ARTÍCULO ESPECIAL

Guías ALAD basadas en evidencias para el diagnóstico y el tratamiento de la polineuropatía sensitivomotora diabética 2019 (Grupo NeuroALAD)

José Agustín Mesa-Pérez¹, Ariel Odriozola^{2,*}, Ricardo Antonucci³, Nalini Campillo⁴, Gustavo Márquez⁵, José Costa Gil⁶, Dan Ziegler⁷, Sergio Hernández⁸, Orestes Faget⁹, Jaime Davidson¹⁰ y Ammar Ibrahim¹¹

¹Endocrinólogo, Universidad Autónoma "Benito Juárez". Presidente Asociación Latinoamericana de Diabetes, Coordinador del Grupo NeuroALAD, Oaxaca de Juárez, México; ²Endocrinólogo, editor de Guías NeuroALAD, Instituto Catalán de Endocrinología y Nutrición, Barcelona, España;

³Endocrinólogo, vicecoordinador del Grupo NeuroALAD, Dr. Ricardo Antonucci, División Nutrición, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina; ⁴Diabetóloga, Coordinadora del Grupo Latinoamericano de ALAD del Pie Diabético. Sto Domingo, República Dominicana; ⁵Médico Internista. Prof. División de Lípidos y Diabetes, Universidad Nacional de Colombia. Sucre, Colombia; ⁶Endocrinólogo. Prof. Postgrado Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina; ⁷Prof. German Diabetes Center at the Heinrich Heine University, and the Department of Metabolic Diseases, University Hospital, Dusseldorf, Alemania; ⁸Endocrinólogo, Coordinador Centro Atención Integral paciente con Diabetes del INCMN Salvador Zubiran, México; ⁹Endocrinólogo. Prof. Institut Nacional de Endocrinologia, Habana, Cuba; ¹⁰Clinical Prof of Medicine at University of Texas, Southwestern Medical School, Dallas, Texas, USA; ¹¹Cirugía. Director del INDEN, Santo Domingo, República Dominicana

RESUMEN

La polineuropatía diabética (PND) es una de las complicaciones crónicas más frecuentes de la diabetes mellitus (DM) tanto de tipo 1 (DM1) como de tipo 2 (DM2), cuya prevalencia en América Latina no es bien conocida. Su incremento se relaciona con la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, el grado de control metabólico y los factores de riesgo cardiovascular, como la dislipidemia, la obesidad y la hipertensión arterial. Tiene un inicio insidioso y progresivo, desde los nervios más distales, caracterizado por pérdida y daño creciente de las fibras nerviosas en los nervios somáticos y autónomos. La heterogeneidad de los criterios diagnósticos existentes, la subjetividad de los síntomas, la

ABSTRACT

Diabetic polyneuropathy (PND) is one of the most frequent chronic complications of diabetes mellitus (DM), both type 1 and type 2, whose prevalence in Latin America is not well known. Its time is related to age, time evolution of the disease, the degree of metabolic control and cardiovascular risk factors, such as dyslipidemia, obesity and arterial hypertension. It has an insidious and progressive onset, from the most distal nerves, to the loss and damage of the nerve fibers in the somatic and autonomic nerves. The heterogeneity, the existing diagnostic factors, the subjectivity of the symptoms, the insufficient fishery and the evaluation of neuropathic symptoms and signs, among other factors,

Correspondencia:

*Ariel Odriozola

E-mail: ariel_1600@hotmail.com

Recibido: 08-01-2019

Aceptado: 09-01-2019

DOI: 10.24875/ALAD.19000376

insuficiente pesquisa y la evaluación de los síntomas y signos neuropáticos, entre otros factores, conspiran para realizar un diagnóstico temprano, convirtiendo la PND en el factor de riesgo más importante para el desarrollo de úlceras neuropáticas y amputaciones en personas con DM. Es, por tanto, un problema de salud creciente y de alto impacto. La patogenia de la PND es multicausal e involucra factores metabólicos, genéticos, inflamatorios y de estrés oxidativo que promueven trastornos funcionales en la generación y la transmisión del potencial de acción, además de cambios estructurales celulares (axón, mielina e intersticial), y también alteraciones en la microcirculación y la macrocirculación. Los mecanismos conocidos como desencadenantes de lesión en el nervio periférico están promovidos por un exceso del sustrato glucosa, el cual satura las capacidades de las diferentes vías enzimáticas (endotelial y neuronal) y lleva al incremento de las vías metabólicas de los polioles y las hexosaminas, que ocasionan una disminución del óxido nítrico (ON), la generación de factores trombogénicos, estrés oxidativo, hiperactividad de la proteína cinasa C, resistencia a las señales neurotróficas y glicación proteica, que finalmente conducen a la disminución del potencial de membrana, el aumento de la excitabilidad del axón y la reducción de la velocidad del estímulo de conducción nerviosa. Uno de cada tres pacientes con DM1 o DM2 está afectado por la PND, con manifestaciones clínicas tales como hipoestesia, anestesia, dolor neuropático (nociceptivo), ulceraciones neuropáticas o neuroisquémicas, y amputaciones asociadas (es la primera causa de amputaciones de miembros inferiores), con una elevada tasa de morbilidad a los 5 años, reducción de la calidad de vida y aumento de la mortalidad. Todo lo antes

conspire to make an early diagnosis, making the PND the most important risk factor for the development of ulcers neuropathic and amputations in people with DM. It is, therefore, a growing health problem with high impact. The pathogenesis of PND is multicausal and involves metabolic, genetic, inflammatory and oxidative stress factors that promote disorders in the generation and transmission of action potential, in addition to cell changes (axon, myelin and interstitial), and also alterations in microcirculation and macrocirculation. The mechanisms known as triggers of the peripheral nerve injury are promoted by an excess of the glucose substrate, which saturates the capacities of the different enzymatic pathways (endothelial and neuronal) and leads to the drafting of the metabolic pathways of the polyols and hexosamines, which cause a decrease in nitric oxide (NO), the generation of thrombogenic factors, oxidative stress, hyperactivity of protein kinase C, resistance to neurotrophic signals and protein glycation, which ultimately lead to decreased membrane potential, increased excitability of the axon and reduced velocity of the nerve conduction stimulus. One in three patients with type 1 or type 2 DM is affected by PND, anesthesia, neuropathic pain (nociceptive), neuropathic or neuroischemic ulcerations, and amputations (the first cause of amputations of the reduction of the quality of life and the increase in mortality), all the aforementioned, the great economic report of the injuries generated by the PND in diabetic foot, as well as the increases provided by the International Diabetes Federation for the prevalence rate of Type 1 DM and 2, have been to the PND and its pathological product, the diabetic foot, in one of the five steps more important than the management of econom-

mentado, el gran dispendio económico de las lesiones que genera la PND en el pie diabético, así como los incrementos previstos por la International Diabetes Federation para la tasa de prevalencia de la DM1 y DM2, han convertido a la PND y su consecuencia patológica, el pie diabético, en uno de los cinco desafíos más importantes que tiene por delante la gestión de los recursos económicos y sanitarios en América Latina. El tratamiento de la PND debe sustentarse en un diagnóstico temprano, con control evolutivo, y en tres pilares de intervención fundamentales: 1) multifactorial dirigida a alcanzar la normoglucemia temprana y reducción de los factores de riesgo, incluyendo los cardiovasculares; 2) tratamiento basado en los mecanismos patogénicos conocidos; y 3) tratamiento sintomático y de soporte. Consideramos que, en la actualidad, el manejo de la PND es una decisión que debe implicar una intervención multifactorial que tome en cuenta, además de los elementos neuropáticos, el riesgo cardiaco, vascular central y vascular periférico, y la selección del tratamiento analgésico multimodal para el dolor neuropático complementado por una farmacoterapia patogenética y de soporte. Estas guías pretenden acercar el enfoque diagnóstico y de tratamiento individualizado de la PND a nuestros médicos en América Latina y a los lectores interesados.

Palabras clave: Polineuropatía diabética. Complicación crónica de la Diabetes. Polineuropatía diabética dolorosa.

ic and health resources in Latin America. The treatment of PND should be based on an early diagnosis, with evolutionary control, and in three fundamental pillars of intervention: 1) The reduction of risk factors, including cardiovascular 2) Treatment based on known pathogenetic mechanisms; and 3) symptomatic and supportive treatment. In addition to the neuropathic elements, the cardiac, vascular central and peripheral vascular risk, the selection of the multimodal analgesic treatment for neuropathic pain supplemented by a pathogenetic pharmacotherapy. These guidelines aim to bring the diagnostic approach and the individualized treatment of the PND to our physicians in Latin America and interested readers. (Rev ALAD. 2019;9:76-102)

Corresponding author: Ariel Odriozola

E-mail: ariel_1600@hotmail.com

Key words: Diabetic polyneuropathy. Chronic complications of diabetes. Painful diabetic polyneuropathy.

INTRODUCCIÓN

La polineuropatía sensitivomotora diabética (PND) se caracteriza por la presencia de síntomas y signos, simétricos y distales, como consecuencia de la disfunción en los nervios periféricos de los pacientes con diabetes mellitus (DM) de tipo 1 (DM1) y 2 (DM2). En su desarrollo, las causas que deben considerarse son atribuibles a las alteraciones metabólicas y microvasculares, como resultado de la exposición crónica a la hiperglucemia, sumado a las variables del riesgo cardiovascular¹ (alteración autoinmunitaria aún no confirmada). Es necesario destacar la importancia de permanecer alerta ante la necesidad de realizar la exclusión diagnóstica de otras enfermedades que originan polineuropatías distales^{1,2}.

Las manifestaciones de la PND son variadas, desde cuadros clínicos oligosintomáticos hasta manifestaciones con signos clínicos graves sin presentar síntomas. La subjetividad o la ausencia de los síntomas, asociada a la existencia de diversas escalas empleadas para poder cuantificarlos, se añaden a las dificultades actuales para detectar los signos o déficits de las neuropatías sensitivas, debido al empleo habitual de instrumentos diagnósticos en la clínica diaria que no detectan ni cuantifican las fases tempranas de las lesiones nerviosas sensitivas, siendo por ello los motivos primordiales que dificultan el diagnóstico temprano y reconocer su prevalencia y evolución.

En la actualidad, la PND se considera la de mayor prevalencia de todas las neuropatías en los países en vías de desarrollo. Cursa en un 50% de los pacientes con DM1 o DM2, con alta morbilidad, y su presencia es causa del 50 al 75% de las amputaciones de miembros inferiores en diferentes partes del mundo, afectando la calidad de vida del paciente y de su entorno. Los elevados costos directos e indirectos superan largamente los dispendios

económicos para el diagnóstico y el tratamiento del conjunto de los tres cánceres más frecuentes (mama, colon y próstata)^{3,4}.

La PND es la complicación de la DM1 y DM2 de inicio más temprano, con frecuencia de silencioso comienzo clínico (ausencia de alarma = síntomas negativos). Se caracteriza por ser progresiva desde los nervios más distales en la mayor parte de los pacientes. El insidioso desarrollo del trastorno metabólico obliga al equipo de salud a explorar y detectar la PND desde la primera evaluación clínica del paciente^{3,5}. La prevalencia de PND en el momento del diagnóstico de la DM oscila entre el 7 y el 15% de los pacientes. Asimismo, el estudio Monica/Kora Ausburg ha hallado una prevalencia para la PND de más de un 11% en los pacientes con diagnóstico de intolerancia a la glucosa y de un 7% en aquellos con solo hiperglucemia de ayuno^{6,7}.

¿CÓMO SE PRODUCE EL DAÑO NEUROLÓGICO EN LA POLINEUROPATÍA SENSITIVOMOTORA DIABÉTICA?

La patogenia de la PND es de origen multicausal, compleja y actualmente no bien definida en su totalidad. Se caracteriza por degeneración axonal, y destaca la desestructuración del citoesqueleto neuronal con posterior desmielinización segmentaria que llevan a la pérdida progresiva de las fibras nerviosas tanto somáticas como autonómicas. Estas alteraciones se acompañan de cambios funcionales y estructurales en los vasos *nervorum* que oxigenan y nutren a los plexos nerviosos, las raíces y los nervios periféricos. Se han identificado diversas alteraciones que involucran alteraciones metabólicas, vasculares, inflamatorias, posiblemente autoinmunitarias y de otras vías del metabolismo, que afectan a casi la totalidad de los componentes del nervio periférico.

La incrementada oferta de glucosa intracelular en dotelial y neuronal supera la actividad enzimática para el sustrato e imposibilita una adecuada metabolización (se añaden otros factores perjudiciales, como dislipidemias e hipertensión arterial), y se afectan las cascadas metabólicas de la vía de los polioles y las hexosaminas, con un incremento de la generación de productos avanzados de la glicación, estrés oxidativo e hiperactividad de la proteína cinasa C, desencadenando una continua disfunción del ADN para producir la actividad plástica tisular neuronal. Se añaden las alteraciones en la bomba ATPasa dependiente de Na/K, los canales iónicos de las células de Schwann y las uniones axogliales⁸⁻¹⁰.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

- 1) Rápidamente reversibles:
 - a) Neuropatía de la hiperglucemia.
 - b) Neuropatía de la prediabetes.
- 2) Simétricas:
 - a) Sensitivomotora (crónica).
 - b) Sensitiva aguda.
 - c) Autonómica.
- 3) Focales y multifocales:
 - a) Craneal.
 - b) Troncal (radiculopatía).
 - c) Focal superior e inferior.
 - d) Motora proximal (amiotrofia).
- 4) Inflamatoria desmielinizante crónica.

La presente guía tiene como objetivo la PND por ser esta la forma clínica de neuropatía más frecuentemente asociada a la DM1 y DM2, que se distingue de otros trastornos neuropáticos que ocurren en estos pacientes, como la neuropatía de fibras pequeñas, la neuropatía autonómica, la caquexia diabética neuropática, la neuropatía hipoglucémica, la neuropatía inducida por el tratamiento insulínico (neuritis insulínica), la polirradiculopatía, la radiculoplexopatía, las mono neuropatías y las neuropatías craneales¹¹⁻¹⁵.

Se han descrito otras formas atípicas y menos frecuentes de PND que presentan una evolución monofásica, fluctuante, con síntomas asimétricos o proximales, signos motores predominantes, o crisis agudas de dolor lacerante o punzante¹⁶⁻¹⁸.

DEFINICIÓN DE LA POLINEUROPATÍA DIABÉTICA

«La PND es la presencia de síntomas o signos de una disfunción nerviosa periférica simétrica, que afecta al sistema somático y autonómico en los pacientes con DM1 y DM2, después de excluir otras causas» (Ante la falta de síntomas no debe asumirse la ausencia de signos)¹⁹.

FACTORES DE RIESGO Y PREDICTORES PARA EL INICIO Y LA PROGRESIÓN DEL DAÑO NEURÓPÁTICO

Los factores de riesgo que se asocian consistentemente con la PND son la edad (a mayor edad, más riesgo), la duración de la DM, el grado de control de la glucemia (determinado por la hemoglobina glucosilada [HbA1c]) y la presencia de nefropatía y retinopatía¹⁷⁻²⁰. El estudio EURODIAB IDDM identificó una serie de factores de riesgo, como la edad, la

duración, la HbA_{1c}, la cetoacidosis grave, el tabaquismo, la altura, el peso, la presión arterial diastólica, la hipertrigliceridemia y la disminución del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad [HDL]²¹. El estudio DCCT relacionó las alteraciones de la velocidad de conducción nerviosa con la edad, la duración de la DM1, la HbA_{1c}, el sexo masculino y el déficit de péptido C, y observó una disminución de la neuropatía vinculada al estricto control metabólico²²⁻²⁶. A pesar de los resultados referidos, aún son controvertidos la asociación con el sexo, la obesidad evaluada por el índice de masa corporal o por el perímetro de la cintura, la hipertensión arterial²⁷⁻²⁹ la etnia, el tabaquismo³⁰ y el nivel socioeducativo^{31,32}. En el estudio epidemiológico prospectivo a 10 años de Wisconsin sobre la retinopatía diabética (WESDR), la incidencia de la pérdida de sensibilidad térmica y táctil estuvo comprendida entre el 19 y el 25% y entre el 11 y el 19%, dependiendo de la edad y del uso de insulina³³. El EURODIAB IDDM ha demostrado una prevalencia de la neuropatía del 28%, con una variación entre los 27 centros incluidos del 25 al 50%. El North West Study, con una duración de 4 años y que incluyó 15,692 pacientes con DM1 y DM2 (el 91.4% con DM2), demostró una prevalencia general de PND dolorosa del 21% (diagnóstico de déficit y síntomas de grado medio), con mayor riesgo (> 1,57) en el sexo femenino y de origen asiático frente a la población europea y afroamericana, siendo dos veces más frecuente en la DM2 que en la DM1.

Otras variables predictivas que se estudiaron fueron la edad, el nivel de educación, el estado civil, la duración de la DM y la realización de actividad física moderada. Los datos encontrados señalan que los individuos mayores de 61 años tuvieron un riesgo más alto de desarrollar PND, que los pacientes con hábito de hacer ejercicio tienen menos riesgo de desarrollarla y que el nivel de educación es un factor importante que ayuda a diferenciar la manera en que las personas comprenden la gravedad de las

manifestaciones y su intención de consultar más pronto por los síntomas o la ausencia de síntomas de alarma.

DIAGNÓSTICO, SÍNTOMAS, SIGNOS Y EXPLORACIÓN CLÍNICA

Recomendaciones

Debe realizarse una exploración clínica semiológica, con el uso de pruebas validadas para detectar la presencia de PND en el momento del diagnóstico de la DM2 y luego cada 6 meses, aumentando a cada consulta los controles de la PND si se detectan déficits de la percepción, signos o existencia de complicaciones por la DM. Solo en los pacientes con DM1 sin síntomas ni signos de PND se recomienda reiniciar la exploración de las manifestaciones a partir del quinto año desde el diagnóstico. Se evaluará en todas las consultas programadas en pacientes de alto riesgo: fumadores, con insuficiencia vascular periférica, neuropatía previa, retinopatía, nefropatía, antecedente de úlcera o amputación, deformidades estructurales en las extremidades, infecciones, lesiones en las uñas, trastornos tróficos cutáneos, ausencia de sudoración en las extremidades, en tratamiento con anticoagulantes, que no puedan ver, sentir o tocarse los pies, que presenten factores de riesgo cardiovascular, DM1 o DM2 con 10 años o más de evolución, con enfermedades o en tratamiento con fármacos que predisponen a padecer neuropatías o a no percibir el dolor, y mayores de 60 años.

Se registrará la evaluación del umbral de percepción de las fibras sensitivas distales mielinizadas por medio de la sensibilidad vibratoria, y además las de mayor importancia por su temprana afectación, las amielínicas de pequeño calibre termalgésicas, siendo necesario determinar los umbrales de cada una durante la evolución de la DM.

Es necesario evaluar las fibras nerviosas de gran calibre en ambos pies, y es de crucial importancia controlar que la superficie cutánea se halle con temperatura corporal normal, pues el frío reduce la sensibilidad. La parestesia o sensibilidad profunda a la exploración vibratoria (discriminando si percibe contacto o vibración), por la regla neurológica de la longitud neuronal se recomienda en el dorso distal de los dos primeros metatarsianos con el diapasón de 128 ciclos por minutos (Hz), comparando con el observador el tiempo que mantiene la percepción, o estímulos a intervalos con diferentes intensidades de vibración; es necesario que en el examen se añadan estímulos nulos. Para el caso del monofilamento de 10 g se recomienda añadir al sitio antes referido la cara plantar del primer metatarsiano, el quinto metatarsiano, el mediopié y el retropié (escoger áreas sin callosidades ni lesiones), e introducir también estímulos nulos.

Fundamentos

La PND suele tener un inicio silencioso e insidioso, lo que incrementa el riesgo de desarrollo de lesiones ulcerosas en los pies, infecciones y amputaciones, y obliga al médico de asistencia a realizar la exploración clínica desde el inicio y buscar métodos validados para el diagnóstico de fácil realización³³⁻³⁸. Puede ser incluso la primera manifestación en un paciente con DM2, de la hiperglucemia de ayuno o con intolerancia a la glucosa no diagnosticada, así como la primera complicación crónica en un paciente con DM de tipo 1 o 2¹³.

Desde el punto de vista clínico, los síntomas varían según la clase de fibras sensoriales afectadas³⁹⁻⁴¹. Las manifestaciones sensitivas predominan sobre las motoras, suelen ser distales y simétricas, y se intensifican por la noche o en estado de reposo. Usualmente afectan los miembros inferiores y se

extienden en dirección proximal, aunque en algunos casos también se afectan las manos, y adquieren una distribución en calcetín o en guante, respectivamente. El paciente puede referir sensación de quemazón, de pinchazo agudo, entumecimiento, parestesias, hiperestesia o alodinia, que describe como molestia con el leve roce de las superficies cutáneas con objetos (sábanas o ropa). Puede haber disminución de la fuerza muscular distal (signo de presentación tardía), y cuando es intensa debe sospecharse la posibilidad de que no se trate de una neuropatía diabética periférica y descartar patología no diabética en estos casos⁴²⁻⁴⁶.

En el otro extremo, el dolor en los miembros constituye uno de los síntomas más inhabilitantes para el paciente con PND. Se presenta en un 10 a 20% de la población con DM1 y DM2, y en el 40 al 60% de los pacientes con neuropatía periférica, aunque se considera que se subestima su frecuencia⁴⁷. El dolor empeora por la noche y mejora al deambular o al contacto con el frío; en ocasiones es discapacitante. Puede haber una remisión espontánea del dolor, pero el momento de su presentación es variable. Se ha detectado en la cuarta parte de los pacientes sin neuropatía clínica previamente diagnosticada, y por ello se enfatiza la necesidad de interrogar a todos los pacientes en busca de neuropatía dolorosa⁴⁸.

En los pacientes oligosintomáticos o asintomáticos, los signos solo se detectan mediante un detallado examen neurológico. Aunque se han propuesto numerosas pruebas para la exploración clínica de los trastornos de la sensibilidad y de la función motora^{41,42,49}, consideramos que la evaluación debe incluir la percepción de la presión con el monofilamento de 10 g, la evaluación de la sensibilidad al frío y al calor, la presencia de hiperalgesia a la punción no traumática con un alfiler, la percepción de la vibración con el diapasón (128 Hz) o con vibrómetros

de frecuencia reglada (con tablas propias de normalidad), la exploración en busca de alodinia, la función motora a través de la evaluación del reflejo aquileano y rotuliano, y la valoración de la fuerza muscular en los músculos tibial anterior y peroneo⁵⁰. Todos los antes citados son procedimientos que no deberían ser omitidos. Se acepta que la exploración de las sensibilidades táctil, al frío y al calor, al monofilamento de 10 g y a la vibración en el dorso del primer dedo del pie, son pruebas elementales y fundamentales en la atención primaria, y que los estudios de electromiografía y las biopsias cutáneas deben reservarse para que los servicios especializados realicen el diagnóstico diferencial, o cuando se presenten cuadros clínicos atípicos⁵¹⁻⁵⁴.

MÉTODOS CON CUANTIFICACIÓN VALIDADOS PARA EL DIAGNÓSTICO

Recomendaciones

- Estandarizar la evaluación clínica de la PND con el uso de puntuaciones validadas y reproducibles de la intensidad de los síntomas y del grado del déficit neuropático.
- Registrar las características del dolor, particularmente el hormigueo y el dolor agudo o fulgurante, con las escalas. TSS (*Total Symptom Score*) (Fig. 1).
- Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), Exploración clínica y definición de PND: MNSI > 2 (Tabla 1)⁵⁵⁻⁵⁷. Evaluar la intensidad del dolor con la Numerical Rating Scale (NRS) o la escala visual analógica (Fig. 2)⁵⁸.
- Determinar el impacto del dolor sobre el sueño y la calidad de vida en la práctica clínica con el *Brief Pain Inventory Interference* o el WHOQOL

TSS (Total Symptom Score)

(Puntuación total de los síntomas)

Síntomas principales	Terminología USA
1. Dolor lancinante o cortante	stabbing pain
2. Dolor tipo ardor o quemante	burning pain
3. Parestesia	prickling
4. Adormecimiento	feeling of being asleep

Determinación del puntaje total

Frecuencia del síntoma	Intensidad del Síntoma (Severidad)			
	ausente	leve	moderado	severo
Ocasional	0	1.00	2.00	3.00
Frecuente	0	1.33	2.33	3.33
Continuo	0	1.66	2.66	3.66

FIGURA 1. El método de puntuación TSS (*Total symptom score*) es empleado para obtener una cuantificación de los síntomas del paciente y permitir de ésta forma, una evaluación del estado evolutivo según los síntomas referidos en cada exploración.

(*World Health Organization Quality of Life*) en los pacientes con DM de tipo 1 o 2⁵⁹.

Fundamentos

El diagnóstico temprano de la PND en el primer nivel de atención permite realizar intervenciones oportunas para evitar o retardar su evolución y sus consecuencias.

La utilización de escalas validadas y de cuestionarios evidencia la aparición de síntomas y signos compatibles con la presencia de PND. Para el diagnóstico de la neuropatía periférica se recomienda el MNSI (Fig. 1).

El examen clínico recomendado (definición de DPN: MNSI > 2)^{56,57} es una herramienta diagnóstica con un aceptable grado de sensibilidad y especificidad para las fibras sensitivas de gran calibre, pero no permite el diagnóstico temprano de la PND iniciado en las fibras nerviosas de pequeño calibre (termoalgésicas). El MNSI consta de una primera parte con una autoevaluación de 15 preguntas sobre la

TABLA 1. Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)^{50,51}. Evaluación física. Debe ser completado por el profesional de la salud

1. Apariencia de los pies Derecho a. Normal ☐ Sí ☐ No b. Sí o no, marque lo que corresponda Deformidades ☐ Piel seca/callos ☐ Infección ☐ Fisuras ☐ Otros ☐ Especificar: _____	Izquierdo a. Normal ☐ Sí ☐ No b. Sí o no, marque lo que corresponda Deformidades ☐ Piel seca/callos ☐ Infección ☐ Fisuras ☐ Otros ☐ Especificar: _____
2. Ulceración Derecho Ausente ☐ 0 Presente ☐ 1	Izquierdo Ausente ☐ 0 Presente ☐ 1
3. Reflejo del tobillo Derecho Presente ☐ 0 Presente/ausente ☐ 0,5 Reforzado ☐ 1	Izquierdo Presente ☐ 0 Presente/ausente ☐ 0,5 Reforzado ☐ 1
4. Vibración. Percepción en la cara dorsal distal del primer metatarsiano. Derecho Presente ☐ 0 Disminuido ☐ 0,5 Reforzado ☐ 1	Izquierdo Presente ☐ 0 Disminuido ☐ 0,5 Reforzado ☐ 1
5. Monofilamento (ver puntos del examen indicados previamente) Derecho Presente ☐ 0 Disminuido ☐ 0,5 Reforzado ☐ 1	Izquierdo Presente ☐ 0 Disminuido ☐ 0,5 Reforzado ☐ 1
Total: _____ 10 puntos.	

Polineuropatía distal simétrica (DSPN): > 2.
MNSI, © University of Michigan, 2000.

FIGURA 2. La escala visual analógica es una escala de respuesta psicométrica que puede utilizarse en cuestionarios. Es un instrumento de medición de características subjetivas para el dolor.

sensibilidad de los pies y los síntomas neuropáticos, y a continuación se realiza una exploración física que incluye la inspección del pie, la sensibilidad a la vibración, el reflejo aquileo y la sensibilidad al monofilamento, con un valor de 8 puntos⁶².

En los pacientes con dolor o síntomas sensitivos (entumecimiento) y con MNSI normal debe establecerse un diagnóstico mediante el test cuantitativo sensitivo (QST, *Quantitative Sensory Testing*), o si estuviera justificado, realizar una punción-biopsia de piel, que son los métodos de referencia cuantitativa para el diagnóstico.

El MNSI es un test no invasivo y fácil de usar en grandes cohortes y en estudios multicéntricos⁶¹. En los adultos ha demostrado una especificidad del 95% y una sensibilidad del 80% para la identificación de la presencia de PND, con un valor predictivo positivo del 97% y un valor predictivo negativo del 74%⁶²⁻⁶⁵. Cuando este test se combina con el estudio de la conducción nerviosa, la sensibilidad y la especificidad diagnóstica alcanzan valores óptimos, y puede establecerse una categorización de la PND. Sin embargo, este último procedimiento es un diagnóstico tardío, poco accesible, de alto costo y no indispensable para el diagnóstico y el control evolutivo.

La escala visual analógica es un instrumento válido que emplea una metodología subjetiva para medir el dolor. Con esta escala, el paciente puede expresar numéricamente la intensidad de su dolor de 0 a 10, y permite al médico evaluar la respuesta a la terapia indicada. Es un método muy simple, pues se trata de una pequeña regla que por el lado que mira hacia el paciente tiene una línea recta de 10 cm de largo, a cuyo lado izquierdo dice «sin dolor» y al final de la línea al lado derecho dice «máximo dolor posible», y sobre esta línea corre un cursor que la corta perpendicularmente; se pide al paciente que

coloque el cursor donde él percibe el umbral del dolor.

La PND tiene un impacto importante en la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes, e interfiere en la actividad general, el estado de ánimo, las relaciones sociales y el sueño⁶³. Los componentes nociceptivos y neuropáticos que contribuyen al dolor requieren diferentes estrategias de manejo y un diagnóstico correcto previo y durante el tratamiento.

El *Brief Pain Inventory* (BPI) es una escala desarrollada por el Pain Research Group de la Universidad de Wisconsin para la valoración del dolor oncológico y no oncológico en su intensidad y repercusión emocional y funcional, validada en español^{49,64}. Su forma modificada (MBPI) se ha utilizado para evaluar en la polineuropatía el impacto y la intensidad del dolor en las funciones diarias a través de una descripción del alivio del dolor, la calidad del dolor, la percepción de las causas de la intensidad del dolor y el grado con que el dolor interfiere en las actividades diarias⁵⁹.

Simultáneamente a la aplicación de esta escala debe completarse un cuestionario de calidad de vida, como el *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL DN), que incluye comorbilidad como la ansiedad, la depresión y los trastornos del sueño. El Norfolk QOL-DN es un cuestionario integral validado y diseñado para capturar todo el espectro de alteraciones que componen la PND, ya sea relacionado con la neuropatía autonómica, las fibras nerviosas de gran calibre y las de pequeño calibre, detectada ahora con los QST y no con los instrumentos diagnósticos que se emplean en la clínica diaria⁶⁴.

El NeuroQoL y el WHOQOL son también recursos válidos para estudios del impacto de la neuropatía

y de las úlceras del pie en la calidad de vida de los pacientes⁶⁵.

MÉTODOS COMPLEMENTARIOS

Recomendaciones

- Es necesario el examen clínico cuidadoso que puede ser apoyado con el empleo de métodos complementarios de diagnóstico. Debe eludirse la tendencia a la inercia diagnóstica de la PDN ante los síntomas de dolor o en presencia de alteraciones de la sensibilidad.
- Emplear estudios instrumentales en los pacientes con cuadros clínicos atípicos, en los que se asocian otros posibles actores etiopatogénicos distintos de la DM y en aquellos con síntomas o signos neurológicos mínimos o ausentes. Investigar otras posibles etiologías con el uso de métodos específicos para detectar neuropatías no relacionadas con la DM.
- Es conveniente consultar con profesionales expertos en diabetes y neurología en los casos de mononeuropatía, neuropatía asimétrica, mononeuropatía craneana, radiculopatías, síndromes mixtos, amiotrofia, neuropatía autonómica, si predominan los síntomas motores sobre los sensoriales, o si los trastornos en los miembros superiores son más graves que en los miembros inferiores; en los pacientes con una disfunción neurológica de rápida evolución, y en aquellos con DM de tipo 1 que no mejoran con un control glucémico estricto prolongado, también si el diagnóstico es incierto o poco concluyente, o si se modifica la presentación clínica durante la evolución; y finalmente, de igual manera, en los pacientes con DM de tipo 1 o 2 con antecedentes hereditarios de neuropatías.

- Determinar en el estudio analítico los siguientes parámetros: recuento de células sanguíneas, creatinina, tasa de sedimentación eritrocítica, tirotrópina, determinación de vitamina B12, ácido fólico, alanina aminotransferasa, gamma glutamil transferasa, inmunoelectroforesis, test de inmunorreacción para lúes y serología para sida y lepra.

Fundamentos

En parte de la población de pacientes con DM de tipo 1 o 2, el daño neuropático puede evolucionar en forma asintomática y cuando se diagnostica tardíamente ya se evidencia un deterioro grave.

Los instrumentos que se emplean para el examen diagnóstico y para cuantificar las lesiones de las fibras nerviosas se diferencian en la capacidad de evaluar las funciones alteradas sensitivas/motoras (QST, microneurografía, electromiografía, potenciales evocados) o los trastornos estructurales tisulares (biopsias).

La detección de los umbrales sensitivos se ha generalizado por el empleo práctico de QST, el que actualmente cumple con las normativas recomendadas por las comités científicos de las más relevantes asociaciones internacionales que estudian la eficacia de la metodología (Neurodiab European Association Study of Diabetes, American Academy of Neurology, NeuPSIG) para el examen clínico asistencial, habiendo demostrado aportar una detallada y valiosa información diagnóstica (puede detectar dos o más fibras nerviosas sensitivas con alteraciones/déficits, lo que lleva al diagnóstico de PND), permite asimismo reconocer cuantificando la evolución funcional de las neuropatías de manera más temprana, es de uso simple no invasivo, examina el grado de afectación funcional y la integridad de las

vías nerviosas sensitivas, e identifica los subtipos de fibras sensitivas afectadas, ya sean de gran calibre (vibración = parestesia) o de pequeño calibre para permitir el diagnóstico temprano en cuadros clínicos asintomáticos o con dolor nociceptivo (frío, calor, termoalgésicas), el nivel periférico de la lesión e incluso si existe un daño agregado^{65,66,68,69}.

En las etapas iniciales de la DM de tipo 1 o 2 aporta índices de afectación funcional cuantitativa más sensibles y específicos que la habitual exploración clínica (Tabla 2)^{13,14}.

Cuando la disfunción ha avanzado y afecta a las fibras nerviosas sensitivas o motoras de gran calibre, y siendo solo el caso de requerir un diagnóstico diferencial, uno de los estudios apropiados es la neuroconducción, que permite evaluar de forma invasiva los trastornos axonales que se manifiestan por alterar la amplitud del potencial de acción y la desmielinización que afecta la latencia, la velocidad de conducción y la amplitud de los potenciales. Es el método para la confirmación diagnóstica de PND en pacientes con DM de tipo 1 o 2, o si presentan manifestaciones sensoriales o motoras diferentes al cuadro clínico de PND^{67,68}.

Otros estudios más complejos no se recomiendan para el diagnóstico asistencial de la PND, debido a que solo detectan una fibra nerviosa o evalúan únicamente el sistema vegetativo, además de poseer un elevado coste o ser de compleja ejecución; sus utilidades corresponden a la investigación clínica. Algunos de estos instrumentos son los potenciales evocados, la microneurografía, la respuesta de electroconductancia cutánea para trastornos de la sudoración (Qsart, Sudoscan) y la microscopía confocal corneana⁶⁹⁻⁷¹.

Es necesario hacer mención de que en la población con DM de tipo 1 o 2 se encuentra un alto

TABLA 2. Clasificación para determinar la gravedad de la lesión neurológica en su estadio inicial o evolutivo⁶⁰

Sin neuropatía	No	Sin conducción nerviosa alterada
Con neuropatía asintomática	N1a	Con conducción nerviosa alterada
Con neuropatía sintomática	N2a	Con conducción nerviosa alterada + síntomas con o sin signos
Con neuropatía sintomática	N2b	Con conducción nerviosa alterada + reflejos con fuerza muscular alterada Con o sin síntomas
Con neuropatía discapacitante	N3	Con conducción nerviosa alterada + funciones discapacitadas

porcentaje de pacientes con sobrepeso o con espondiloartrosis, con diferentes consecuencias neurológicas e incluso estrechamiento del canal lumbar, que puede incrementar el dolor nociceptivo y la limitación funcional; su diagnóstico puede requerir el uso de métodos de imagen complementarios¹⁵ (Tabla 2).

INSTRUMENTOS PARA EL DIAGNÓSTICO CUANTITATIVO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

Estudio de la conducción nerviosa y electromiografía

No es indispensable en la práctica clínica para el diagnóstico y el control de la evolución de la PND. Se indica en casos clínicos con sospecha diagnóstica de radiculopatías, plexopatías, mononeuropatías, miopatías inflamatorias o síndromes neuropáticos mixtos, y para el diagnóstico diferencial con otras enfermedades de origen no diabético (en raras ocasiones para detectar y cuantificar alteraciones de

fibras nerviosas largas mielinizadas sensitivas y motoras en neuropatías avanzadas).

Los registros obtenidos de cada nervio examinado son la latencia distal, el potencial de la amplitud en la onda registrada, la velocidad de la conducción nerviosa y la onda F. La primera alteración en registrarse en la PND suelen ser una reducción en los potenciales de las amplitudes, y progresivamente con mayor pérdida de fibras nerviosas hay una latencia incrementada en las fibras sensitivas, con un descenso en la velocidad de conducción que se extenderá a las fibras motoras. Los resultados obtenidos para evaluar la conducción nerviosa pueden ser normales o estar en el límite de la normalidad en la neuropatía de reciente inicio; en la sensitiva ya instaurada no resulta eficaz para las fibras nerviosas de pequeño y mediano calibre, ni en lesiones neuropáticas leves a moderadas. Los estados hiperglucémicos y los desequilibrios hidroelectrolíticos, así como las alteraciones en las temperaturas cutánea/ambiental y algunos fármacos, generan disfunciones electrofisiológicas que distorsionan los resultados de la electromiografía.

Pruebas sensitivas cuantitativas

Permiten el diagnóstico temprano de las lesiones nerviosas, con cuantificación del grado de disfunción y detección de los subtipos de las fibras sensitivas afectadas. Determinan el estado funcional evolutivo de los umbrales de percepción vibratoria, térmica (frío y calor) y termoalgésica. Poseen una sensibilidad y una reproducibilidad de más del 80%, además de una buena correlación con los exámenes de los nervios en las biopsias cutáneas de fibras nerviosas sensitivas y los exámenes por microscopía confocal de córnea. Cada instrumento QST debe poseer sus propios valores de normalidad expresados en relación con la edad y el sexo de los sujetos

sanos. Basándose en la neurofisiología y la electrofisiología de la electromiografía, no se recomiendan los instrumentos que no posean *software* y *hardware* para el control de la temperatura ambiente, del propio instrumento y del área cutánea que se va a examinar; además, deben contener estímulos falsos para evidenciar el nivel de la atención y la fiabilidad de la respuesta del paciente. Hay que cuantificar los diversos algoritmos de estímulos sensitivos, ya que si el instrumento no posee estas características se reduce la capacidad diagnóstica y, como consecuencia, habrá una reducción del acierto terapéutico posterior^{65,66}.

En los consensos de la Peripheral Nerve Society, la American Neurological Association, el Neurodiab Toronto y el NEUPSIG Internacional Consensus se ha asignado a los resultados que demuestren una alteración de QST en dos o más fibras nerviosas valores de déficit neuropático para el diagnóstico temprano y no cruento de la PND.

Biopsia cutánea de fibras nerviosas sensitivas

La biopsia de piel se utiliza para investigar los nervios sensoriales de pequeño calibre, que incluyen fibras nerviosas intraepidérmicas somáticas no mielinizadas, fibras nerviosas dérmicas mielinizadas y fibras nerviosas autonómicas en las neuropatías periféricas y en otras enfermedades^{72,73}. Se recomienda una biopsia de piel de 3 mm la región distal de la pierna y cuantificar la densidad lineal de las fibras intraepidérmicas no mielinizadas por lo menos en tres secciones de 50 micrones de espesor por biopsia, fijada en paraformaldehído al 2% o solución de Zamboni, mediante inmunohistoquímica de campo amplio o inmunofluorescencia con anticuerpos 9.5 del producto genético antiproteína.

PREVENCIÓN

Los principales factores predictores para la PND son el control deficiente de la glucemia o el logro tardío de los objetivos de control, el tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico, las fluctuaciones glucémicas, el conjunto de factores que desencadenan vasculopatías, la hipertensión arterial, la hipertrigliceridemia, el incremento de los ácidos grasos libres y la edad, ya que es más frecuente en adultos mayores con DM2⁵⁵. Aunque en algunos estudios se ha observado que la frecuencia de PND es ligeramente más alta en los pacientes con glucemia alterada del ayuno o tolerancia a la glucosa alterada que en las personas normoglucémicas, no se ha demostrado que estas condiciones sean predictores independientes de PND.

En los individuos con polineuropatía axonal idiopática crónica, las alteraciones del metabolismo de la glucosa no diagnosticadas, como la glucosa alterada en ayunas, la tolerancia a la glucosa alterada y la diabetes misma, duplican lo observado en la población sin la afección, aunque se desconoce el motivo de la asociación^{88,89}. Otros factores que deben considerarse son la dislipidemia, especialmente la hipertrigliceridemia, el incremento de los ácidos grasos libres plasmáticos, el descenso del colesterol HDL, la hipertensión arterial y la talla. También se consideran la excreción urinaria elevada de albúmina y la obesidad. Tienen un vínculo más débil el consumo de alcohol y el tabaquismo⁹⁰.

ASPECTOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE LA POLINEUROPATÍA SENSITIVOMOTORA DIABÉTICA

Hay que considerar tres aspectos del tratamiento: la prevención primaria o tratamiento causal, el

tratamiento patogénico y el tratamiento de la PND sintomática.

Intervenciones que pudieran evitar el inicio y retrasar la progresión del daño al nervio

RECOMENDACIONES

Tratamiento causal y patogénico

- Individualizar los objetivos de las glucemias y de los diferentes parámetros metabólicos (triglicéridos, colesterol HDL, ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos), la hipertensión arterial, el refuerzo de las medidas no farmacológicas adecuadas (nutrición, actividad física, etc.), en todos los casos, seleccionando los medicamentos adecuados para aplicar una estrategia posible a cada paciente.
- Es prioritario procurar la normoglucemia evitando las excursiones glucémicas pronunciadas y las hipoglucemias. La búsqueda de la normoglucemia debe ser gradual y progresiva para no exacerbar el daño al endotelio de los *vasa vasorum*, el nervio y los síntomas nociceptivos. Se recomienda el tratamiento intensivo sobre la hiperglucemia en los pacientes con DM1 (evidencia fuerte) y tipo 2 (evidencia débil).
- Educar a todo paciente con DM de tipo 1 o 2 con el fin de reconocer los síntomas y los signos de la PND, para poder realizar los cuidados de los pies, la consulta temprana ante alguna manifestación (presencia o ausencia de síntomas de alarmas), en particular aquellas con mayor riesgo para los pies.
- Controlar la comorbilidad, como el sobrepeso, la obesidad, la dislipidemia y la hipertensión arterial (*Steno Study*).

- En casos de dolor nociceptivo puede ser de elección el ácido alfa lipoico como tratamiento patogénico, en dosis de 600 mg diluido en 250 ml de solución fisiológica. La administración se indicará durante 3 semanas continuadas (15 infusiones en total, con descanso los fines de semana; evidencia fuerte a favor) y luego 600 mg por vía oral en ayunas de 30 minutos, una vez al día (estudios ALADIN 1 y NATHAN 1), como tratamiento prolongado al menos durante 4 años (evidencia débil a favor).
- También como parte del tratamiento patogénico se recomienda el uso de benfotiamina en dosis de 300 mg diarios, iniciando con 300 mg cada 12 horas, preferentemente en pacientes bajo tratamiento prolongado con metformina (reducida absorción de cianocobalamina), en ayunas, y después de 5 semanas, según respuesta, 300 mg cada día (evidencia débil a favor).
- En un metaanálisis se ha podido evaluar la vinculación en pacientes con DM2 con PND entre el dolor nociceptivo y el déficit de vitamina D3. Se ha demostrado que el tratamiento con dihidroergocalciferol en pacientes con carencia de esta vitamina, administrado en dosis de 600.000 UI por vía intramuscular, ha permitido la corrección del déficit de vitamina D3 y la mejoría de los síntomas de la PND^{93,94}.

FUNDAMENTOS

Se acepta que la hiperglucemia es uno de los principales factores patogénicos en la PND, dada la afectación que produce en el endotelio de los vasos sanguíneos, así como en el metabolismo de estas células, alterando el funcionamiento y la estructura celular de las fibras nerviosas. En la actualidad se acepta que al daño tisular contribuyen otras

situaciones comórbidas, como la obesidad y la dislipidemia, y la exacerbación de los procesos oxidativos involucrados en la inflamación sistémica crónica, entre otras.

Pruebas de alta calidad han evidenciado que el buen control de la glucosa previene de manera significativa el desarrollo de la neuropatía clínica y reduce las anomalías en la conducción nerviosa y del umbral de percepción de la vibración en pacientes con DM1. Un meta análisis y otros estudios^{88,89} han reportado que, en la DM2, la disminución de la glucemia tiende a reducir la incidencia de la neuropatía clínica, aunque no de forma estadísticamente significativa ($p = 0.06$), disminuyendo las alteraciones en la conducción nerviosa y el umbral de percepción de la vibración. También es importante tomar en cuenta el aumento de las hipoglucemias graves cuando se evalúan la comorbilidad, sus riesgos y sus beneficios.

El tratamiento patogénico debe estar dirigido a revertir o detener la progresión del daño neurológico que se establece en la PND^{87,90,91}. Es importante influir sobre otros factores patogénicos además de la hiperglucemia, como el estrés oxidativo, la incrementada producción de sorbitol y la acumulación de radicales libres, los Productos finales de la glicosilación avanzada (AGE) y los receptores para los AGE (RAGE).

Actualmente se estudian las vitaminas del complejo B, los antiinflamatorios, la taurina, la acetil-L-carnitina, los inhibidores de la proteína cinasa C, de la aldosa reductasa, de los productos finales de la glicosilación, de la vía de la hexosamina y la nicotinamida, aunque ninguno cuenta con evidencias suficientes para recomendar su uso.

El ácido alfa lipoico es el antioxidante que ha demostrado mayor eficacia en los ensayos clínicos

sobre tratamiento patogénico antioxidante en la PND⁹². Los más recientes metaanálisis determinan una evidencia de nivel A para los efectos beneficiosos del tratamiento con ácido alfa lipoico en solución intravenosa y por vía oral sobre los signos físicos de la PND.

La eficacia y la seguridad del ácido alfa lipoico por vía intravenosa se han ratificado en metaanálisis^{93,94} y revisiones^{96,97}. Adicionalmente, en una revisión sistemática⁹⁸ de intervenciones sobre el efecto analgésico en la PND se halló que la reducción del 50% del dolor producido por el ácido alfa lipoico fue superior al de los otros fármacos estudiados, y determinó que la diferencia de medias estandarizada agrupada mostrara una reducción de las puntuaciones del TSS de -2.26 ($p = 0.00001$) a favor del ácido alfa lipoico, que correspondieron a dos ensayos de administración oral (-1.78) y dos por vía intravenosa (-2.81). También se analizó la combinación de ácido alfa lipoico más metilcobalamina⁹⁹ por vía intravenosa durante 2-4 semanas, y se determinaron mejores resultados en la velocidad de conducción nerviosa y los síntomas neuropáticos relativos al tratamiento con metilcobalamina sola, aunque los autores admiten que se requieren estudios más amplios y de mejor diseño para confirmarlo. Un estudio realizado en México¹⁰⁰ concluyó que los pacientes con DM2 y PND que respondieron a un tratamiento inicial de 4 semanas con altas dosis (600 mg tres veces al día) y continuaron con 600 mg una vez al día de ácido alfa lipoico por vía oral mejoraron significativamente sus síntomas neuropáticos en comparación con los que abandonaron el tratamiento, que necesitaron incrementar la dosis del tratamiento analgésico.

Un estudio controlado aleatorizado de eficacia y seguridad de 600 mg al día por vía oral de ácido alfa lipoico (4 años, $n = 233$ pacientes con DM1 o DM2 y PND) comparado con placebo mostró que el efecto

sobre la variable combinada de puntuación de los síntomas clínicos no fue diferente, pero resultó en mejoría clínica y en la prevención de la progresión del déficit neuropático¹⁰¹.

El ácido alfa lipoico puede ser efectivo en los pacientes con síntomas iniciales de PND y debe considerarse su uso para tal fin en aquellos pacientes en los que no se recomiendan otros analgésicos. Los efectos beneficiosos del ácido alfa lipoico se han atribuido a su acción antioxidante. Aunque se han investigado diversos fármacos con posibles efectos sobre este mecanismo patogénico, la evidencia es limitada y contradictoria. No se ha demostrado que la reversión del estrés oxidativo sea la causa del alivio del dolor neuropático y de la mejoría de la función neural⁸⁷.

La benfotiamina es un derivado sintético de la tiamina que ha mostrado efectos positivos en el tratamiento patogénico y en el alivio de los síntomas de la PND en ensayos clínicos^{24, 87,102,103}.

PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA POLINEUROPATÍA SENSITIVOMOTORA DIABÉTICA

Complicaciones de la polineuropatía sensitivomotora diabética

- Alteraciones en la sensibilidad, especialmente de los pies, y las consecuencias derivadas de la pérdida de las sensaciones protectoras: úlceras neuropáticas que pueden infectarse.
- Osteoartropatía de Charcot, con deformidades y alteración de los puntos de apoyo que pueden generar úlceras recalcitrantes, y en muchas ocasiones, la amputación.

- Alteraciones sudoromotoras que afectan la integridad y la calidad de la piel, con infecciones frecuentes.
- Alteraciones en la fuerza, tendencia a la sarcopenia y a la atrofia de los músculos intrínsecos.
- Alteraciones de la estabilidad y la velocidad para la marcha, con mayor propensión a las caídas.
- Deformidades y alteraciones biomecánicas con desplazamiento de los puntos de apoyo normales y formación de helomas que pueden llevar a un proceso ulcerativo, poniendo en riesgo la integridad del pie diabético, y si se agrega vasculopatía puede dar lugar a una amputación^{69,76}.

Recomendaciones

- Educar a los pacientes con DM1 y DM2 con pie en riesgo sobre las manifestaciones de la PND, para lograr una consulta temprana e identificar los factores de riesgo y establecer su tratamiento.
- Apoyar la profilaxis de todo tipo de alteraciones y ulceraciones mediante la inspección diaria de los pies con el objetivo de detectar lesiones oportunas, lograr una atención podológica apropiada e inducir el precepto de que el cuidado del pie sea realizado por el equipo de la salud (evidencia débil a favor).

Fundamentos

Las revisiones sistemáticas de estudios controlados aleatorizados sobre la aplicación de un modelo de educación intensiva al paciente con DM como única herramienta para prevenir las amputaciones en el pie no han aportado los resultados esperados.

Algunas plantean que la educación del paciente sobre el cuidado de los pies puede tener efectos positivos, pero de corta duración¹⁰⁵. El reporte Cochrane sobre este tema, que incluyó 12 estudios aleatorizados, señala que únicamente fue posible analizar cinco estudios que contaban con evaluación de desenlaces. Los autores consideran que la evidencia es insuficiente para indicar que solo la educación sea efectiva para lograr una reducción clínicamente significativa en la incidencia de úlceras y amputaciones, por lo que se necesitan estudios de desenlaces más robustos sobre este tema.

No obstante, consideramos que el cuidado diario del pie, con inspección por parte del paciente, del médico y del equipo de salud, es importante para la prevención primaria, secundaria y terciaria de las complicaciones en la neuropatía diabética¹⁰⁵.

Se señala que existen diversos programas de prevención educativa de lesiones, y particularmente con diferentes formas o tiempos de evaluar su eficacia, lo cual significa que la evidencia de que se dispone es pobre (la ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia). El impacto de los programas educativos dirigidos a pacientes con diabetes sobre el cuidado de sus pies, evaluado por la reducción en la incidencia de ulceraciones y amputaciones, tiene una evidencia de calidad baja, pero una fuerte recomendación a favor de la educación.

TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA SINTOMÁTICA

Principios generales

El tratamiento farmacológico de la PND sintomática debe comenzar cuando las manifestaciones perturban la vida del paciente, y su propósito no debe ser solo disminuir el dolor, sino también mejorar la

calidad del sueño, restituir la movilidad y la capacidad laboral, y mejorar o restaurar la calidad de vida del paciente.

Los fármacos con efectos analgésicos que han demostrado ser útiles para el tratamiento de la PND se han agrupado en cinco categorías: anticonvulsivantes, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptura de serotonina y de noradrenalina (IRSN), opiáceos (agonistas de los receptores para los opiáceos), medicamentos tópicos y más recientemente la vitamina D₃ ante estados carenciales^{84,85,106}. El tratamiento farmacológico no excluye el posible uso de otros procedimientos, como la psicoterapia y la terapia conductual, la estimulación eléctrica transcutánea, la estimulación muscular y la acupuntura en algunos casos (nivel de evidencia débil)^{107,108}. Una cuestión aún no resuelta es el manejo clínico la PND en pacientes con prediabetes (intolerancia a la glucosa). Aunque esta es una situación frecuente, no ha sido estudiada en profundidad, por lo que no existen evidencias robustas para orientar otro tratamiento que no sean las medidas generales de prevención consideradas, pero es posible que los tratamientos dirigidos a la patogénesis de la PND puedan ser de utilidad en estos casos.

El primer dilema en el tratamiento de la PND es la elección del fármaco de inicio, y si este no es eficaz, cuándo cambiar o agregar otro fármaco^{68,98,110}. En cambio, no se han realizado suficientes estudios comparativos en relación con la potencia analgésica para tratar la PDN. Las revisiones muestran que existe escasa diferencia de eficacia analgésica entre los diferentes fármacos que se utilizan para tratar la PND^{98,108,109}.

Sin embargo, a la hora de decidir los fármacos, no es tan solo el dolor, sino que son de relevancia, entre otras afecciones, el sueño, la integridad de las capacidades psicomotoras y la normalidad de los hábitos.

Recomendaciones

- Se considera la duloxetina (60-120 mg/día), un inhibidor de la recaptación de serotonina, como primera opción para el tratamiento analgésico de la PND dolorosa. La duloxetina produce escasos efectos farmacológicos adversos sobre la integridad de las capacidades motoras, el sueño y la discapacidad laboral, particularmente en los pacientes con depresión o ansiedad. Se añade esta recomendación ante la falta de eficacia analgésica hasta ahora demostrada por el empleo de otros fármacos como los antiepilépticos, los antidepresivos y los opiáceos (recomendación fuerte a favor).

Fundamentos

Existen evidencias de buena calidad acerca de la eficacia analgésica de la duloxetina para tratar el dolor nociceptivo de la PND^{107,122-127}. Se puede administrar en una sola dosis al día, sin afectar el peso corporal, y se añade a ello que los pacientes con DM de tipo 1 o 2 bajo estados de ansiedad o depresión muestran una mejoría clínica de estos síntomas^{128, 129}.

A pesar de que en un metaanálisis sobre la duloxetina se había concluido en reducir el nivel de evidencias favorables a moderadas, han surgido nuevas evidencias que le confieren una recomendación fuerte. El tratamiento con duloxetina puede asociarse con trastornos gastrointestinales de tipo colinérgico y una leve elevación de la glucemia, sin cambios significativos en la HbA_{1c}^{132,133}.

Cuando se realizaron estudios comparativos acerca de la eficacia sobre los síntomas de la PND con duloxetina en combinación con pregabalina, no se hallaron diferencias estadísticas significativas para la potencia analgésica al emplear ambos fármacos de

manera simultánea. Sin embargo, sí se registraron evidencias del beneficio en los objetivos finales secundarios al emplear la combinación de duloxetina y pregabalina en bajas dosis (60 y 300 mg/día), al ser comparadas con altas dosis de cada uno; no obstante, se observó una mayor tasa de abandono por los diversos efectos adversos sobre el estado cognitivo^{113,114,116,134}.

Es de señalar que, siendo la venlafaxina otro fármaco inhibidor de la recaptación de serotonina, no se ha demostrado que tenga un efecto beneficioso sobre el dolor nociceptivo en los pacientes con PND^{130,131}.

La mayoría de las guías sobre el tratamiento del dolor neuropático de la PND recomiendan la duloxetina o la pregabalina como fármacos de primera línea, pero no coinciden sobre el fármaco de inicio de tratamiento, aunque las nuevas evidencias permiten catalogar solo a la duloxetina como de primera línea^{113,114,134,135}.

La selección del fármaco más adecuado en cada caso se fundamentará en la seguridad, las posibilidades de evaluación periódica y el costo económico (muy difícil de evaluar, debido a las variaciones entre países), siendo una recomendación práctica a considerar según las evidencias el empleo de duloxetina si el paciente tiene apnea nocturna o síndrome depresivo, mientras que la pregabalina se emplearía en los cuadros clínicos de síndrome ansioso y sueño desestructurado sin apneas nocturnas; además, debe valorarse la tolerabilidad de ambos fármacos^{98,135}.

La amitriptilina (50 a 200 mg/día) es una elección de segunda línea para el tratamiento de los síntomas de la PND y el síndrome depresivo. Es de predilección la dosis nocturna. Cuando se requiera un sustituto de la amitriptilina, puede evaluarse el

empleo clínico de imipramina, que presenta la ventaja de una reducción en los posibles efectos adversos, pero sin la suficiente evidencia de estudios controlados y aleatorizados, a diferencia de lo que ocurre con la amitriptilina. No obstante, la amitriptilina debe emplearse con cautela en presencia de comorbilidad como glaucoma, hipotensión ortostática y arritmias (recomendación fuerte a favor).

Justificación

Las revisiones sistemáticas muestran que la eficacia analgésica de los antidepresivos tricíclicos es similar a la de los fármacos de los otros grupos¹⁰⁷⁻¹¹¹, aunque la amitriptilina ha mostrado los mejores resultados¹¹², pero con una potencia analgésica que no es similar en todos los pacientes. Su costo es bajo y se encuentra como fármaco genérico. Aunque las diferentes guías NICE (Instituto Nacional de Excelencia para la Salud y los Cuidados (National Institute for Health and Care Excellence), IDF (International diabetes federation), (ACEA American Association of Clinical Endocrinologists), TEPDN (Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy), SFD (French-Speaking Society of Diabetes), EFNS (guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain) y ADA (American Diabetes Association) han recomendado los antidepresivos tricíclicos como fármacos de primera línea¹¹³⁻¹¹⁵, hay dos revisiones que no han detectado suficientes evidencias de que estos grupos de fármacos sean eficaces para el tratamiento de la PND^{115,116}.

Recomendaciones

- Utilizar el antiepiléptico pregabalina (150 a 600 mg/día), con titulación de inicio de 50 mg, en segunda línea de tratamiento en los pacientes

que no responden a los analgésicos de primera línea y presentan una afectación considerable de la calidad de vida, en especial en aquellos con trastornos para conciliar el sueño o síntomas de ansiedad; se excluyen de las recomendaciones los pacientes con apneas o signos de hipoxia durante el sueño. Hay que tener presente que puede aparecer edema distal (a valorar por el estado previo del pie diabético), ataxia añadida a la que puede padecer el paciente con DM1 o DM2 por la PND y sus consecuencias (evidencia débil a favor).

Planteamiento

Se prescribirán fármacos antiepilépticos seleccionando los pacientes con PND que no han obtenido respuesta clínica eficaz con el tratamiento con duloxetina, escogiendo alguna de las moléculas de la familia de los antidepresivos tricíclicos, los IRSN o los opiáceos (evidencia fuerte a favor)^{114,123-126}.

Se vigilarán los efectos secundarios y se evitará la suspensión brusca de la medicación, en especial con la pregabalina y los IRSN.

Fundamentos

Existen revisiones sistemáticas^{69,107-110}, guías y opiniones de expertos^{69,111,114,117-120} que muestran la evidencia de la eficacia de la pregabalina y de la gabapentina para el tratamiento del dolor neuropático en comparación con placebo, aunque no son efectivas en todos los pacientes ni eliminan por completo el dolor. Es difícil establecer su eficacia debido a que los ensayos que se incluyeron en los metaanálisis son de diversa calidad, y tampoco sobre la potenciación de sus efectos con la combinación de fármacos^{118, 119}.

En un exhaustivo metaanálisis sobre el efecto analgésico que incluye mayor evidencia que las revisiones anteriores, se reduce el nivel de evidencia para la pregabalina a baja y se concluye que la gabapentina no posee efectividad analgésica clínica demostrada¹²¹.

Los antiepilépticos tienen efectos secundarios, entre los que destacan como más importantes la somnolencia, el mareo, los edemas periféricos y la hiporexia con aumento de peso, y son más frecuentes con gabapentina que con pregabalina⁹⁸. La suspensión brusca del tratamiento con pregabalina puede ocasionar edema cerebral y encefalopatía, mientras que su principal ventaja es que mejora en gran medida los trastornos del sueño producidos por el dolor neuropático. Se ha demostrado por polisomnografía que la pregabalina promueve una estructuración del sueño, a diferencia de la duloxetina, que induce el sueño REM con interrupciones⁶⁹.

No deben usarse opiáceos ni sus derivados como medicamentos de primera línea para el tratamiento de inicio en los pacientes con PND y dolor nociceptivo. Aunque se han publicado estudios que sugieren que el tramadol, el pentadol y la oxicodona pueden ser empleados como fármacos de rescate del dolor, su indicación en combinación con fármacos de otros grupos, como antiepilépticos, IRSN o antidepresivos, no ha demostrado una mayor efectividad. Ante el empleo de estos fármacos deberá tenerse presente la reducción o la abolición de los síntomas de alarma para afecciones cardiovasculares y del pie diabético, además de acentuar las alteraciones del tránsito gastrointestinal en los pacientes con DM1 o DM2 y PND (evidencia débil).

Fundamentos

Aunque existe evidencia de estudios a mediano plazo sobre el alivio del dolor neuropático con

opiáceos en comparación con placebo, se acepta que solo deben considerarse como medicamentos de rescate en segunda o tercera línea^{111,114,116,136}. No hay pruebas convincentes de que la oxicodona sea de valor para el tratamiento inicial de la PND dolorosa, y además se asocia con los eventos adversos propios de los opiáceos^{107, 137}. El uso de opiáceos en combinaciones de fármacos no cuenta aún con suficiente evidencia^{116, 120, 137-142}.

Las revisiones sistemáticas^{143,144} concluyen que la metadona y la morfina no cuentan con evidencia suficiente para afirmar o negar su eficiencia en el tratamiento del dolor neuropático; las evidencias en favor del uso del tramadol son bajas y de escasa calidad, y existe el riesgo de dependencia, además de la sobredosis, con su uso prolongado^{145,146}.

Recomendaciones

- No utilizar medicamentos tópicos a base de capsaicina o lidocaína como método complementario al tratamiento farmacológico de la PND (recomendación débil a favor).

Fundamentos

Aunque existen pruebas de que el uso tópico de ungüentos con capsaicina es efectivo, comparado con placebo, para el tratamiento del dolor en la PND, su uso se ha limitado por la alta frecuencia de eventos adversos cutáneo^{113,114,121,147}. También se ha usado lidocaína tópica, que es menos efectiva y que está contraindicada en los pacientes con arritmia cardíaca^{128,148}.

Un estudio acerca del uso de un apósito de capsaicina al 8% durante 30 minutos, administrando una dosis adecuada del producto y durante un corto tiempo, señala que disminuyen sus efectos

secundarios y aporta solo una leve mejoría del dolor en los pacientes con PND¹⁴⁹. Algunos estudios sobre el uso tópico de productos basados en la medicina herbolaria china no presentan evidencias sobre su efectividad y seguridad¹⁵⁰.

Planteamiento

Debido a la recurrente presencia de dolor neuropático en los pacientes con DM1 o DM2, PND y déficit de vitamina D3, se recomienda la cuantificación plasmática de esta.

Fundamentos

En un metaanálisis se evaluó la vinculación entre el dolor nociceptivo en los pacientes con DM2 con PND y el déficit de vitamina D3 (sin nefropatía evidenciada). Se observó que el tratamiento con dihidroergocalciferol en los pacientes con carencia de vitamina D3, administrado en dosis de 600.000 UI por vía intramuscular, permite la corrección del déficit de esta vitamina y mejora los síntomas de la PND⁸⁴⁻⁸⁶.

Recomendaciones

- En los casos seleccionados de déficit de vitamina D3 podría considerarse esta vitamina como adyuvante del tratamiento farmacológico.
- No usar métodos de estimulación eléctrica en el tratamiento de la PND dolorosa.

Fundamentos

Todavía no existe suficiente evidencia que apoye una recomendación general sobre el uso los

métodos de estimulación eléctrica en la PND, aunque existen reportes de que en algunos pacientes puede aliviar el dolor neuropático¹⁵¹⁻¹⁵⁴.

Recomendaciones

- La estimulación eléctrica podría ser adyuvante del tratamiento farmacológico.
- Realizar una evaluación psicológica del paciente con PND antes de elegir el fármaco para iniciar el tratamiento del dolor neuropático, y mantener un apoyo psicológico durante todo el tratamiento (recomendación débil a favor).

Fundamentos

Los pacientes con DM de tipo 1 o 2 suelen sufrir trastornos psicológicos (depresión, ansiedad, trastornos del sueño, etc.)^{155,156} que pueden manifestarse o agravarse por la PND dolorosa^{157,158}.

Los fármacos para el tratamiento del dolor neuropático tienen efectos psicotrópicos, por lo que la vigilancia permanente del estado de ánimo o de los síntomas de trastornos psicológicos permitirá elegir el fármaco adecuado de acuerdo con la comorbilidad del paciente, y detectar de manera temprana los posibles eventos adversos producidos por el tratamiento.

Planteamiento

La acupuntura puede utilizarse como adyuvante del tratamiento farmacológico.

Fundamentos

Las revisiones sistemáticas que han evaluado numerosos estudios concluyen que la calidad de estos no

permite obtener conclusiones clínicamente útiles, debido a su alto riesgo de sesgo¹⁵⁹⁻¹⁶¹.

Recomendaciones

- En casos muy seleccionados quizás podría considerarse a la acupuntura como adyuvante del tratamiento farmacológico.

Planteamiento

Debe examinarse a todo paciente que va a realizar actividad física, en particular aquellos con PND, por personal profesional que pueda determinar el grado de deterioro de su sensibilidad cutánea, la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular, el estado aeróbico cardiovascular, las atrofas o parálisis musculares, y los trastornos de la propiocepción, de la movilidad y del equilibrio, para colaborar en el diseño de estrategias de ejercicio que eviten accidentes y otros eventos adversos debidos a las deficiencias funcionales, e incluso que favorezcan la recuperación cuando se presenten dificultades o complicaciones (recomendación débil a favor).

Se realizarán ejercicios de bajo impacto, teniendo presente el estado vascular periférico, de los tejidos cutáneo y subcutáneo, y la arquitectura musculoesquelética de los pies, evitando que estos provoquen desequilibrios (en superficies planas o en el agua), pues es un padecimiento de elevada frecuencia en los pacientes con DM1 o DM2 y PND (recomendación débil a favor).

Fundamentos

En los pacientes con PND, el ejercicio físico puede mejorar el estado metabólico y la condición física, o

por el contrario, puede ser causa de eventos que empeoren el cuadro clínico¹⁶², a lo que se agregan las dificultades en la marcha, que los hacen susceptibles a los trastornos del equilibrio y a sufrir caídas¹⁶³. Numerosas publicaciones han reportado que los ejercicios aeróbicos mejoran los síntomas de la PND¹⁶⁴⁻¹⁶⁶, y que incluso se recupera parte de la funcionalidad de las fibras nerviosas periféricas dañadas^{1167,168}.

Recomendaciones

- Realizar ejercicios seleccionados según la condición de cada paciente, sopesando los riesgos y los beneficios.

BIBLIOGRAFÍA

- Boulton AJM, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 1998;15:508-14.
- Herman WH, Kennedy L. Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1480-1.
- Bongaerts BWC, Ziegler D. A clinical screening score for diabetic polyneuropathy: KORA F4 AusDiab Study. *J Diabetes Complications*. 2015;29:44-9.
- Tesfaye S. Recent advances in the management of diabetic symmetrical polyneuropathy. *J Diabetes Invest*. 2010;2:33-42.
- Ibarra CT, Rocha J, Hernández RO, Nieves RE, Leyva RJ. Prevalence of peripheral neuropathy among primary care type 2 diabetic patients. *Rev Med Chil*. 2012;140:1126-31.
- American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2002;25(Suppl 1):s28-s32.
- Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care*. 1978;1:168-88.
- Zenker J, Ziegler D, Chrast R. Novel pathogenic pathways in diabetic neuropathy. *Trends Neurosci*. 2013;36:439-49.
- Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LJ, O'Brien PC. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care*. 1999;22:1479-86.
- Dyck PJ, Davies JL, Clark VM, Litchy WJ, Dyck PJ, Klein CJ, et al. Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:2282-8.
- Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012;11:521-34.
- Thomas PK. Classification of the diabetic neuropathies. En: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, editores. *Textbook of diabetic neuropathy*. Stuttgart: Thieme; 2003.p. 175-7.
- Ponirakis G, Odriozola A, Malik R. NerveCheck for the detection of sensory loss and neuropathic pain in diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18:800-5.
- Kaku M, Vinik A, Simpson DM. Pathways in the diagnosis and management of diabetic polyneuropathy. *Curr Diab Rep*. 2015;15:35-50.
- Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33:2285-93.
- Russell JW, Zilliox LA. Diabetic neuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2014;20(5, Peripheral Nervous System Disorders):1226-40.
- Hoffman EM, Staff NP, Robb JM, St Sauver JL, Dyck PJ, Klein CJ. Impairments and comorbidities of polyneuropathy revealed by population-based analyses. *Neurology*. 2015; 84:1644-51.
- Jaiswal M, Lauer A, Martin CL, Bell RA, Divers J, Dabelea D, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes from the SEARCH for Diabetes in Youth follow-up cohort: a pilot study. *Diabetes Care*. 2013;36:3903-8.
- Consenso de expertos para el manejo de la neuropatía diabética. *Rev ALAD*. 2016; 6:121-50.
- Tata S, Morewitz S, Tan KH, Clark J. Demographic characteristics of individuals with diabetes mellitus and peripheral neuropathy. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2013;103:355-60.
- Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care*. 2004; 27:2942-7.
- The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Eng J Med*. 1993; 329:977-86.
- Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomized study. *Lancet*. 1999;353:617-22.
- Várkonyi T, Körei A, Putz Z, Martos T, Keresztes K, Lengyel C, et al. Advances in the management of diabetic neuropathy. *Minerva Med*. 2017;108:419-37.
- Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, Isom S, Bell RA, Martin CL, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in youth with type 1 and type 2 diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2017;40:1226-32.
- Franklin GM, Shetterly SM, Cohen JA, Baxter J, Hamman RF. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM: The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1994;17:1172-7.
- Forrest KY, Maser RE, Pambianco G, Becker DJ, Orchard TJ. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes*. 1997;46:665-70.
- Sanada LS, Tavares MR, Sato KL, Ferreira Rda S, Neubern MC, Castania JA, et al. Association of chronic diabetes and hypertension in sural nerve morphometry: an experimental study. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:1-9.
- Knuiman MW, Welborn TA, McCann VJ, Stanton KG, Constable IJ. Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. *Diabetes*. 1986;35:1332-9.
- Uruska A, Araszewicz A, Uruski P, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Higher risk of microvascular complications in smokers with type 1 diabetes despite intensive insulin therapy. *Microvasc Res*. 2014;92:79-84.
- Harris M, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care*. 1993; 16:1446-52.
- Iglesias GR, Barutell RL, Artola MS, Serrano MR. Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus. *Diabetes Práctica*. 2014;5(Supl 2):1-24.

33. Klein R, Knudtson M, Lee K, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2008; 15:1259-68.
34. Abbot CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med*. 2002; 19:377-84.
35. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, et al. Causal pathway for incident lower extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care*. 1999; 22:157-62.
36. Boulton AJ, Kirsner RS, Vileikyte L. Clinical practice: neuropathic diabetes foot ulcers. *N Engl J Med*. 2004; 351:48-55.
37. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan –2015 —executive summary. *Endocr Pract*. 2015;21:413-37.
38. Perkins BA, Olaleye D, Ziinman B, Vril B. Simple screening test for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care*. 2001; 24:250-6.
39. Perkins BA, Orszag A, Ngo M, Ng E, New P, Bril V. Prediction of incident diabetic neuropathy using the monofilament examination: a 4 year prospective study. *Diabetes Care*. 2010;33:1549-54.
40. Boulton AJ, Malik T, Arezzo JC, Sosenko J. Diabetic somatic neuropathies: technical review. *Diabetes Care*. 2004;27:1458-86.
41. Sinnreich M, Taylor BV, Dyck PJ. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features and pathophysiological. *Neurologist*. 2005;11:63-79.
42. Dyck PJ, Kratz KM, Kannes JL, Litch WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by stage severity of various types of diabetic neuropathy retinopathy and neuropathy in a population-based cohort. The Rochester Diabetes Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43:817-24.
43. Kazamel M, Dyck PJ. Sensory manifestations of diabetic neuropathies: anatomical and clinical correlations. *Prosthet Orthot Int*. 2015;39:7-16.
44. Handsaker JC, Brown SJ, Bowling FL, Marple-Horvat DE, Boulton AJM, Reeves ND. People with diabetic peripheral neuropathy display a decreased stepping accuracy during walking: potential implications for risk of tripping. *Diabet Med*. 2016;33:644-9.
45. González AB, Acosta DD, Guerrero VC. Polineuropatía y diabetes mellitus de larga evolución. *Avances en Diabetología*. 2013;29:108-11.
46. Tesyaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(Suppl 1):8-14.
47. Walter D. Revisión. Neuropatía diabética. Guía de Práctica Clínica. 2012; 1-7.
48. Ziegler P, Rathman W, Meisenger C, Dickhaus T, Mielck A: KORA Study Group. Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry. *Diabetes Care*. 2010; 33:1325-30.
49. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40:136-54.
50. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF, Neuman A. Diagnosis and management of diabetes: synopsis of the 2016 American Diabetes Association standards of medical care in diabetes. *Ann Intern Med*. 2016;164:542-52.
51. Rahman M, Griffin SJ, Rathmann W, Wareham NJ. How should peripheral neuropathy be assessed in people with diabetes in primary care. A population-based comparison of four measures. *Diabet Med*. 2003;20:368-74.
52. Dros J, Wewerinke A, Bindels PJ, van Weert HC. Accuracy of monofilament testing to diagnose peripheral neuropathy: a systematic review. *Ann Fam Med*. 2009;7:555-8.
53. Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination is a significant predictor of the risk of foot ulceration and amputation in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg*. 2011; 53:220-6.
54. Tan LS. The clinical use of the 10 g monofilament and its limitations: a review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;90:1-7.
55. Dyck PJ, Argyros B, Russell JW, Gahnstrom LE, Nalepa S, Albers JW, et al. Multicenter trial of the proficiency of smart quantitative sensation tests. *Muscle Nerve*. 2014; 49:645-53.
56. Bastyr E, Zhang D, Bril V, The MBBQ Study Group. Neuropathy Total Symptom Score-6 Questionnaire (NTSS-6) is a valid instrument for assessing the positive symptoms of diabetic peripheral neuropathy (DPN). *Diabetes*. 2002;51:A199.
57. Bastyr EJ, Price KL, Bril V, the MBBQ Study Group. Development and validity testing of the neuropathy Total Symptom Score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Ther*. 2005;27:1278-81.
58. Scholz J, Mannion RJ, Hord DE, Griffin RS, Rawal B, Zheng H, et al. A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain. *PLoS Med*. 2009;6:e1000047.
59. Zelman DC, Brandenburg NA, Gore M, Pharm B. Sleep impairment in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin J Pain*. 2006;22:681-5.
60. Moghtaderi A, Bakhshpour A, Rashidi H. Validation of Michigan Neuropathy Screening Instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108:477-81.
61. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary PA, Albers JW, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med*. 2012;29:937-44.
62. Cleeland CS. Pain assessment in cancer. En: Osoba D, editor. *Effect of cancer on quality of life*. Boca Raton: CRC Press; 1991. p. 293-305.
63. Cleeland CS. Pain assessment: global use of the pain inventory. *An Acad Med*. 1994; 23:129-38.
64. Vinik EJ, Hayes RP, Oglesby A, Bastyr E, Barlow P, Ford-Molvik SL, et al. The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. *Diabetes Technol Ther*. 2005;7:497-508.
65. Backonja MM, et al.: Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders; NeuPSIG consensus. *Pain* 2013; 154:1807-1819.
66. Haampää M et al.: NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011 Jan;152(1):14-27
67. Chung T, Prasad K, Lloyd TE. Peripheral neuropathy: clinical and electrophysiological considerations. *Neuroimaging Clin N Am*. 2014;24:49-65.
68. Papanas N, Ziegler D. New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy. *J Diabetes Complications*. 2011;25:44-51.
69. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Perkins BA, Baconja M, et al.; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27: 629-38.
70. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, et al. Practice parameter: the evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PM R*. 2009;1:5-13.
71. Papanas N, Ziegler D. Corneal confocal microscopy: a new technique for early detection of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2013;13: 488-99.

72. Pittenger GL, Mehrabayan A, Simmons K, Amandarice, Dublin C, Barlow P, et al. Small fiber neuropathy is associated with the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2005;3:113-21.
73. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2010;17:903-12.
74. Ziegler D, Papanas N, Rathmann W, Heier M, Scheer M, Meisinger C; KORA Study Group. Evaluation of the Neuropad sudomotor function test as a screening tool for polyneuropathy in the elderly population with diabetes and pre-diabetes: the KORA F4 survey. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28:692-7.
75. Casellini CM, Parson HJ, Richardson MS, Nevoret ML, Vinik A. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15:948-53.
76. Tentolouris N, Achtsidis V, Marinou K, Katsilambros N. Evaluation of the self-administered indicator plaster neuropad for the diagnosis of neuropathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:236-7.
77. Papanas N, Ziegler D. Risk factors and comorbidities in diabetic neuropathy: an update 2015. *Rev Diabet Stud*. 2015;12:48-62.
78. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008;31:464-9.
79. Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve*. 2001;24:1229-31.
80. Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, Hernandez J, Bosch EP. Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2006;63:1075-9.
81. Tesfaye S, Stephens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycemic control and potential risk factors: the EURO-DIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1996;39:1377-84.
82. Oyibo SO, Prasad YD, Jackson NJ, Jude EB, Boulton AJ. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabet Med*. 2002;19:870-3.
83. Olmos P, Niklitschek S, Olmos RI, Faúndez JJ, Quezada TA, Bozinovic MA, et al. Bases fisiopatológicas para una clasificación de la neuropatía diabética. *Rev Med Chile*. 2012;140:1593-605.
84. Soderstrom LH, Johnson SP, Diaz VA, Mainous AG 3rd. Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: results from 2001–2004 NHANE III. *Diabet Med*. 2012;29:50-5.
85. Lv WS, Zhao WJ, Gong SL, Fang DD, Wang B, Fu ZJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2015;38:513-8.
86. Basit A, Basit KA, Fawwad A, Shaheen F, Fatima N, Petropoulos IN, et al. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016;4:e000148.
87. Miranda-Massari JR, Gonzalez MJ, Jimenez FJ, Allende-Vigo MZ, Duconge J. Metabolic correction in the management of diabetic peripheral neuropathy: improving clinical results beyond symptom control. *Curr Clin Pharmacol*. 2011;6:260-73.
88. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(6):CD007543.
89. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD009122.
90. Buehler AM, Cavalcanti AB, Berwanger O, Figueiro M, Laranjeira LN, Zazula AD, et al. Effect of tight blood glucose control versus conventional control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Ther*. 2013;31:147-60.
91. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, Albert S, Althouse AD, Escobedo J, et al.; BARI 2D Study Group. 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*. 2013;36:3208-15.
92. Oyenih AB, Ayeleso AO, Mukwevho E, Masola B. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy. *BioMed Res Int*. 2015;2015:1-15.
93. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004;21:114-21.
94. McIllduff CE, Rutkove SB. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:377-85.
95. 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.
96. Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:465-71.
97. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of alpha-lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:2721-31.
98. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract*. 2014;14:167-84.
99. Xu Q, Pan J, Yu J, Liu X, Liu L, Zuo X, et al. Meta-analysis of methylcobalamin alone and in combination with lipoic acid in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101:99-105.
100. Garcia-Alcala H, Santos Vichido CI, Islas Macedo S, Genestier-Tamborero CN, Minutti-Palacios M, Hiraes Tamez O, et al. Treatment with α-lipoic acid over 16 weeks in type 2 diabetic patients with symptomatic polyneuropathy who responded to initial 4-week high-dose loading. *J Diab Res*. 2015;2015:1-8.
101. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011;34:2054-60.
102. Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6:15-28.
103. Winkler G, Pál B, Nagybégyani E, Ory I, Porocnavac M, Kempler P. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung*. 1999;49:220-4.
104. Valk GD, Kriegsman DMW, Assendelft WJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2002;31:633-58.
105. Dorresteijn JA, Kriegsman DM, Valk GD. Complex interventions for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007610.
106. Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J. Diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122:406-15.
107. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, Tsapas A, Wang Z, Carranza Leon BG, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neu-

- ropathy: an umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161:639-49.
108. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2014;19:328-35.
 109. Holbech JV, Jung A, Jonsson T, Wanning M, Bredahl C, Bach F. Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendations based on a Delphi process. *J Pain Res.* 2017;10:1467-75.
 110. Rudroju N, Bansal D, Talakokkula ST, Gudala K, Hota D, Bhansali A, et al. Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: a network meta-analysis. *Pain Physician.* 2013;16:E705-14.
 111. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al.; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology.* 2011;76:1758-65.
 112. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice ASC. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD007938.
 113. Sun M, Zhang M, Shen J, Yan J, Zhou B. Critical appraisal of international guidelines for the management of diabetic neuropathy: is there global agreement in the internet era? *Int J Endocrinol.* 2015;2015:1-11.
 114. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al.; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17:1113-23.
 115. Handelsman Y, Mechanick JL, Blonde L, Grunberger G, Bloomgarden ZT, Bray GA, et al.; AACE Task Force for Developing Diabetes Comprehensive Care Plan. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract.* 2011;17(Suppl 2):1-53.
 116. Ziegler D, Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2015;29:146-56.
 117. Hearn L, Derry S, Phillips T, Moore RA, Wiffen PJ. Imipramine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD010769.
 118. Iyer S, Tanenberg RJ. Pharmacologic management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14:1765-75.
 119. Spallone V. Management of painful diabetic neuropathy: guideline guidance or jungle? *Curr Diab Rep.* 2012;12:403-13.
 120. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(7):CD008943.
 121. Waldfogel JM, Nesbit SA, Dy SM, Sharma R, Zhang A, Wilson LM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life. A systematic review. *Neurology.* 2017;88:1958-67.
 122. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD007115.
 123. Gorson KC, Schott C, Herman R, Ropper AH, Rand WM. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66:251-2.
 124. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain.* 2005;116:109-18.
 125. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;280:1831-6.
 126. Oskarsen P, Ljunggren JG, Lins PE. Efficacy and safety of mexiletine in the treatment of painful diabetic neuropathy. The Mexiletine Study Group. *Diabetes Care.* 1997;20:1594-7.
 127. Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Taylor R Jr, Rodríguez G, Nalamachu S, Langley P. A review of duloxetine 60 mg once-daily dosing for the management of diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia and chronic musculoskeletal pain due to chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Pain Pract.* 2013;13:239-52.
 128. Gaynor P, McCarberg B, Zheng W, Shoemaker S, Duenas H. Weight change with long-term duloxetine use in chronic painful conditions: an analysis of 16 clinical studies. *Int J Clin Pract.* 2011;65:341-9.
 129. Ziegler D. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *Curr Diabetes Rev.* 2011;7:208-20.
 130. Fava M, Mulroy R, Alpert J, Nierenberg AA, Rosenbaum JF. Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am J Psychiatry.* 1997;154:1760-2.
 131. National Institute for Health and Clinical Excellence. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. (Consultado en 2018) Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/cg173?unlid=33566096520161232843
 132. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain.* 2007;132:237-51.
 133. Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning and quality of life. *Diabetes Care.* 2012;35:2451-8.
 133. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tolle T, Bouhassira D, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study". A multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain.* 2013;154:2616-25.
 134. Ziegler D, Schneider E, Boess FG, Berggren L, Bircklein F. Impact of comorbidities on pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy in clinical practice. *J Diabetes Complications.* 2014;28:698-704.
 135. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD006146.
 136. Gaskell H, Moore RA, Derry S, Stannard C. Oxycodone for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(6):CD010692.
 137. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005;293:3043-52.
 138. Bril V, England J, Franklin G J, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PM R.* 2011;3:345-352.e21.
 139. Ko SH, Kwon HS, Yu JM, Baik SH, Park IB, Lee JH, et al. Comparison of the efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination therapy and gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabet Med.* 2010;27:1033-40.
 140. Vorobeychik Y, Gordin V, Mao J, Chen L. Combination therapy for neuropathic pain: a review of current evidence. *CNS Drugs.* 2011;25:1023-34.
 141. Mao J, Gold MS, Backonja MM. Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies. *J Pain.* 2011;12:157-66.
 142. McNicol ED, Ferguson MC, Schumann R. Methadone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(5):CD012499.

143. Cooper TE, Chen J, Wiffen PJ, Derry S, Carr DB, Aldington D, et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(5):CD011669.
144. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(6):CD003726.
145. Hoffman EM, Watson JC, St Sauver J, Staff NP, Klein CJ. Association of long-term opioid therapy with functional status, adverse outcomes, and mortality among patients with polyneuropathy. *JAMA Neurol*. 2017;74:773.
146. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, Bell RF, Aldington D, Phillips T, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults — an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(5):CD008609.
147. Wolff RF, Bala MM, Westwood M, Kessels AG, Kleijnen J. 5% lidocaine medicated plaster in painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): a systematic review. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:297-306.
148. Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, Stoker M, Jacobs H, Snijder RJ, et al. Capsaicin 8% patch in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pain*. 2017;18:42-53.
149. Chen W, Luo Y-F, Liu J-P. Topical herbal medicine for treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review of randomized controlled trials. *Forsch Komplementmed*. 2011;18:134-45.
150. Stein C, Eibel B, Sbruzzi G, Lago PD, Plentz RDM. Electrical stimulation and electromagnetic field use in patients with diabetic neuropathy: systematic review and meta-analysis. *Braz J Phys Ther*. 2013;17:93-104.
151. Thakral G, Kim PJ, LaFontaine J, Menzies R, Najafi B, Lavery LA. Electrical stimulation as an adjunctive treatment of painful and sensory diabetic neuropathy. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7:1202-9.
152. Jin D, Xu Y, Geng D, Yan T. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;89:10-5.
153. Pluijms WA, Slangen R, Joosten EA, Kessels AG, Merckies IS, Schaper NC, et al. Electrical spinal cord stimulation in painful diabetic polyneuropathy, a systematic review on treatment efficacy and safety. *Eur J Pain*. 2011;15:783-8.
154. Chew B-H, Shariff-Ghazali S, Fernandez A. Psychological aspects of diabetes care: effecting behavioral change in patients. *World J Diabetes*. 2014;5:796-808.
155. Pouwer F, Nefs G, Nouwen A. Adverse effects of depression on glycaemic control and health outcomes in people with diabetes: a review. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42:529-44.
156. Jain R, Jain S, Raison CL, Maletic V. Painful diabetic neuropathy is more than pain alone: examining the role of anxiety and depression as mediators and complicators. *Curr Diab Rep*. 2011;11:275-84.
157. Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez JS, Peyrot M, Rubin RR, Ulbrecht JS, et al. Diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms: the association revisited. *Diabetes Care*. 2005;28:2378-83.
158. Bo C, Xue Z, Yi G, Zelin C, Yang B, Zixu W, et al. Assessing the quality of reports about randomized controlled trials of acupuncture treatment on Diabetic Peripheral Neuropathy. *PLoS One*. 2012;7:e38461.
159. Chen W, Yang GY, Liu B, Manheimer E, Liu JP. Manual acupuncture for treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8:e73764.
160. Head KA. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Altern Med Rev*. 2006;11:294-329.
161. Yoo M, Sharma N, Pasnoor M, Kluding PM. Painful diabetic peripheral neuropathy: presentations, mechanisms, and exercise therapy. *J Diabetes Metab*. 2013;Suppl 10. pii: 005.
162. Fernando M, Crowther R, Lazzarini P, Sangla K, Cunningham M, Buttner P, et al. Biomechanical characteristics of peripheral diabetic neuropathy: a systematic review and meta-analysis of findings from the gait cycle, muscle activity and dynamic barefoot plantar pressure. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2013;28:831-45.
163. Colberg SR, Vinik AI. Exercising with peripheral or autonomic neuropathy: what health care providers and diabetic patients need to know. *Phys Sportsmed*. 2014;42:15-23.
164. Ites KI, Anderson EJ, Cahill ML, Kearney JA, Post EC, Gilchrist LS. Balance interventions for diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *J Geriatr Phys Ther*. 2011;34:109-16.
165. Dobson JL, McMillan J, Li L. Benefits of exercise intervention in reducing neuropathic pain. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:102.
166. Dixit S, Maiya AG, Shastry BA. Effect of aerobic exercise on peripheral nerve functions of population with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: a single blind, parallel group randomized controlled trial. *J Diabetes Complications*. 2014;28:332-9.
167. Singleton JR, Marcus RL, Jackson JE, Lessard M, Graham TE, Smith AG. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1:844-9.
168. Kluding PM, Pasnoor M, Singh R, Jernigan S, Farmer K, Rucker J, et al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2012;26:424-9.