerse de forma individualizada, basándose en la relación beneficio/riesgo. Tenemos mayor evidencia de la efectividad de amitriptilina, pero dada la alta incidencia de efectos secundarios y de interacciones medicamentosas, se recomienda el uso de Gabapentina como tratamiento de primera línea en el caso de

pacientes de edad avanzada. Con Gabapentina hay una menor incidencia de efectos secundarios y el riesgo de interacción con otros fármacos es escaso. No obstante su dosificación es más incómoda, ya que se reparte en tres tomas diarias, frente a la toma única de Amitriptilina. Y por último hacer mención del coste, más de 30 veces mayor en el caso de Gabapentina si lo comparamos con Amitriptilina. El futuro tratamiento del dolor neuropático debería basarse en un mejor conocimiento de los mecanismos patogénicos. Esto permitiría un uso más racional de los fármacos. (3)

CARLOS TOMÁS IBARRA R. 1, JOSÉ DE JESÚS ROCHA L. 1, RAÚL HERNÁNDEZ O. 2, RENE EFRÉN NIEVES R. 3, RAFAEL LEYVA J. (2012).

Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo. El universo de trabajo fueron los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 adscritos a la Unidad de Medicina Familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), de León, Guanajuato.

Se incluyeron 348 pacientes diabéticos tipo 2; 138 (40%) del sexo masculino y 210 (60%) del sexo femenino. La edad promedio fue de 58 años (34-89 años). El promedio de evolución de la diabetes fue de 9 años (5-15 años). El porcentaje de pacientes controlados fue de 30% (105). Se encontró neuropatía diabética en 240 pacientes (69%). El 60,7% (211) presentó un puntaje en la escala del MNSI de 2,5 a 5, 8% (28) presentó una calificación de 5,5 a 7,5, y el 0,3% obtuvo más de 7,5; lo cual va en relación con el grado de severidad de la neuropatía. Con respecto a la distribución por sexos, la neuropatía se presentó en 71,7% (99) de hombres y en 67,1% (141) de mujeres. (4)

HERRERA COAQUERA J. (2010)

Frecuencia de neuropatía diabética dolorosa diagnosticada con el test ND4 en los pacientes atendidos en el programa de diabetes del Policlínico Metropolitano Essalud-Tacna en febrero del 2010. 2010, de Universidad Nacional Jorge Basadre G.

La neuropatía diabética es una complicación crónica frecuente: 28% en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2, la cual se relaciona con el tiempo de enfermedad, niveles de glicemia en la sangre, la edad y el sexo de los pacientes. Objetivo: determinar la frecuencia de Neuropatía Diabética Dolorosa Diagnosticada con el Test DN4 en los pacientes atendidos en el programa de diabetes del Policlínico Metropolitano Essalud-Tacna en febrero del 2010. Material y Métodos: El presente estudio es de tipo Observacional, analítico, de Casos y controles. Se analizaron 184 pacientes con Diagnóstico de Diabetes mellitus Tipo 2 que acudieron al Programa de Diabetes del Policlínico Metropolitano en febrero del 2010 que cumplieran con los criterios de inclusión (pacientes Diabéticos Mellitus tipo 2 que acudieron a la consulta del programa de diabetes del Policlínico Metropolitano Red-Tacna y pacientes capaces de responder al cuestionario personalmente) y exclusión. (Pacientes diabéticos con diagnóstico previo de fibromialgias, radiculopatías lumbares o cervicales, neoplasias, que consten en forma escrita en la historias clínicas, las cuales fueron revisadas previamente a la entrevista y pacientes con diagnósticos de depresión Mayor, Alcoholismo y Drogadicción, hipotiroidismo o enfermedades autoinmunitarias). En quienes se examinó la presencia de Neuropatía Diabética Dolorosa Diagnosticada con el Test DN4. Resultados: La frecuencia de Neuropatía Diabética fue de 27,17% (50 casos) de la muestra estudiada. La misma que tiene relación significativamente estadística ($p < 0,05$) con el tiempo de enfermedad mayor

a 10 años de diabetes mellitus 2 y mal control metabólico (HbA1c mayor e igual de 7%), más no así con el sexo, ni la edad ($p > 0,05$). La frecuencia en cuanto ubicación del dolor fue mayor en los miembros inferiores y la medicación más frecuente fueron los anticonvulsivantes (Gabapentina) 84% y 30% del grupo diagnosticado respectivamente. Conclusión: La frecuencia de neuropatía diabética dolorosa es de 27,17%, la cual está asociada al tiempo de enfermedad y el mal control metabólico de la diabetes mellitus 2. (5)

**RAY TICSE , RENÁN PIMENTEL , PILAR MAZZETI, JAIME VILLENA. (2013).
ELEVADA FRECUENCIA DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA DOLOROSA EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE UN HOSPITAL GENERAL
DE LIMA-PERÚ.**

Cuarenta y cinco (72,6%) pacientes fueron mujeres. La edad fue $57,7 \pm 9,9$ años. El tiempo de enfermedad fue 7,8 años (rango: 0 a 27). Doce (19,4%) pacientes eran obesos (IMC mayor a 30). Los datos demográficos, antropométricos y exámenes de laboratorio se muestran en la tabla 4. La media del puntaje del cuestionario MNSI fue de $5,1 \pm 2,7$, el 93% tuvo al menos un punto. El 45% (28 pacientes) presentaron diagnóstico de NDP según el examen físico del MNSI y El 96,8% (60 pacientes) presentaron neuropatía periférica según la velocidad de conducción nerviosa. La mediana de MDSN fue 4 y la media es $7,37 \pm 9,28$. En el estudio de VCN la media del número de nervios comprometidos fue de $7,94 \pm 2,69$.

Los nervios que con mayor frecuencia presentaron VCN anormal fueron el nervio sural (80%) y el cubital (82,3%), seguido del nervio mediano (77,4%), tibial (64,5%) y peroneo (61,3%). Solo se encontró diferencias significativas en la hemoglobina glicosilada, siendo los valores más altos en los pacientes con NDP (En el caso del

MNSI: 10,9% vs 8,5%; $p < 0,001$). Los pacientes con NDP según MNSI tuvieron valores más elevados del puntaje MDNS (14,2 vs 1,7; $p < 0,001$). El coeficiente de correlación de Spearman entre puntaje del MDSN y el número de nervios comprometidos fue 0,59 ($p < 0,001$), y los pacientes con puntaje del examen físico del MNSI > 2 (28 pacientes) fue 0,40 ($p = 0,03$). La correlación entre estas dos variables fue 0,74 ($p < 0,001$) en varones y 0,49 en mujeres ($p < 0,001$), y 0,65 ($p < 0,001$) en no obesos. Dentro de las variables demográficas, antropométricas y los indicadores biológicos, solamente se encontró una correlación baja entre el puntaje del MDSN con Hemoglobina glicosilada ($r=0,55$; $p < 0,001$), nivel de glucosa ($r=0,31$; $p < 0,05$) y la microalbuminuria ($r=0,28$; $p < 0,05$); y entre el número de nervios afectados (EMG/VCN), con tiempo de enfermedad ($r=0,26$; $p < 0,05$), HDL colesterol ($r= 0,33$; $p < 0,01$), hemoglobina glicosilada ($r=0,48$; $p < 0,001$) y nivel de glucosa ($r=0,35$; $p < 0,01$).⁽⁶⁾

B. BASES TEÓRICAS

B.1. NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA DOLOROSA

La Neuropatía Diabética Dolorosa es una de las complicaciones frecuentes de la diabetes mellitus y se produce como consecuencia de la disfunción de los nervios periféricos; se manifiesta, en la mayoría de los casos, por la aparición de un tipo específico de dolor neuropático que provoca gran sufrimiento, altos grados de invalidez e importante deterioro de la calidad de vida (7). El dolor en la neuropatía diabética dolorosa se percibe como el resultado de la integración de dos sensaciones: una en la dimensión física o sensorial, a la que da soporte el aparato fisiológico y otra en la dimensión psíquica o afectiva-emocional que aporta dos tipos de sentimientos: uno de repulsión y rechazo, de carácter inmediato, que genera un deseo irresistible de escapar del estímulo rápidamente y otros ligados a las consecuencias inmediatas y tardías del daño. (7)

De estos sentimientos nacen conductas emocionales de frustración, ansiedad y depresión que enrarecen la percepción sensorial y que aportan elementos complejos y de amplificación que suelen complicar la terapia cuando el dolor permanece durante largo tiempo.(7)

Se ha consensuado la siguiente definición para la Neuropatía Diabética Dolorosa: Presencia de síntomas y/o signos de disfunción nerviosa periférica en las personas con diabetes, tras haber excluido otras causas. Aproximadamente el 15% de pacientes diabéticos se ven afectados por este problema, el cual causa un fuerte impacto en su estado general de salud (7)

B.2. EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes mellitus es uno de los problemas de salud con mayor prevalencia en el mundo cuya incidencia se espera que crezca en las próximas décadas. Esta enfermedad causa una alta morbilidad y mortalidad a través de las complicaciones micro y macrovasculares, incluyendo la neuropatía diabética (8)

La neuropatía diabética es la complicación sintomática más común de la diabetes mellitus, causante de una gran morbilidad entre los pacientes diabéticos, con implicaciones directas e indirectas sobre las personas y la sociedad; ocurre más frecuentemente en diabéticos tipo 2 y su prevalencia se incrementa con los años de padecer la enfermedad(9). Incluye un grupo de síndromes clínicos con manifestaciones que involucran tanto a nervios periféricos, somáticos y autonómicos (10). Se estima que la prevalencia e incidencia de la neuropatía clínicamente significativa es cercana al 60%; sin embargo, se pueden demostrar alteraciones electrofisiológicas en casi 100% de los diabéticos, aunque en muchos de estos pacientes la neuropatía es subclínica (10)

B.3. ETIOLOGÍA

La neuropatía diabética dolorosa afecta aproximadamente al 25% de los pacientes diabéticos, tratados con insulina y/o hipoglucemiantes orales, y se caracteriza por presentarse como una neuropatía distal simétrica asociada a dolor crónico. Generalmente es de causa vascular, que provoca lesión de los nervios sensitivos primarios por hipoxia neuronal y déficit de nutrientes. (11)

Los mecanismos potenciales de las lesiones nerviosas en la diabetes incluyen hiperglucemia (metabolitos tóxicos/ reactivos derivados del metabolismo elevado de

la glucosa), microangiopatía e isquemia, anomalías de la señalización celular debidas a diacilglicerol y a la proteína quinasa C, desregulación del canal del sodio y desmielinación (12).

Existe evidencia de que el control estricto de la glucemia puede mejorar o prevenir la neuropatía diabética (12).

Cuando existe un predominio de lesión de fibras cortas, las alteraciones más frecuentes son dolor y parestesias, junto con alteraciones tempranas del umbral térmico. En cambio, cuando el predominio es de las fibras largas, los síntomas más destacados son disminución o pérdida de los reflejos osteotendinosos y de los umbrales dolorosos y vibratorios. (13)

B.4. CLÍNICA

El inicio suele ser bilateral en dedos y pies. En los casos de origen asimétrico, la progresión es hacia la bilateralidad. Puede progresar gradualmente a pantorrillas y rodillas, en cuyo caso los pacientes pueden notar síntomas álgicos y/o parestesias de forma conjunta en manos y pies; es característico el déficit sensitivo en «calcetín» o «guante-calcetín» y la pérdida o disminución del reflejo aquileo, aunque algunos pacientes que solo tienen afectación de fibras nerviosas pequeñas pueden tener preservados los reflejos y la sensibilidad vibratoria. (14)

Los pacientes lo describen con diversos términos: urente, eléctrico, profundo. La alodinia y la hiperalgesia son menos comunes. El dolor suele empeorar por la noche. Otros síntomas que podemos encontrar serían claudicación vascular, signos

disautonómicos (coloración de la piel y temperatura anormal, sudoración), depresión y ansiedad, trastornos del sueño, etc. (14)

En la neuropatía diabética dolorosa las manifestaciones sensitivas son las predominantes, y en la mayoría de los casos los síntomas son leves o nulos y la presencia de neuropatía se detecta en el momento del examen físico (14). En etapas tempranas revela inhibición o pérdida de reflejos aquíleos, alteración de la sensación vibratoria y pérdida simétrica distal de sensación cutánea, incluyendo temperatura, tacto fino y dolor. Por lo regular el déficit se restringe a las piernas. En casos más avanzados puede haber, además, pérdida de los reflejos rotulianos y alteración de la vibración, de la posición de las articulaciones, sensación de dolor profundo en las piernas y pies y, ocasionalmente, en los antebrazos y manos. El dolor es el síntoma más relevante y presenta diversas características, es descrito como quemante, urente o fulgurante, profundo, con exacerbaciones frecuentes durante el reposo. Menos a menudo el dolor es difuso, acompañado de calambres y parestesias. En las formas más dolorosas se presenta un aumento de la sensibilidad de la piel en la zona afectada que hace intolerable el roce de la ropa.(14)

B.5. FISIOPATOLOGIA DE NEUROPATIA PERIFERICA DOLOROSA

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

1. Terminaciones nerviosas libres constituidas por fibras C no mielinizadas (ramificadas y glomerulares). (14)
2. Mecanorreceptores de umbral elevado, formadas por fibras A-δ mielinizadas, responsables del dolor punzante. (14)

3. Receptores polimodales, compuestos por fibras C responsables de la sensación dolorosa de tipo ardorosa y mantenida. (14)

La hipótesis más aceptada sugiere que impulsos espontáneos ectópicos en las fibras nerviosas dan como resultado el dolor neuropático. Se ha demostrado mediante microneurografía que los impulsos se generan en fibras mielinizadas sensoriales. La hiperalgesia y la alodinia podrían ser resultado de la sensibilización a nociceptores o de una excitación anormal efáptica entre fibras aferentes primarias (15)

SENSIBILIZACION PERIFERICA

Es una característica del dolor neuropático la presencia de una respuesta exagerada a ciertos estímulos, que se manifiesta como una disminución del umbral de activación de los nociceptores, de tal forma que se desencadena dolor con estímulos que normalmente no lo producen (alodinia), y un aumento de la intensidad de la percepción (hiperalgesia). Durante mucho tiempo se pensó que los acontecimientos que conducían a las distintas manifestaciones del dolor neuropático se desarrollaban en su totalidad a nivel del sistema nervioso periférico(15). En efecto, tras la exposición a un estímulo doloroso, los impulsos nerviosos generados se propagan a lo largo de la neurona periférica (generalmente de tipo A δ o C) hacia la médula espinal. A continuación se generan estímulos antidrómicos que viajando en dirección contraria van a dar lugar a una vasodilatación periférica y a la liberación del contenido de las células inflamatorias que incrementan la sensibilidad a través de mediadores químicos como la sustancia P, bradicinina, serotonina, óxido nítrico (NO), histamina etc.(16) De esta manera los receptores sensibilizados pueden transmitir estímulos dolorosos de forma espontánea (dolor estímulo independiente) o provocada

(hiperalgesia y alodinia primarias). Esta sensibilización periférica se caracteriza específicamente por un incremento de la respuesta a estímulos mecánicos y térmicos en el lugar de la zona lesionada. Algunos autores (Cline 1989) han encontrado casos de sensibilización periférica de los nociceptores C, aunque tras la lesión del nervio no se produjera ningún proceso inflamatorio. (16)

En determinadas ocasiones, ante la persistencia del estímulo periférico o una lesión del tejido nervioso, se desarrolla un área de hipersensibilidad secundaria que supera en intensidad y extensión a la primaria. Este fenómeno es debido a ciertos mecanismos adaptativos que tienen lugar en los cordones posteriores de la médula y se conocen con el nombre de "sensibilización central" o "neuroplasticidad", y determinan un cambio en la función, en la química, y en la estructura de las neuronas medulares. (17)

SENSIBILIZACION CENTRAL

En este proceso las neuronas del asta posterior de la médula se vuelven hiperexcitables, de tal manera que responden a los estímulos de forma exagerada y prolongada, aumentando tanto la intensidad del dolor como la amplitud del área afectada. Experimentalmente este hecho ha sido correlacionado con el desarrollo de un proceso referido como "wind up", según el cual sería la estimulación de las fibras C la responsable del incremento en la respuesta. Clínicamente, sin embargo, se ha observado tras la sensibilización central de las fibras $A\delta$. Aunque estos procesos han sido intensamente investigados en las neuronas sensitivas de los cordones posteriores de la médula, también tienen lugar en el cerebro y pueden visualizarse experimentalmente mediante la realización de resonancias magnéticas funcionales o tomografías de emisión de positrones. (18) Cuando la célula nerviosa no es

activada por un estímulo nocivo, los neurotransmisores tipo sustancia P y glutamato se encuentran almacenados en las vesículas presinápticas de las fibras C, y los receptores postsinápticos AMPA (Acido-L-Amino- 3-Hidroxi-5- metilzoxasol-propionico), y NK1 (Neurokinin 1) permanecen inalterados. En estas condiciones el potencial de membrana se halla en reposo, y el receptor NMDA , también localizado en la membrana postsináptica aparece bloqueado por un tapón de magnesio. La estimulación aferente primaria induce la liberación presináptica de glutamato y de sustancia P, el glutamato actúa sobre el receptor AMPA y la sustancia P sobre el receptor NK1, ambos situados en la membrana postsináptica. (18) La activación sostenida de los receptores AMPA y NK1 sensibiliza al receptor NMDA de tal forma que, si el estímulo se mantiene, al despolarizarse la membrana, el magnesio es apartado de su unión con el receptor NMDA dando lugar a un aumento de la permeabilidad para el ión calcio que atraviesa la membrana postsináptica lo que provoca un aumento de la excitabilidad. (18) El ión calcio actúa como segundo mensajero instaurando una serie de eventos que incrementan la respuesta del sistema nociceptivo y dan lugar a cambios duraderos en el asta posterior de la médula a través de la expresión de un gen:

- Activación de la Protein Kinasa C que provoca una fosforilación del receptor NMDA, dando lugar a un desplazamiento sostenido del magnesio, con el consiguiente aumento de la permeabilidad para el calcio. (18)
- Incremento de los niveles de fosfolipasa C que lleva a la producción de prostaglandinas incrementando la sensibilidad a los estímulos. (18) La difusión de las prostaglandinas puede extender el incremento de la excitabilidad a las neuronas adyacentes y expandir la zona sensible (18).

B.6. TRATAMIENTO

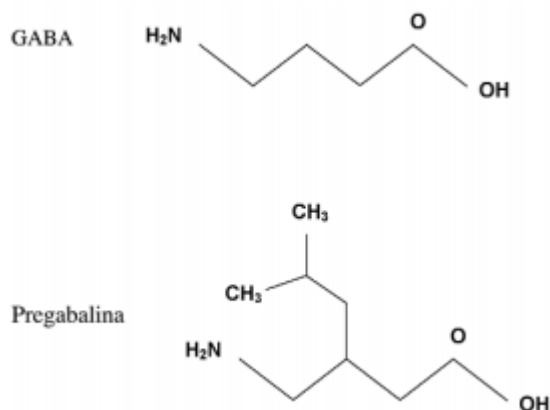
PREGABALINA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Desde hace ya algunos años, el tratamiento del dolor neuropático y especialmente el dolor neuropático periférico, se ha convertido en la piedra angular de la actividad de las unidades del dolor.(19) Esto ocurre no tanto por su frecuencia, que también, sino esencialmente por su resistencia a los tratamientos analgésicos comunes y al amplio desconocimiento del manejo de estas patologías que induce a recurrir frecuentemente a los especialistas en tratamiento del dolor.(19) Los médicos de familia y muchos especialistas tienen grandes problemas para entender el porqué algunos pacientes con dolor intenso y claramente orgánico, se muestran refractarios a todos los tratamientos analgésicos empleados, incluso a los opiáceos, manifestando su enorme dificultad para interpretar los síntomas y la evolución tan tórpida de este grupo de enfermos(19). Incluso antes de plantear una estrategia terapéutica los facultativos tienen grandes dudas diagnósticas, esencialmente por el desconocimiento de la clínica que induce a sospechar que el origen del dolor del paciente se encuentra en una lesión o disfunción del sistema nervioso periférico. Esto implica que gran número de enfermos portadores de este tipo de dolor, sean mal identificados y por tanto no sigan tratamientos adecuados hasta que son derivados a una unidad para el tratamiento del dolor. Los tratamientos que actualmente se utilizan en las unidades del dolor para el control de estos pacientes son variados y se emplean estrategias y guías distintas a la escalera analgésica de la OMS que es la base del tratamiento del dolor nociceptivo, especialmente en pacientes oncológicos. En estos síndromes, el tratamiento tiende a ser más individualizado, según respuesta de cada paciente y se emplean fármacos que por su mecanismo de acción se muestran capaces de disminuir la excitabilidad del

sistema nervioso, gravemente afectada por el proceso morboso. Estos fármacos son agrupados con el nombre de neuromoduladores (19) y pueden actuar según dos capacidades distintas: bien disminuyendo los mecanismos morbosos que amplían o desencadenan impulsos dolorosos o bien potenciando los mecanismos que inhiben la transmisión o percepción dolorosa; en suma, modulando en negativo o en positivo la actividad neuronal. (19)

PERFIL FARMACOLÓGICO DE PREGABALINA

La pregabalina (PGBB), al igual que su predecesor gabapentina, es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor con función inhibitoria del sistema nervioso central (SNC). Estructuralmente se trata de una modificación química del GABA, el (S)-3-isobultilgaba. Existen dos isómeros de los que PGBB constituye el enantiómero S el único que es farmacológicamente activo (20)



FARMACOCINÉTICA

La PGBB se absorbe rápidamente por vía digestiva, con una C_{max} de 1 h tras la administración oral, consiguiendo el estado de equilibrio en 24-48 h. La biodisponibilidad es del 90%. La semivida (t_{1/2}) es de 6,3 h. Todos estos perfiles se mantienen estables aunque se varíen las dosis diarias y todos los estudios indican que su farmacocinética es altamente predecible y lineal, con baja variabilidad

interindividual; además el perfil concentración/tiempo es el mismo si las dosis se administran dos o tres veces al día. PGBB no se une a las proteínas plasmáticas y no se metaboliza en el hígado, por lo que no se producen interacciones farmacológicas a estos niveles. El 98% de la PGBB circulante se elimina inalterada por orina. Esto condiciona que las dosis administradas deben ser modificadas en caso de insuficiencia renal, adecuando el tratamiento a la función excretora del paciente (21)

SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

En todos los estudios clínicos en los que se ha utilizado PGB para el tratamiento del dolor neuropático se concluye que se trata de un fármaco seguro. Los efectos adversos que se han descrito con su uso son de carácter leve, aparecen de forma dosis dependiente y desaparecen sin dejar secuelas tras la suspensión del fármaco. Tomando como referencia los estudios controlados con placebo descritos en la presente revisión, en total diez ensayos con PGB en dosis fijas. Respuestas obtenidas con distintas dosis de pregabalina y placebo (Datos de archivo Disminución del dolor según escala analógica visual en pacientes con NDD según diversos protocolos de dosificación de pregabalina, frente a placebo. Un grupo de pacientes recibieron dosis flexible, según eficacia; en este grupo, la dosis media de pregabalina fue 457 mg/día. Otro grupo recibió dosis fijas de 600 mg/día (Datos de archivo Pfizer Inc., Estudio 155). Los efectos adversos descritos con más frecuencia fueron: mareo (23,1%), somnolencia (14,6%), edema periférico (10,4%) y sequedad de boca (6%). Otros efectos adversos descritos, como cefaleas (7,2%) e infección concomitante (5,9%), son de incidencia baja y similar a placebo (Tabla II). Al observar la distribución de los efectos adversos según las dosis empleadas, se advierte un comportamiento dosis dependiente, por lo que es posible deducir que muchos

pacientes puedan mejorar del efecto adverso con una disminución de dosis sin tener que abandonar la terapia. (22)

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES EN DIEZ ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS CON PLACEBO, PARA EVALUAR LA EFICACIA EN DOLOR NEUROPÁTICO Y SEGURIDAD DE LA PREGABALINA UTILIZADO EN VARIAS DOSIS FIJAS

Porcentaje (%) de efectos adversos mas frecuentes					
Efecto adverso	Pregabalina (mg.día ¹)				Placebo
	150 n = 427	300 n = 509	600 n = 459	Todas dosis n = 764	
Mareos	13,3*	25,5*	29,6*	23,1*	6,4
Somnolencia	9,8*	15,9*	17,6*	14,6*	3,8
Edema periférico	5,2*	12,0*	13,5*	10,4*	1,8
Boca seca	4,7*	5,3*	8,1*	6,0*	1,8
Cefalea	7,7	6,3	7,8	7,2	7,5
Infección	6,6*	7,1*	3,9	5,9	4,8

Diferencia estadísticamente significativa respecto a placebo (Estudios 014, 029, 030, 040, 045, 131, 127, 132, 149, 173) (Según datos de archivo Pfizer Inc.)(23)

GABAPENTINA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

De los anticonvulsivantes de segunda generación empleados en el tratamiento del dolor neuropático, la gabapentina es él más estudiado (24). Bloqueador de canales de calcio en la subunidad ∞ -2 del canal de calcio. La biodisponibilidad disminuye con el incremento de la dosis (rango, 60-27% con incrementos de dosis).

Debe ajustarse la dosis en pacientes con depuración de creatinina de 60 mL/min o menos. Casi toda la dosis se elimina por vía renal, sin cambio como el compuesto original y tiene baja unión a proteínas de plasma. La vida media es de cinco a siete horas, pero puede prolongarse arriba de 62 h en pacientes geriátricos. Debe tenerse precaución al prescribirse en paciente geriátricos. Eventos adversos: mareo, vértigo,

somnolencia, fatiga, ataxia, edema periférico, visión borrosa, astenia, aumento de peso y prolongación de QT.(25)

La dosis es de 900-3600 mg/día.

Rara vez las dosis máximas señaladas, porque no llegan a necesitarse incluso en pacientes jóvenes²² y sobre todo por las limitaciones que pueden existir por la disminución en la función renal que se observa en pacientes geriátricos. Debe titularse cuando la depuración de creatinina es de 60 mL/min o menos.

Recomendación: Primera línea (26)

Tiene una vida media corta. Su biodisponibilidad no es dosis-dependiente. Las comidas no modifican su tasa de absorción. Circula principalmente libre, con escasa fijación a las proteínas. Atraviesa la barrera hematoencefálica, encontrándose en el LCR aproximadamente un 20% de su nivel plasmático. Apenas se metaboliza, excretándose por vía renal. Los antiácidos disminuyen su absorción, por lo que la administración de gabapentina y de antiácidos debe estar separada por al menos dos horas. Ya que se elimina renalmente, el riesgo de interacción con fármacos de metabolismo por el citocromo P-450 es escaso. La gabapentina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al fármaco o a sus ingredientes. No está establecida su seguridad y efectividad en niños menores de 12 años. No está clara su eliminación por la leche materna, por lo que en estos casos habrá que valorar la relación riesgo/beneficio. En mujeres embarazadas está catalogada dentro de los fármacos con riesgo C. No parece que modifique el nivel plasmático de otros fármacos anticonvulsivantes, por lo que no es necesaria una monitorización de los niveles plasmáticos. Se recomienda tomar la primera dosis antes de acostarse para minimizar los efectos secundarios.(27)

C. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA: Presencia de síntomas y/o signos de disfunción nerviosa periférica en las personas con diabetes, tras haber excluido otras causas. (28)

DOLOR NEUROPÁTICO: Dolor iniciado o causado por una lesión primaria o una disfunción del sistema nervioso.

- Producido por daño en los mecanismos de información-transmisión del SNP y/o SNC.
- Dolor descrito como quemazón, extraño, lacinante...
- La alodinia es común incluso en ausencia de lesión.
- El dolor persiste o se intensifica durante semanas, meses o incluso años después de la lesión.
- Raramente se alivia con AINEs
- ¿Es un dolor opiode resistente? Responde menos o a dosis más altas.
- Frecuentemente se alivia con antidepresivos, antiepilépticos y locales.

DOLOR ESPONTÁNEO PAROXÍSTICO

Puede presentarse aislado o junto con el dolor continuo. Se describe como dolor episódico de corta duración, con sensación de descargas eléctricas. Es especialmente frecuente en casos de dolor central y en lesiones nerviosas periféricas (NPH).(29)

DOLOR PROVOCADO PAROXÍSTICO

Proviene de la existencia de uno o varios focos, que al ser estimulados desencadenan dolor de carácter fulgurante o eléctrico. A estos focos se le denomina puntos trigger(30)

ALODINIA: Dolor a un estímulo que normalmente no causa dolor.

HIPERALGESIA: Respuesta aumentada a un estímulo que ya normalmente es doloroso.

NEUROPATÍA: Es un trastorno en la función o un cambio patológico en el nervio (mononeuropatía y polineuropatía)(30)

HIPERPATÍA: Síndrome doloroso caracterizado por una reacción dolorosa anormal a estímulos, especialmente a estímulos repetitivos.

HIPERESTESIA: Sensibilidad aumentada a la estimulación.

D. LA HIPÓTESIS

FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

- **H1:** El tratamiento con Pregabalina es más eficaz respecto al tratamiento con Gabapentina en pacientes con PNDPD.
- **H0:** El tratamiento con Pregabalina no es más eficaz respecto al tratamiento con Gabapentina en pacientes con PNDPD.

E. DEFINICIÓN DE VARIABLES

- **VARIABLE INDEPENDIENTE:** Uso de pregabalina y gabapentina
- **VARIABLE DEPENDIENTE:** Eficacia en el tratamiento de PNDPD

III. DISEÑO METODOLÓGICO

A. POBLACIÓN

La población, comprenderá a un grupo de pacientes diagnosticados con PNDPD, que acuden al Hospital Regional de ESSALUD II CAJAMARCA, que cumplan los criterios de inclusión y de exclusión.

B. CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes diagnosticados con diabetes mellitus con Hb Glicosilada mayor a 6,5%, según criterios ADA 2016.
- Pacientes diagnosticados con PNDPD por el test ND4.
- Pacientes que hayan cumplido el tratamiento con ambos fármacos.

C. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes diagnosticados de Neuropatía Diabética Periférica no Dolorosa.
- Pacientes diagnosticados de Diabetes Mellitus con un tiempo menor de 5 años.
- Pacientes diabéticos diagnosticados de neuropatía, no asociado a problema neurológico.
- Pacientes diabéticos diagnosticados de neuropatía que tengan niveles de triglicéridos por encima de 200 mg%.
- Pacientes que no hayan cumplido el tratamiento con ambos fármacos.
- Pacientes con insuficiencia renal.
- Pacientes con disfunción hepática.
- Pacientes con enfermedad neurológica del sistema nervioso central.
- Pacientes alcohólicos crónicos y fumadores crónicos.

- Pacientes que hayan recibido tratamiento irregular con Gabapentina, pregabalina o ambos

D. Muestra

El tamaño de muestra se obtiene utilizando la siguiente fórmula para poblaciones finitas:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

- N = Total de la población
- Z_{α} = 1.96 al cuadrado (si la seguridad es del 95%)
- p = proporción esperada (en este caso 5% = 0.05)
- q = 1 – p (en este caso 1-0.05 = 0.95)
- d = precisión (en su investigación use un 5%).

D.1. La técnica de muestreo: Aleatorio simple.

- Técnicas para el procesamiento y análisis de la información

E. Plan de recolección de datos.

A través de llamadas telefónicas, los pacientes seleccionados han respondido las interrogantes planteadas en el TEST DN4

Examen de Hemoglobina Glicosilada, que se encuentra cotemplada el H - CI

Para los criterios de exclusión, se pedirá perfil lipídico, p. hepático, creatinina y cálculo de la tasa de filtración glomerular a través de la fórmula de Croccoft gault; y se revisara antecedentes neurológicos de la historia clínica.

IV. RESULTADOS

Análisis de varianza (ANOVA) para eficacia de la Pregabalina en pacientes con diagnóstico de PNPD

En **Tabla 1**, se observa los resultados del análisis de varianza (ANOVA) para la eficacia de la Pregabalina, los cuales indican que existe significación estadística para la fuente de variación tratamiento, dado que el valor de significación (p-valor 0.0001) es menor al 5 %. Es decir, que existen diferencias altamente significativas entre la Gabapentina y la Pregabalina, en cuanto a la eficacia en el tratamiento de los pacientes con la enfermedad.

El coeficiente de variación es de 48.65 %, el cual indica la variabilidad de los resultados, esto probablemente se deba al sexo y la edad, es decir, que las personas que formaron parte del estudio fueron de ambos sexos (masculino y femenino) y de diferentes edades (la edad osciló entre los 31 años hasta los 85 años de edad).

Tabla 1. Análisis de varianza (ANOVA) para eficacia de la Pregabalina en los pacientes con diagnóstico de PNPD

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Medios	de Cuadrados F calculado	p-valor
Tratamiento	154.71	1	154.71	36.4	<0.0001
Error	348.52	82	4.25		
Total	503.24	83			

CV = 48.7 %

Tabla 2.: El Tés de Tukey al 5 % de probabilidad, indica que la Pregabalina presenta el 74 % de eficacia, siendo este resultado estadísticamente superior a la Gabapentina, con este último tratamiento se obtuvo 47 % de eficacia.

Tabla 2.

Tratamiento	% de eficacia	Significación al 5 %
Pregabalina	74	A
Gabapentina	47	B

En la Tabla 3, se observa que la mayor eficacia de la Pregabalina es de 74 %, de los cuales, el 27 % de eficacia se da en las personas que tienen entre 30 a 50 años de edad y el 45 % se da en las personas de 51 a 85 años de edad. Es resultado estadístico indica que la Pregabalina es más eficaz en personas mayor cuya edad es mayor a los 50 años.

Tabla 3. Eficacia de la Pregabalina según los grupos etarios.

		Pregabalina		Total
		Eficiencia	Sin eficiencia	
30 a 50 años	Recuento	12	0	12
	% del total	28.6%	0.0%	28.6%
de 51 a 85 años	Recuento	19	11	30
	% del total	45.2%	26.2%	71.4%
Total	Recuento	31	11	42
	% del total	73.8%	26.2%	100.0%

En la Tabla 4, se observa que la mayor eficacia de la Pregabalina es de 74 %, de los cuales, el 31 % de eficacia se da en las personas del sexo femenino y el 43 % en las personas del sexo masculino. Es resultado indica que la Pregabalina es más eficaz en personas del sexo masculino.

Tabla 4. Eficacia de la Pregabalina según sexo.

		Pregabalina		Total	
		Eficiencia	Sin eficiencia		
Sexo	Femenino	Recuento	13	6	19
		% del total	31.0%	14.3%	45.2%
	Masculino	Recuento	18	5	23
		% del total	42.9%	11.9%	54.8%
Total	Recuento	31	11	42	
	% del total	73.8%	26.2%	100.0%	

Datos generales

En la Tabla 5, se observa que el 54.8 % son del sexo masculino y el 45.2 % son del sexo femenino. Dentro del sexo masculino el 21.4 % presenta una edad que oscila entre los 30 a 50 años y 33.3 % presenta una edad que oscila entre los 51 años a 81 años de edad. Estos resultados indican que la enfermedad se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino (54.8 %) y en el grupo etario de 51 a 85 años de edad.

Tabla 5. Frecuencia del sexo y la edad de los pacientes.

		Edad			
		30 a 50 años	de 51 a 85 años	Total	
Sexo	Femenino	Recuento	3	16	19
		% del total	7.1 %	38.1 %	45.2 %
Sexo	Masculino	Recuento	9	14	23
		% del total	21.4 %	33.3 %	54.8 %
Total		Recuento	12	30	42
		% del total	28.6 %	71.4 %	100.0 %

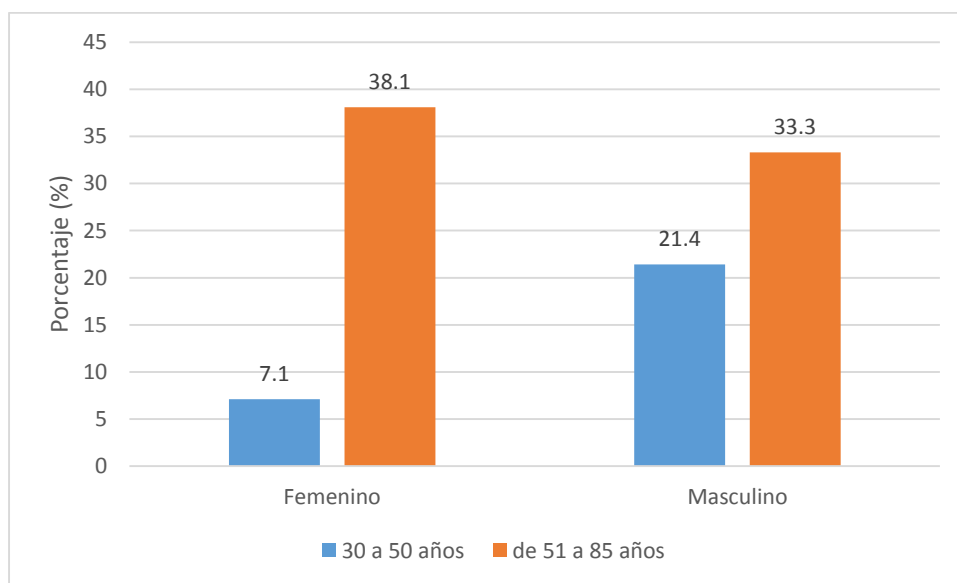


Figura 1. Frecuencia del sexo y la edad de los pacientes.

Análisis de los síntomas de la enfermedad con el uso de la Gabapentina.

En la Figura 2. Según las puntuaciones de la encuesta los resultados obtenidos son los siguientes:

¿Tiene el dolor una o más de las siguientes características, quemazón, sensación de frío doloroso y descargas eléctricas?

Para el ítem 1: (Quemazón), el 81 % de los pacientes indicaron que si presentaron Quemazón, mientras que el 19 % indicaron que no. **Para el ítem 2 (sensación de frío)**, el 38 % indicaron que sí presentaron sensaciones de frío, mientras que el 62 indicaron que no. Para **el ítem 3 (descargas eléctricas)**, el 71 % de los pacientes indicaron que sí sentían descargas eléctricas, mientras que 29 % indicaron que no.

¿Se asocia el dolor con uno o más de los siguientes síntomas en la misma zona (hormigueo, sensaciones de alfileres y agujas, entumecimiento y Picazón)?

Para el ítem 4 (Hormigueo), el 76 % de los pacientes indicaron que si presentaron hormigueo, mientras que el 24 % indicaron que no. **Para el ítem 5 (sensación de alfileres y agujas)**, el 50 % indicaron que sí presentaron sensaciones de alfileres y agujas, mientras que el 50 % indicaron que no. **Para el ítem 6 (Entumecimiento)**, el 55 % de los pacientes indicaron que sí presentaron el síntoma de entumecimiento, mientras que 45 % indicaron que no. **Para el ítem 7 (Picazón)**, el 64 % de los pacientes indicaron que sí presentaron el síntoma de picazón, mientras que 36 % indicaron que no.

¿Está el dolor localizado en una zona donde el examen físico puede mostrar una o más de las siguientes características, hipoestesia al tacto o a los pinchazos?.

Para el ítem 8 (Hipoestesia), el 24 % de los pacientes indicaron que si presentaron hipoestesia, mientras que el 76 % indicaron que no. Para el ítem 9 (Hipoestesia a los pinchazos), el 21 % indicaron que sí presentaron Hipoestesia a los pinchazos, mientras que el 79 % indicaron que no.

En la zona dolorosa, el dolor puede ser causado o incrementado por el Roce.

Para el ítem 10 (Roce), el 79 % de los pacientes indicaron que si presentan sensaciones al momento del rapado, mientras que el 21 % indicaron que no.

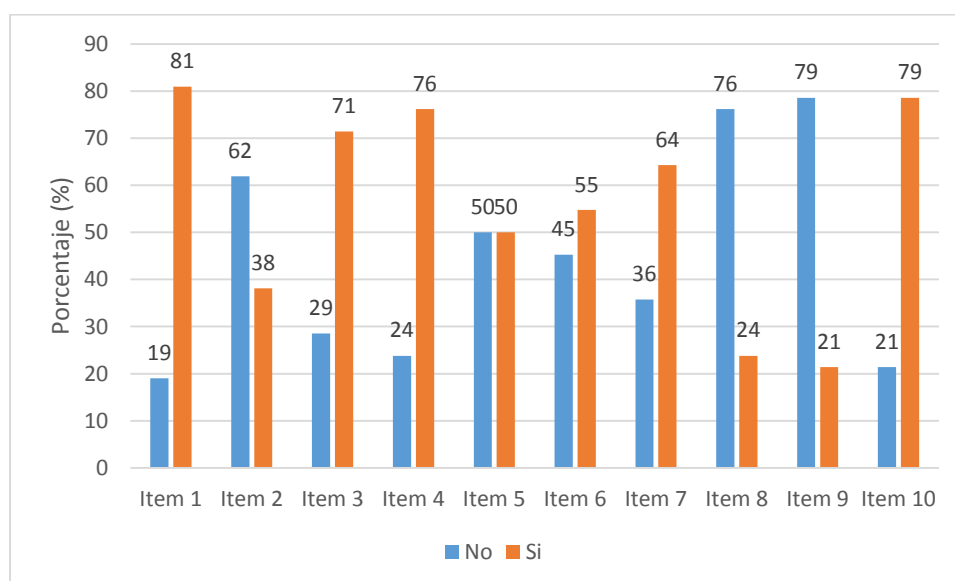


Figura 2. Frecuencia de los síntomas de la enfermedad antes del uso de la Pregabalina.

Análisis de los síntomas de la enfermedad con el uso de la Pregabalina.

Según las puntuaciones de la encuesta los resultados obtenidos son los siguientes:

¿Tiene el dolor una o más de las siguientes características, quemazón, sensación de frío doloroso y descargas eléctricas?

Para el ítem 1 (Quemazón), el 43 % de los pacientes indicaron que si presentaron Quemazón, mientras que el 57 % indicaron que no. **Para el ítem 2 (sensación de frío)**, el 21 % indicaron que sí presentaron sensaciones de frío, mientras que el 79 % indicaron que no. **Para el ítem 3 (descargas eléctricas)**, el 31 % de los pacientes indicaron que sí sentían descargas eléctricas, mientras que 69 % indicaron que no.

¿Se asocia el dolor con uno o más de los siguientes síntomas en la misma zona (hormigueo, sensaciones de alfileres y agujas, entumecimiento y picazon)?

Para el ítem 4 (Hormigueo), el 45 % de los pacientes indicaron que si presentaron hormigueo, mientras que el 55 % indicaron que no. **Para el ítem 5 (sensación de alfileres y agujas)**, el 21 % indicaron que sí presentaron sensaciones de alfileres y agujas, mientras que el 79 % indicaron que no. **Para el ítem 6 (Entumecimiento)**, el 31 % de los pacientes indicaron que sí presentaron el síntoma de entumecimiento, mientras que 69 % indicaron que no. **Para el ítem 7 (Picazón)**, el 38 % de los pacientes indicaron que sí presentaron el síntoma de picazón, mientras que 62 % indicaron que no.

¿Está el dolor localizado en una zona donde el examen físico puede mostrar una o más de las siguientes características, hipoestesia al tacto o a los pinchazos?

Para el ítem 8 (Hipoestesia), el 24 % de los pacientes indicaron que si presentaron hipoestesia, mientras que el 76 % indicaron que no. **Para el ítem 9 (Hipoestesia a los pinchazos)**, el 20 % indicaron que sí presentaron Hipoestesia a los pinchazos, mientras que el 80 % indicaron que no.

En la zona dolorosa, el dolor puede ser causado o incrementado por el roce.

Para el ítem 10 (Roce), el 14 % de los pacientes indicaron que si presentan sensaciones al momento del rapado, mientras que el 86 % indicaron que no.

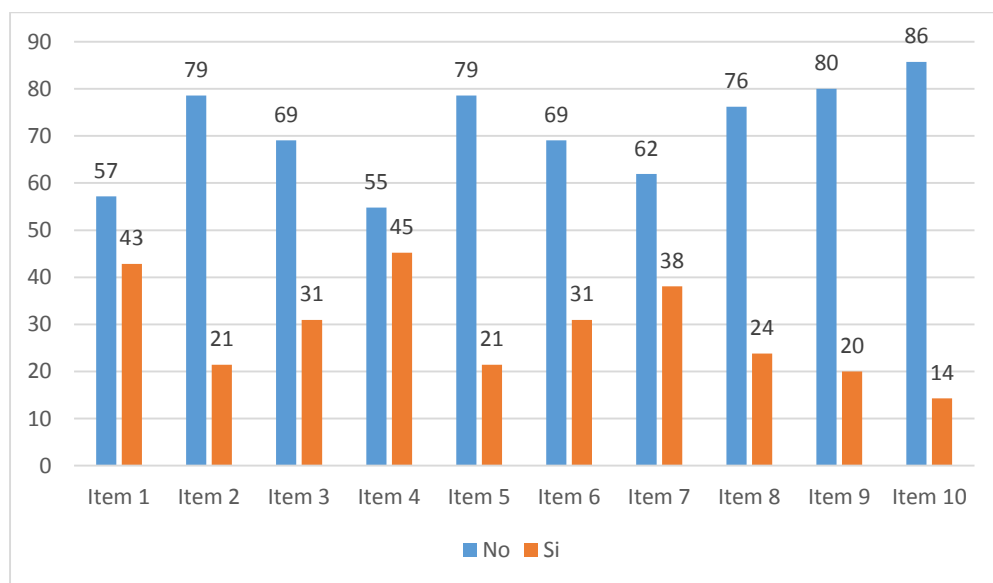


Figura 3. Frecuencia de los síntomas de la enfermedad con el uso de la Pregabalina.

V. DISCUSIÓN:

Los resultados del análisis de varianza (ANOVA) para la eficacia de la Pregabalina, indican que existe significación estadística, dado que el (p-valor 0.0001) es menor al 5 %, esto se contrasta con el estudio **RAY TICSE , RENÁN PIMENTEL , PILAR MAZZETI, JAIME VILLENA. (2013). ELEVADA FRECUENCIA DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA DOLOROSA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE UN HOSPITAL GENERAL DE LIMA-PERÚ**, donde se evidencia que existe

significación estadística donde la correlación entre estas dos variables fue 0,74 ($p < 0,001$) en varones y 0,49 en mujeres ($p < 0,001$).

El coeficiente de variación es de 48,65%, el cual indica variabilidad de los resultados, esto se debe a que los pacientes estudiados, son de diferentes grupos etareos, sexo, raza, edad que a mayor número de años, mayor número de complicaciones y mayor tiempo de enfermedad.

En nuestro estudio con el Tés de Tukey al 5 % de probabilidad, indica que la Pregabalina presenta el 74 % de eficacia, siendo este resultado estadísticamente superior a la Gabapentina, con este último tratamiento se obtuvo 47 % de eficacia, lo dicho se puede comparar con el estudio de la sociedad iberoamericana de información científica, donde la media de los puntajes previos al tratamiento fue de 6.9 puntos en ambos grupos, mientras que la posterior al tratamiento fue de 4.1 y 4.8 puntos en los sujetos que recibieron pregabalina y gabapentín, respectivamente ($p < 0.05$)

Según nuestro análisis estadístico se indica que la mayor frecuencia está presente en el sexo masculino (54,8) y a mayor edad mayor complicaciones.

Con el uso de Gabapentina, utilizando como herramienta la encuesta DN4, los pacientes presentaron "Quemazón" en el 81 % de los casos, reduciéndose al 43% con el uso de Pregabalina. Lo mismo para el ítem 2 del 38% con Gabapentina al 21% con Pregabalina. En el ítem n°3, 71% respondieron que si presentaron algún tipo o sensación de descarga eléctrica, disminuyendo al 31 % con el consumo de Pregabalina. Así de manera significativa se evalúan todos los ítems, observándose una disminución significativa con el uso de Pregabalina; por lo que se puede confirmar que la pregabalina supera en eficacia respecto a la Gabapentina.

VI. CONCLUSIONES

Se determina que la Pregabalina es eficaz en el tratamiento de PNDPD en un 74%, respecto a la Gabapentina en un 47%.

La sensación de Quemazón es el síntoma más frecuente, presentándose en los MM.II.

En el tratamiento de la PNDPD con Pregabalina, se ha demostrado que los pacientes disminuyen eficazmente sus molestias, permitiéndoles reincorporarse a su ambiente laboral y social.

A mayor edad de los pacientes, mayor será el número de síntomas o molestias que presente.

Se encuentra una variabilidad alta de resultados por ser el grupo de estudio de diferentes edades, raza, sexo, cultura. A pesar de lo dicho se encuentra mejoría en los pacientes.

Se concluye además que un paciente que no presente molestias – PNDPD, estará apto para poder cumplir sus obligaciones laborales y en familia, por lo que se constituye en un pilar fundamental el tratamiento de PNDPD con Pregabalina.

VII. RECOMENDACIONES.

RECOMENDACIÓN N° 1: Una vez establecido el diagnóstico, tratar la PNDDP con Pregabalina

RECOMENDACIÓN N° 2: Cumplir con el tratamiento en base a Pregabalina, previo control y seguimiento por su médico tratante.

RECOMENDACIÓN N° 3: Acudir a su médico tratante al finalizar su tratamiento, con la posibilidad de suspensión de medicación o continuar con el mismo.

RECOMENDACIÓN N° 4: La información que el paciente brinde a su Médico debería contener veracidad, para posteriormente se realice nuevos estudios respecto al tiempo de duración y efectos adversos de la Pregabalina.

RECOMENDACIÓN N° 5: Si el paciente tiene información sobre el estado de una probable disfunción Hepática, Renal u otros problemas de salud, comunicar con urgencia a su Médico para realizar ajustes en la dosificación de la Pregabalina.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flores Gamez Hida. (2000). *Uso De La Gabapentina En Neuropatia Diabetica*. Xalapa, 1, 61.
2. Morello, Leckban Y Stoner. (2000). *Eficacia Y Seguridad De Gabapentina Frente A La Amitriptilina En El Tratamiento De La Neuropatía Diabética Dolorosa En El Anciano*. Sociedad Americana Del Dolor, 3, 11
3. Vidal Martinez Fernandez. (2004). *Neuropatía Diabética. Eficacia De La Amitriptilina Y De La Gabapentina*. Soc. Esp. Del Dolor, 8, 52.
4. Dr. Carlos Tomás Ibarra Ramírez. (2012). *Prevalencia De Neuropatía Periférica En Diabéticos Tipo 2 En El Primer Nivel De Atención*. Rev. Med Chile, 10, 6.
5. Herrera Coaquera ,Jimmy Roger. (2010). *Neuropatía Diabética Dolorosa Diagnosticada Con El Test Nd4* . Rev.Universidad Nacional Jorge Basadre G, 1, 11.
6. Ray Ticse , Renán Pimentel , Pilar Mazzeti, Jaime Villena. (2013). *Elevada Frecuencia De Neuropatía Periférica Dolorosa En Pacientes Con Diabetes Mellitus Tipo 2 De Un Hospital General De Lima-Perú*. Rev Med Hered. 2013, 24, 121.
7. Chyunda, Melkusgd, Kattendm, Price, Davey, Green, Y Otros. *La Asociación De Factores Psicológicos, Actividad Física, Neuropatía Diabetica Dolorosa*.Biol Res Nurs. 2006; 7 (4)
8. Barretam, Luceroma, Let, Robinson RI, Dworkinrh, Chappellas(2007) *Epidemiología, Salud Pública Y Tratamiento Del Dolor Neuropático Periférico Diabético*: .Pain Med.2007.

9. Vinik A, Mehrabyan A, Colen L, Boulton A. *Focal Entrapment Neuropathies In Diabetes. Diabetes Care. 2004;27.*
10. Bouhassira D, Attal N. *Development And Validation Of The Neuropathic Pain Symptom Inventory. Pain. 2004*
11. Freyhagen R , Baron R , Gockel T , Tölle Tr. (2006). *Un Nuevo Cuestionario De Detección Para Identificar Los Componentes Neuropáticos En Pacientes Con Dolor De Espalda. Rev. Clínica Universitaria De Düsseldorf, 10, 27.*
12. Leininger. (2004). *El Papel De Los Factores De Crecimiento En La Neuropatía Periférica Diabética. J Peripher Nerv Syst., 1, 23.*
13. Vinik A, Mehrabyan A, Colen L, Boulton A. (2004). *Neuropatías De Atrapamiento Focal En Diabetes. Diabetes Care 3, 15.*
14. Caviedes Be, Herranz JI. *Avances En La Fisiología Y En El Tratamiento Del Dolor Neuropático. Rev Neurol 2002; 35: 1037-48.*
15. Mendell Jr, Sahenk Z. *Painful Sensory Neuropathy. N Engl J Med 2003; 348 : 1243-55.*
16. Shy Me, Frohman Em, So Yt, Arezzo Jc, Cornblath Dr, Giulian Mj, Et Al. *Quantitative Sensory Testing. Report Of The Therapeutics And Technology Assessment Subcommittee Of The American Academy Of Neurology. Neurology 2003; 60: 898-904.*
17. Costa D, Baños Je. *Contribución Del Sistema Nervioso Central A La Fisiopatología Del Dolor Neuropático. Med Clin (Barc) 1993; 101: 591-595*
18. Cervero F, Meyer Ra, Campbell Jn. *A Psychophysical Study Of Secondary Hyperalgesia: Evidence For Increased Pain To Input To Nociceptores. Pain 1994;58:21-28*

19. Backonja M. *Neuromodulating Drugs For The Symptomatic Treatment Of Neuropathic Pain. Curr Pain Headache Rep* 2004; 8: 212-6
20. Richard Huckle. *Pregabalin Pfizer. Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5: 82-9.
21. . Ben-Menachem E. *Pregabalin Pharmacology And Its Relevance To Clinical Practice. Epilepsia* 2004; 45 (Supl. 6): 13-8
22. Wallin J, Cui Jg, Yakhnitsa V, Schechtmann G, Meyerson Ba, Linderorth B. *Gabapentin And Pregabalin Suppress Tactile Allodynia And Potentiate Spinal Cord Stimulation In A Model Of Neuropathy. Eur J Pain* 2002; 6: 261-72
23. Kupecz D. *Treating Painful Diabetic Neuropathy With Gabapentin. The Nurse Practitioner* 2001; 26 (10). 18 . Jensen P And Larson J. *Management Of Painful Diabetic Neuropathy. Drugs And Aging* 2001; 18: 737-49.
24. Tamez He, Forsbach G. *American Journal Of Medicine* 2000; 108: 689.
25. Martínez- Salio A, Porta- Etessam J, Berbel- Garcia A , Et Al. *Fármacos Anticonvulsivantes Y Dolor Neuropático. Rev Neurol* 2001; 32: 345-50.
26. Harati Y. *Diabetic Peripheral Neuropathies. Ann Intern Med* 1987; 107: 546-59.
27. Caviedes Be, Herranz JI. *Uso De Los Fármacos Anticonvulsivantes En Trastornos No Epilépticos. Rev Neurol* 2001; 33 (3): 241-9
28. Bennett G. *Chronic Pain Due To Peripheral Nerve Damage: An Overview. In: Fields H, Liebeskind J Ed. Textbook Of Pain, 3rd., Ed Edinburgh, Uk: Churchill Livingstone, 1994b;201-23*
29. Serra J. *Tratamiento Del Dolor Neuropático. Es Necesario Un Paso Adelante. Rev. Soc. Esp. Dolor* 9:59-60,2002.
30. Muriel C; Madrid J, L. *Estudio Y Tratamiento Del Dolor Agudo Y Crónico. Ed. Aran. Madrid. 1995.*

IX. ANEXO

Cuestionario DN4 (para la detección del Dolor Neuropático)

CUESTIONARIO

Por favor, en las 4 preguntas de abajo, complete el cuestionario marcando una respuesta para cada número:

ENTREVISTA CON EL PACIENTE

Pregunta 1: ¿Tiene el dolor una o más de las siguientes características?

	Sí	No
1. Quemazón		
2. Sensación de frío doloroso		
3. Descargas eléctricas		

Pregunta 2: ¿Se asocia el dolor con uno o más de los siguientes síntomas en la misma zona?

	Sí	No
4. Hormigueo		
5. Sensación de alfileres y agujas		
6. Entumecimiento		
7. Picazón		

EXAMEN DEL PACIENTE

Pregunta 3: ¿Está el dolor localizado en una zona donde el examen físico puede mostrar una o más de las siguientes características?

	Sí	No
8. Hipoestesia al tacto		
9. Hipoestesia a los pinchazos		

Pregunta 4: En la zona dolorosa, el dolor puede ser causado o incrementado por:

	Sí	No
10. Cepillado		

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

INTERPRETACIÓN: Se confirma el diagnóstico y se considera caso de estudio si la puntuación es mayor o igual a 4/10