



Manejo racional de las neuropatías diabéticas: consenso multidisciplinario de expertos

Rational management of the diabetic neuropathies: a multidisciplinary expert group consensus

Dra. María del Rocío Guillén-Núñez,* Dra. Margarita Eugenia Araujo-Navarrete,‡
Dr. Manuel Duarte-Vega,§ Dra. Dinorah Ivon Fonseca-Soliz,¶
Dra. Berenice Carolina Hernández-Porras,|| Dra. Argelia Lara-Solares,**
Dr. Armando Loyo-Galindo,‡‡ Dr. Jorge Negrete-Corona,§§
Dra. Karla Madrigal-Rentería,¶¶ Dr. José Héctor Sánchez-Mijangos***

Citar como: Guillén-Núñez MR, Araujo-Navarrete ME, Duarte-Vega M, Fonseca-Soliz DI, Hernández-Porras BC, Lara-Solares A, et al. Manejo racional de las neuropatías diabéticas: consenso multidisciplinario de expertos. Rev Mex Anestesiología. 2023; 46 (3): 184-190. <https://dx.doi.org/10.35366/111074>

RESUMEN. La diabetes mellitus, un padecimiento crónico y progresivo, ocupó el tercer lugar en defunciones durante el período comprendido de enero a junio de 2021 en México. Su complicación crónica más frecuente es la neuropatía diabética que tiene un impacto importante en el sistema nervioso. En la Ciudad de México se reunió un grupo multidisciplinario de expertos para establecer un algoritmo de tratamiento que considere los aspectos sintomáticos y etiopatogénicos de la neuropatía diabética. Se utilizó un método Delphi en tiempo real con dos rondas de preguntas interactivas. La implementación del algoritmo propuesto permitirá abordar de manera integral al paciente diabético con neuropatía dolorosa y no dolorosa, tanto en el terreno de los síntomas como en la etiopatogenia. Este abordaje brinda la oportunidad de mejorar la calidad de vida y lograr la reinserción a la vida familiar y laboral. El panel de expertos recomienda al ácido tióctico como tratamiento etiopatogénico de primera línea en la neuropatía diabética.

ABSTRACT. Diabetes mellitus, a chronic and progressive condition, was the third most common cause of death in Mexico between January and June 2021. Its most frequent chronic complication is diabetic neuropathy, which has a major impact on the nervous system. A multidisciplinary group of experts met in Mexico City to establish a treatment algorithm considering the symptomatic and etiopathogenic aspects of diabetic neuropathy. A real-time Delphi method with two rounds of interactive questions was used. The implementation of the proposed algorithm will allow a comprehensive approach to the diabetic patient with painful and non-painful neuropathy, both in terms of symptoms and etiopathogenesis. This approach provides the opportunity to improve quality of life and achieve reintegration into family and work life. The expert panel recommends thioctic acid as the first line etiopathogenic treatment for diabetic neuropathy.

Abreviaturas:

ADA = Asociación Americana de Diabetes.
DM = diabetes mellitus.
IASP = Asociación Internacional para el Estudio del Dolor.
ISRSN = inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina.
NC = nervio craneal.
ND = neuropatía diabética.
PNSD = polineuropatía simétrica distal.
VFC = variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Correspondencia:

Dra. María del Rocío

Guillén-Núñez

E-mail: roca8gnz@gmail.com

Recibido: 26-01-2023

Aceptado: 13-02-2023

www.medigraphic.com/mx

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM), considerada un padecimiento crónico y progresivo, ocupó el tercer lugar en defunciones durante el período comprendido de enero a junio de 2021 en México, después de haber sido el primer lugar por varios años^(1,2). De acuerdo con la Encuesta

Palabras clave: dolor neuropático, ácido tióctico, neuropatía diabética, dolor crónico, diabetes mellitus.

Keywords: neuropathic pain, thioctic acid, diabetic neuropathy, chronic pain, diabetes mellitus.

* Anestesióloga, Algóloga Intervencionista y Paliativista en el Instituto Nacional de Cancerología. Directora general de la clínica del Dolor Alive, CDMX.

‡ Anestesióloga, Algóloga, Paliativista y Bioeticista. Presidente del Comité Hospitalario de Bioética y del Comité de Cuidados Paliativos en el Centro Médico ABC, Campus Observatorio. § Médico Internista, profesor de la especialidad en el Nuevo Hospital Civil de Guadalajara «Juan I Menchaca».

¶ Maestra en adicciones. Clínica Hospital de Especialidades Toxicológicas Xochimilco.

|| Algóloga Intervencionista y Paliativista. Centro Médico ABC, y Grupo Ángeles. Profesora de la especialidad en el Instituto Nacional de Cancerología.

** Anestesióloga, Algóloga. Jefe del departamento de Medicina del dolor y Paliativa del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

‡‡ Médico Internista. Director de la Unidad Metabólica y Hemodinamia de las Torres Médicas Hospital MAC.

§§ Médico Ortopedista, Cirujía articular y artroscopía. Jefe de servicio de Ortopedia Hospital Regional «Lic. Adolfo Lopez Mateos».

¶¶ Anestesióloga, Algóloga Intervencionista y Paliativista en el Hospital Real San José Valle Real. *** Médico Internista en el Hospital Médica Sur. CDMX. Director de la Clínica Omega Diabetes S.C.



Nacional de Salud y Nutrición 2018, 10.3% de la población mayor de 20 años (8.6 millones de mexicanos) padecía DM⁽³⁾.

La complicación crónica más frecuente de esta enfermedad es la neuropatía diabética (ND). Este grupo heterogéneo de alteraciones impacta diferentes partes del sistema nervioso y se presenta con diversas manifestaciones clínicas⁽⁴⁾. Una de ellas, la ND dolorosa, se produce como consecuencia de la afectación de los nervios periféricos y en la mayoría de los casos se manifiesta con un tipo específico de dolor neuropático, provocando gran sufrimiento, limitación funcional y un considerable deterioro en la calidad de vida⁽⁵⁾.

La historia de esta complicación inicia en 1864, cuando se reconoce que la DM era la causa de la ND. Algunos años más tarde, se observó la afectación de los nervios craneales en pacientes con DM. En 1884 Bouchard describe la pérdida de los reflejos tendinosos en los miembros inferiores y Pavy, en 1885, la presencia de síntomas espontáneos como dolor e hiperestesia. En 1890 Buzzard reporta las manifestaciones motoras. La primera clasificación de ND fue sugerida por Leyden en 1893, quien la subdividió en manifestaciones sensitivas y motoras. Jordon y Crabtree en 1935 mencionan por primera vez los mecanismos fisiopatológicos de la ND⁽⁶⁾.

Este consenso resume el trabajo de un grupo multidisciplinario de expertos mexicanos, se llevó a cabo en la Ciudad de México el 30 de junio de 2022 para establecer un algoritmo de tratamiento que tome en cuenta los aspectos sintomáticos y etiopatogénicos de la ND.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para obtener los resultados se consultaron guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, estudios observacionales, ensayos clínicos y metaanálisis, que estuvieran publicados en inglés o español en los últimos 10 años sobre ND y ND dolorosa. La búsqueda se realizó en PubMed, Biblioteca Cochrane y sitios web científicos.

Los expertos fueron seleccionados bajo los criterios de Webler y participaron especialistas en anestesiología, algología, medicina interna y ortopedia en el ámbito de la salud pública o privada en México.

El coordinador y el moderador del grupo elaboraron 17 preguntas bajo las siguientes reglas: 1. sin ambigüedad, 2. sin declaraciones condicionales, 3. sin términos o expresiones desconocidas y 4. con definiciones acordadas.

Se utilizó un método Delphi, considerando que se había llegado a consenso cuando 80% o más de los participantes estaba de acuerdo. El método Delphi es un proceso bien establecido para la creación de consensos. Utiliza rondas de encuestas interactivas seguidas de retroalimentación individual o grupal hasta que se logra un consenso⁽⁷⁾.

El método Delphi en tiempo real es una modificación del Delphi grupal, desarrollado por Gnatzy y colaboradores, en el cual, a pesar de tener al grupo de expertos en la misma reunión, se conserva el anonimato debido al uso de una plataforma de respuesta individual^(8,9).

Para este estudio se realizaron dos rondas de preguntas interactivas, en las cuales era posible aportar argumentos escritos que sostuvieran cada respuesta. Entre cada ronda de respuestas se abrió la discusión para defender o justificar las mismas. Un moderador condujo la discusión para que el grupo llegara a consenso, pero cuando estuvo claro que dos opiniones grupales estuvieron firmemente establecidas, el moderador redirigió el enfoque del grupo a la siguiente respuesta. Como sugiere Webler y colaboradores, todo el evento se videograbó para un análisis secundario⁽⁹⁾.

Los resultados de la encuesta Delphi en tiempo real se graficaron, se tabularon y se realizó un análisis cuantitativo de las respuestas estructuradas. Asimismo, se realizó un análisis cualitativo de todas las discusiones, las cuales se revisaron en detalle en el video para identificar temas comunes y agregarlos a la discusión.

RESULTADOS

¿Cuál es la definición más aceptada de dolor?

Se decidió utilizar la traducción oficial al español latinoamericano de la definición del dolor publicada por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) en 2020. «Una vivencia sensitiva y emocional desagradable asociada, o semejante a ésta, con una lesión tisular real o potencial»⁽¹⁰⁾.

¿Cuál es la definición de dolor neuropático más aceptada por los expertos?

La definición que se consideró más adecuada por el total de expertos es la publicada por IASP en el año 2011. «Dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial»⁽¹¹⁾.

¿Cuál es la clasificación actual del dolor?

Existen diferentes formas de categorizar el dolor.

Atendiendo a su duración, el dolor se puede clasificar como agudo o crónico. El dolor agudo por lo general es intenso, se presenta rápidamente y dura menos de tres meses. Con frecuencia es un signo de que el organismo ha sido lesionado de alguna forma⁽¹²⁾. El dolor crónico dura más de tres meses⁽¹²⁾, convirtiéndose en una enfermedad *per se*. Es una de las principales causas de ausentismo laboral y discapacidad, lo que genera grandes costos para el sistema de salud⁽¹³⁾.

En cuanto a la fisiopatología, existen tres tipos de dolor: nociceptivo, el que se presenta por daño del tejido no neural (musculo-esquelético o visceral); neuropático, debido a una lesión o enfermedad del sistema nervioso, y nociplástico, que surge de una nocicepción alterada a pesar de que no hay evidencia clara de daño tisular real o potencial que provoque la activación de los nociceptores periféricos o evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que cause el dolor⁽¹⁴⁾.

Por su etiología, el dolor se divide en dos grandes grupos, oncológico y no oncológico.

De acuerdo con su intensidad, se clasifica en leve, cuando permite realizar las actividades habituales; moderado, el que interfiere con las actividades habituales; y severo, cuando interrumpe el descanso⁽¹⁵⁾.

¿Cuál es la definición de neuropatía diabética más aceptada por los expertos?

De los integrantes de este grupo, 100% acepta la definición de la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) publicada en 2017. «Presencia de síntomas o signos de disfunción nerviosa periférica en personas con diabetes después de la exclusión de otras causas»⁽⁴⁾.

Del mismo modo, se adopta la clasificación publicada en las mismas guías (*Tabla 1*).

¿Cuál es la prevalencia de la ND distal dolorosa?

La prevalencia a nivel mundial es de 26%. En México, a pesar de existir varios estudios que reportan la prevalencia de la ND, pocos hacen la distinción de la forma dolorosa. Ballesteros registra en 2014 una prevalencia de 24.45% en la Unidad Médico Familiar No. 28 en Baja California⁽¹⁶⁾.

¿Cuáles son los factores fisiopatológicos involucrados en el dolor neuropático secundario a ND?

El dolor de origen neuropático por ND es muy complejo y se invocan diversas causas. Sin duda, el efecto tóxico de la hiperglucemia representa un factor principal en el desarrollo de las complicaciones. De los expertos, 100% opinan que además participan la hiperactividad de la ruta del polioliol, el estrés oxidativo y nitrosativo, los cambios microvasculares, el daño en las terminales nerviosas, la activación microglial, y la sensibilización central⁽¹⁷⁾.

¿Cómo hacemos el diagnóstico clínico de la ND dolorosa?

La ADA en la actualización de 2022 recomienda realizar una evaluación en los pacientes con DM tipo 1 con cinco años de evolución o más, y en todos los pacientes con DM tipo 2 de

forma anual. La evaluación incluye historia clínica, valoración del dolor y exploración física⁽¹⁸⁾. Del panel de expertos, 100% realiza el diagnóstico clínico de la neuropatía diabética dolorosa mediante una historia clínica, valoración del dolor, valoración de la sensibilidad algésica, táctil, vibratoria y térmica, la presión y los reflejos tendinosos. Con este fin se utilizan un monofilamento de 10 g, diapasón de 128 Hz y un martillo de reflejos⁽¹⁹⁾.

¿Cuál es la escala de valoración del dolor neuropático más útil en pacientes con ND?

Este grupo de expertos por consenso recomienda el uso de la escala de valoración de dolor DN4 debido a su adecuada sensibilidad y especificidad.

Tabla 1: Clasificación de la neuropatía diabética.

- Neuropatías diabéticas
A. Neuropatía difusa
PNSD
• Neuropatía principalmente de fibra pequeña
• Neuropatía principalmente de fibra grande
• Neuropatía mixta de fibra pequeña y grande (más común)
Autonómica
Cardiovascular
• Reducción de la VFC
• Taquicardia en reposo
• Hipotensión ortostática
• Muerte súbita (arritmia maligna)
Gastrointestinal
• Gastroparesia diabética (gastropatía)
• Enteropatía diabética (diarrea)
• Hipomotilidad colónica (estreñimiento)
Urogenital
• Cistopatía diabética (vejiga neurogénica)
• Disfunción eréctil
• Disfunción sexual femenina
Disfunción sudomotora
• Hipohidrosis/anhidrosis distal
• Sudoración gustativa
Hipoglucemia desconocida
Función pupilar anormal
B. Mononeuropatía (mononeuritis múltiple) (formas atípicas)
• Nervio craneal o periférico aislado (por ejemplo, NC III, cubital, mediano, femoral, peroneo)
• Mononeuritis múltiple (si es confluyente puede parecerse a una polineuropatía)
C. Radiculopatía o polirradiculopatía (formas atípicas)
• Neuropatía radiculoplexa (también conocida como polirradiculopatía lumbosacra, amiotrofia motora proximal)
• Radiculopatía torácica
- Neuropatías no diabéticas comunes en la diabetes
Parálisis por presión
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
Neuropatía radiculoplexa
Neuropatías dolorosas agudas de pequeña fibra (inducidas por el tratamiento)

PNSD = polineuropatía simétrica distal. VFC = variabilidad de la frecuencia cardíaca.
 NC = nervio craneal. ND = neuropatía diabética.
 Adaptado de: Pop-Bisui R, et al.⁴

¿Cuáles son los fenotipos de dolor neuropático que existen?

Se han identificado tres perfiles de pacientes con dolor neuropático que podrían estar relacionados con los mecanismos fisiopatológicos:

1. Pérdida de sensibilidad
2. Hiperalgnesia térmica
3. Hiperalgnesia mecánica

El fenotipo más común en la polineuropatía diabética es la pérdida de sensibilidad, seguida de la hiperalgnesia mecánica y en tercer lugar, la hiperalgnesia térmica⁽²⁰⁾.

¿Considera que el control de la presión arterial es importante para el manejo integral del paciente con DM y ND?

La DM y la hipertensión se presentan con frecuencia de forma concomitante, siendo un factor de alto riesgo de complicaciones crónicas microvasculares y macrovasculares⁽²¹⁾.

Existe un consenso sobre la importancia de controlar la presión arterial para evitar los mecanismos patológicos involucrados en las complicaciones, incluido el riesgo cardiovascular.

Ponirakis en su estudio demuestra que la hipertensión se asocia a un deterioro de la conducción nerviosa en la DM tipo 1⁽²²⁾.

Por otro lado, algunas investigaciones han demostrado la eficacia de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para mejorar la conducción nerviosa⁽²²⁾; sin embargo, faltan estudios controlados para obtener un conocimiento más claro sobre el efecto del control de la hipertensión en la ND.

¿Recomienda el control del perfil lipídico dentro del manejo racional del paciente con DM y ND?

El control del perfil de lípidos es esencial en el manejo de la DM y la ND, ya que la hiperlipidemia está involucrada en la fisiopatología de esta complicación. El exceso de ácidos grasos libres catabolizados por b-oxidación en respuesta a la hiperlipidemia puede lesionar el sistema nervioso periférico, particularmente las células de Schwann, a través de la generación de especies reactivas de oxígeno, inflamación local y sistémica. Esta alteración de los lípidos activa los macrófagos y desencadena la producción de citocinas y quimiocinas⁽²³⁾.

Otros mecanismos por los cuales los lípidos pueden afectar el sistema nervioso periférico en la ND son la oxidación de lipoproteínas plasmáticas, lo que resulta en una lesión nerviosa continua y progresiva⁽²³⁾.

El panel de expertos recomienda por unanimidad el control de los lípidos séricos como parte del manejo racional de la ND.

¿Considera que el autocuidado del pie es importante para el manejo racional de paciente con DM y ND?

De acuerdo con las guías de la ADA de 2022, los pacientes se encuentran en riesgo debido a la falta de sensibilidad en los pies, por lo que es necesario implementar medidas preventivas⁽¹⁸⁾. Las principales lesiones son las úlceras, que pueden conducir a una amputación del miembro inferior si no son detectadas y tratadas a tiempo⁽²⁴⁾.

El manejo incluye la educación del paciente, el alivio de la presión plantar con ortesis y calzado adecuado, el cuidado regular de la piel, las uñas y el tratamiento de las úlceras⁽¹⁴⁾.

Nos parece importante mencionar que dentro del manejo integral del paciente con DM y ND, adicional a lo ya mencionado, es fundamental mantener un estilo de vida saludable, evitar el consumo de tabaco, realizar ejercicio físico y mantener un peso normal.

¿Cómo considera usted que debe ser el control de la glucemia para el manejo racional de la ND?

Los pacientes con DM tipo 1 se ven beneficiados con un control glucémico normal, cuando éste es aplicado en una fase temprana de la enfermedad⁽¹⁸⁾, mientras que en la DM tipo 2, el mejor abordaje ha demostrado ser el control intensivo de la glucosa^(18,25).

Es importante recordar que el control de la DM se modifica de acuerdo con la edad y las condiciones de salud de la persona, por lo que este grupo de expertos considera que es importante, más que hablar de un control normal o intensivo, sugerir un control a la medida de cada paciente.

¿Considera que la suplementación con vitamina D puede proporcionar beneficios en el tratamiento de la ND?

Existe una evidencia débil para el uso de vitamina D en el tratamiento de la ND.

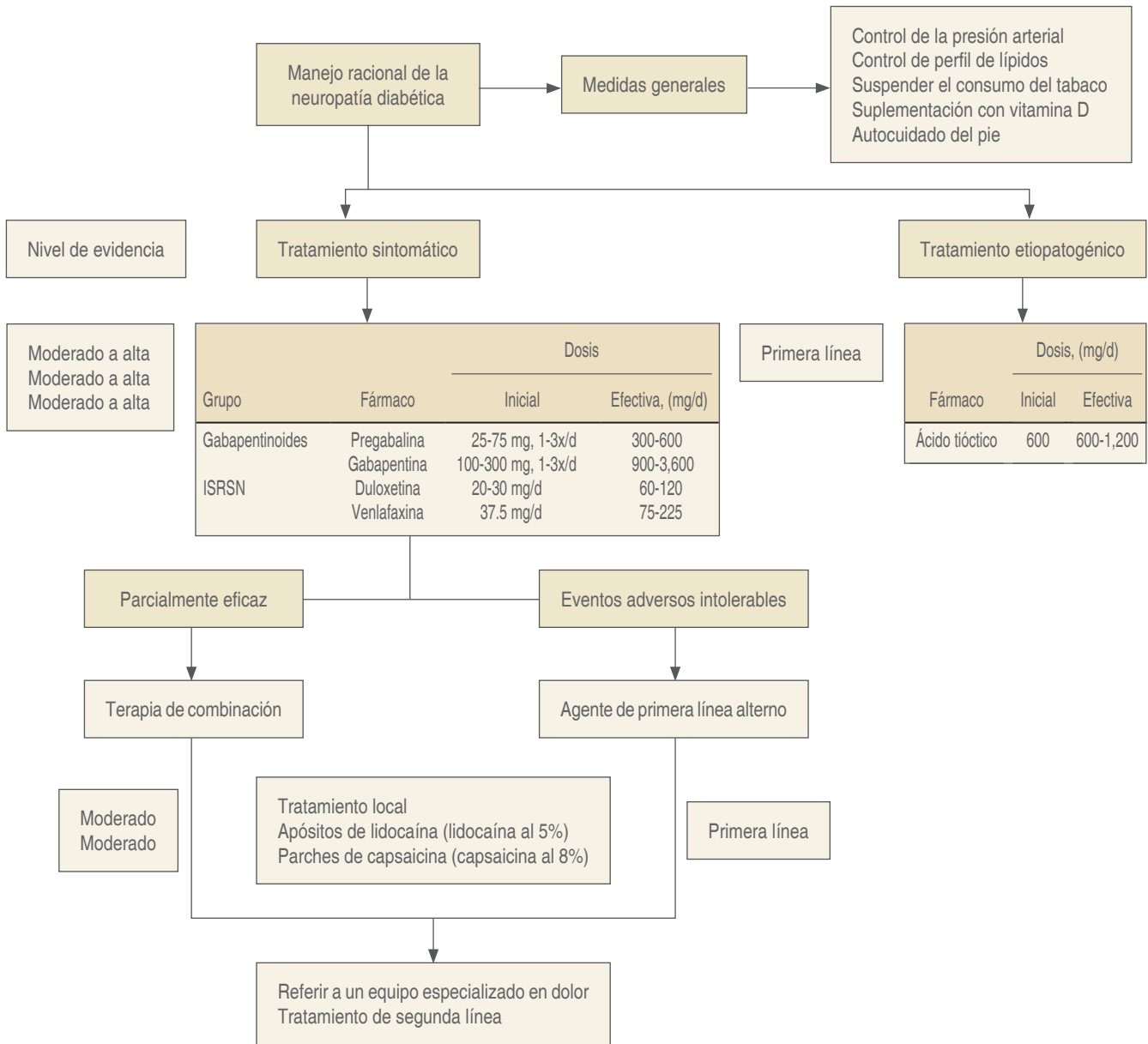
La recomendación de la suplementación con esta vitamina deriva de que los pacientes con ND presentan niveles inferiores de vitamina D que los diabéticos sin neuropatía y esta deficiencia puede empeorar los síntomas en la ND dolorosa⁽²⁶⁾.

Los expertos no llegaron a un consenso con relación al uso de vitamina D.

¿Considera que la suplementación con vitamina B12 puede proporcionar beneficios en el tratamiento de la ND?

De los integrantes del panel de expertos, 78% recomienda el uso del complejo B, aunque existe poca evidencia clínica.

Nos parece importante mencionar el artículo de Didangelos en el año 2021, donde se concluye que el tratamiento de la ND



3x = tres veces. d = día. ISRSN = inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Figura 1: Algoritmo para el manejo racional de la neuropatía diabética dolorosa.

con 1 mg de metilcobalamina oral durante un año aumentó los niveles plasmáticos de B12, mejoró todos los parámetros neurofisiológicos, la función sudomotora, la puntuación del dolor y la calidad de vida⁽²⁷⁾.

La ADA recomienda medir los niveles de vitamina B12 antes de suplementar⁽¹⁸⁾; sin embargo, esto resulta costoso para la realidad de México, por lo que recomendamos administrar complejo B que incluya vitamina B12. Por al menos 12 semanas⁽²⁸⁾.

¿Considera que el tratamiento etiopatogénico de la ND dolorosa debe contemplar la inhibición del estrés oxidativo?

De los participantes en este grupo de expertos, 100% considera que se debe realizar una intervención para inhibir el estrés oxidativo.

El aumento en la producción de radicales libres de oxígeno en las mitocondrias inducido por la hiperglucemia

(estrés oxidativo) conduce a la activación de las cuatro vías responsables del daño hiperglucémico: vía de los polioles, de las hexosaminas, de la proteína quinasa C y de los productos finales de la glicación⁽²⁹⁾.

¿Qué fármaco considera que tiene la mejor eficacia y seguridad para la inhibición del estrés oxidativo en la ND?

De manera unánime el grupo de expertos considera que el ácido tióctico cuenta con la mejor eficacia y seguridad para la inhibición del estrés oxidativo en la ND.

Minhout reporta en 2012 cuatro estudios controlados con distribución aleatoria en pacientes con ND periférica, en su mayoría con DM tipo 2, que evalúan el uso de ácido tióctico por vía oral. Al realizar un metaanálisis de los estudios, se observó una disminución en la escala total de síntomas con el ácido tióctico en comparación con placebo. El tratamiento con ácido tióctico disminuye el dolor neuropático de forma significativa y relevante al ser administrado en dosis de 600 mg/ día durante un período de tres semanas⁽²⁹⁾.

El trabajo de Ziegler también demuestra que el ácido tióctico es efectivo en la polineuropatía diabética sensorimotora leve a moderada mejorando la puntuación de deterioro de miembros inferiores en dos unidades tras cuatro años de la administración de 600 mg al día por vía oral. Otras cuatro investigaciones confirman que el ácido tióctico mejora los síntomas neuropáticos y reduce los fármacos de rescate en pacientes con polineuropatía sintomática secundaria a DM tipo

2. Agathos reportó que la administración de 600 mg diarios de ácido tióctico en la ND mejora la calidad de vida de los pacientes, reduce los síntomas y los niveles de triglicéridos, por medio de un estudio intervencionista prospectivo a 40 días⁽³⁰⁾.

Algoritmo para el manejo racional de la ND

En la *Figura 1* presentamos el algoritmo propuesto para el manejo racional de la ND dolorosa, en el cual consideramos importante incluir el tratamiento sintomático y etiopatogénico, recomendado al ácido tióctico como agente de primera línea.

CONCLUSIONES

La implementación del algoritmo propuesto permitirá abordar de manera integral al paciente diabético con neuropatía dolorosa y no dolorosa, tanto en el terreno de los síntomas como en la etiopatogenia. Este abordaje brinda la oportunidad de mejorar la calidad de vida y lograr la reinserción a la vida familiar y laboral. El panel de expertos recomienda el ácido tióctico como tratamiento etiopatogénico de primera línea en la ND.

AGRADECIMIENTOS

A Paula Heatley Robles por la redacción del manuscrito, a Miramar Descience por el desarrollo del consenso.

Financiamiento: el consenso, así como la emisión del presente documento fueron patrocinados por Viatrix.

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI). Comunicado de prensa No. 24/22 Estadística de defunciones registradas de enero a junio de 2021 (preliminar). [22 de enero de 2022].
2. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA1-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus.
3. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (2018). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Presentación de resultados. [Accesado el 10/oct/22]. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf
4. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:136-154. [Available in: 30 November 2022] Available in: <https://diabetesjournals.org/care/article/40/1/136/37160/Diabetic-Neuropathy-A-Position-Statement-by-the>
5. Sampler D, Moneris MM, Homs M, Soler M. Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. *Rev Soc Esp Dolor*. 2010;17:286-296. [Accesado el 30/nov/2022] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.resed.2010.06.002>
6. Moreira OJ, Castelo C, Boiteux E. Diabetic neuropathy. *Rev Dor Sao Paulo*. 2016;17:S46-51. [Available in 30 November 2022] Available in: <https://www.scielo.br/j/rdor/a/dfMvHLrCg5zrC5J5FjWdKwF/abstract/?lang=pt>
7. Varela-Ruiz M, Díaz-Bravo M, García-Durán R. Descripción y usos del método Delphi en investigaciones del área de la salud. *Inv Ed Med* 2012;1:90-95. [Accesado el 30/nov/2022] Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3497/349736303007.pdf>
8. Webler T, Levine D, Raket H, Renn O. A novel approach to reducing uncertainty: the group Delphi. *Tech Forecasting Social Change* 1991;39:253-263. [Accessed 30 November 2022] Available in: [https://doi.org/10.1016/0040-1625\(91\)90040-M](https://doi.org/10.1016/0040-1625(91)90040-M)
9. Gnatzy T, Warth J, von der Gracht H, Darkow IL. Validating an innovative real-time Delphi approach - A methodological comparison between real-time and conventional Delphi studies. *Tech Forecasting Social Change* 2011;78:1681-1694. (Accessed 30 November 2022) Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040162511000813?via%3Dihub>
10. International Association for de Study of Pain. IASP Revises Its Definition of Pain for the First Time Since 1979. [Accessed 25 August 2022] Available in: https://www.iasp-pain.org/wp-content/uploads/2022/04/revised-definition-flysheets_R2.pdf
11. Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, Treede RD. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2018;152:2204-2205. [Accessed 30 November 2022] Available in: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.06.017>
12. Dolor agudo, crónico e intercurrente- American Cancer Society. [Internet] [Accesado el 15 Agosto 2022] Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9394.00.pdf>
13. García-Andreu J. Manejo básico del dolor agudo y crónico. *Anestesia en México* 2017;29:77-85. [Accesado el 30/nov/2022]

- Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/am/v29s1/2448-8771-am-29-00077.pdf>
14. Nijs J, Lahousse A, Kapreli E, Bilika P, Sarcoglu I, Malfliet A, et al. Nociplastic pain criteria or recognition of central sensitization? Pain phenotyping in the past, present and future. *J Clin Med* 2021;10:3203. [Accessed 30 November 2022] Available in: <https://doi.org/10.3390/jcm10153203>
 15. Puebla F. Tipos de dolor y Escala terapéutica de O.M.S. Dolor iatrogénico. *Oncología* 2005;28(3):139-143. [Accesado el 30/nov/2022] Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000300006
 16. Ballesteros A. Prevalencia de Neuropatía Somática Sensitiva Distal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de la Unidad de Medicina Familiar No. 28 del IMSS de Mexicali B.C. durante Junio 2013 a Junio 2014. [Accesado el 30/nov/2022] Disponible en: <https://repositorioinstitucional.uabc.mx/bitstream/20.500.12930/4508/1/MED014228.pdf>
 17. Schreiber A, Nones C, Reis R, Chichorro JG, Cunha JM. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World J Diabetes* 2015;6:432-444. [Accessed 30 November 2022] Available in: <https://www.wjnet.com/1948-9358/full/v6/i3/432.htm>
 18. American Diabetes Association (ADA); Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45:S185-184. [Accessed 30 November 2022] Available in: <https://doi.org/10.2337/dc22-S01>
 19. Botas M, Cervell D, Rodríguez AI Actualización en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neuropatía diabética periférica. *Angiología* 2017;68:174-181. (Accesado el 30/nov/2022) Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.angio.2016.06.005>
 20. Marchevsky E, Guaycochea S, Bandersky M et al. Fenotipos y diagnóstico en dolor neuropático. *Multidisciplinary Pain Journal* 2021. doi: 10.20986/mpj.2021.1008/2021 [Accesado el 30/sep/2022] Disponible en: <https://www.mpainjournal.com/fenotipos-y-diagnostico-en-dolor-neuropatico90>
 21. Yamazaki D, Hitomi H, Nishiyama A. Hypertension with diabetes mellitus complications. *Hypertens Res.* 2018;41:147-156. [Accessed 30 November 2022] Available in: <https://doi.org/10.1038/s41440-017-0008-y>
 22. Ponirakis G, Petropoulos I, Alam U, Ferdousi M, Asghar O, Marshall A, et al. Hypertension contributes to neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Am J Hypertens.* 2019;32:796-803. [Accesado el 30/nov/2022] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6636691/>
 23. Fieldmand EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett D, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5:41. [Accessed 30 November 2022] Available in: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0092-1>
 24. Rosenberg D, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolff A, Treede RD. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm (Vienna).* 2020;127:589-624. [Accessed 30 November 2022] Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02145-7>
 25. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-1589. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
 26. Alam U, Arul-Devah V, Javed, Malik RA. Vitamin D and diabetic complications: true or false prophet? *Diabetes Ther.* 2016;7:11-26. [Accessed 30 November 2022] Available in: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13300-016-0159-x>
 27. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakiolafi E, Margariti E, Fiannoulaki P, Batanis G, Tesfaye S, et al. Vitamin B12 supplementation in diabetic neuropathy: a 12 year, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Nutrients.* 2012;13:395. [Accessed 30 November 2022] Available in: <https://doi.org/10.3390/nu13020395>
 28. Julian T, Syeed R, Glscow N, Angelopoulou E, Zis P. B12 as a treatment for peripheral neuropathic pain: a systematic. *Rev Nutriens.* 2020;12:2221. [Accessed 30 November 2022] Available in: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/8/2221>
 29. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:456279. doi: 10.1155/2012/456279.
 30. Salehi B, Berkay Y, Antika G, Boyunegmez T, Fawzi M, Lobine D, et al. Insights on the use of a-lipoic acid for therapeutic purposes. *Biomolecules* 2019;9:356. [Accessed 30 November 2022] Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/9/8/356>