



REVISIÓN

Actualización en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neuropatía diabética periférica[☆]



M. Botas Velasco^{*}, D. Cervell Rodríguez, A.I. Rodríguez Montalbán, S. Vicente Jiménez e I. Fernández de Valderrama Martínez

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 10 de mayo de 2016; aceptado el 27 de junio de 2016
Disponible en Internet el 16 de septiembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Neuropatía diabética;
Polineuropatía diabética;
Tratamiento de la neuropatía

Resumen La neuropatía diabética (ND) es la complicación sintomática más frecuente en pacientes con diabetes mellitus (DM) y la principal causa de lesiones y de amputación. El objetivo de este trabajo es revisar el diagnóstico y tratamiento de esta patología, así como las posibles medidas preventivas.

Esta patología afecta fibras sensitivas, motoras y autonómicas del sistema nervioso periférico de forma distal en extremidades inferiores. El diagnóstico es clínico, no siendo necesarias, de forma rutinaria, pruebas complementarias. En la exploración física se debe realizar siempre el test de Semmes-Weinstein, acompañado de al menos una de las siguientes exploraciones: sensibilidad algésica, vibratoria o temperatura.

Los antidepresivos tricíclicos y antiepilépticos siguen siendo los fármacos de elección como primera línea de tratamiento, pudiendo ser utilizados en monoterapia o asociados si fuera necesario.

Hasta el 50% de las amputaciones en pacientes con polineuropatía diabética sensitivomotora crónica se pueden evitar mediante el diagnóstico precoz de esta patología. En los últimos años se han probado diferentes intervenciones y fármacos para modificar el curso natural de esta patología, pero a día de hoy, el control estricto de la glucemia es la única intervención que puede prevenir el desarrollo de la ND en pacientes con DM tipo 1 o retrasarla en pacientes con DM tipo 2.

© 2016 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

[☆] Este trabajo está basado en la ponencia realizada el día 22 de abril de 2016 en la Mesa de la Sección de Medicina Vascular «Neuropatía diabética, ¿qué hacer antes de que sea demasiado tarde?», de la IX Reunión Nacional de la Sección de Pie Diabético, celebrada los días 21 y 22 de abril en Madrid.

^{*} Autor para correspondencia.

Correo electrónico: martabotas@hotmail.com (M. Botas Velasco).

KEYWORDS

Diabetic neuropathy;
Peripheral diabetic
neuropathy;
Neuropathy
treatment

An update on the diagnosis, treatment and prevention of diabetic peripheral neuropathy

Abstract Diabetic neuropathy (ND) is a common complication in diabetic patients, and is associated with high risk of ulcers and amputation of the foot or the limb.

The aim of this article is to provide an overview of the diagnosis and all treatment regimens for peripheral diabetic neuropathy.

Early recognition and appropriate management of peripheral neuropathy in patients with DM is important. Assessment should include Semmes-Weinstein testing, and at least one of the following tests: Pin-prick, temperature, or vibration sensitivity.

Antidepressants and anticonvulsants are first line drugs in its treatment.

Early diagnosis can prevent up to 50% of all amputations in diabetic patients with ND. Intensive glucose control can prevent the development of neuropathy in patients with type 1 diabetes, and slow down the progression in patients with type 2 diabetes.

© 2016 SEACV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) afecta a más de 382 millones de personas en todo el mundo y la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en 2030 será la primera causa de mortalidad¹.

La neuropatía diabética (ND) es la complicación sintomática más frecuente en pacientes con DM². Está presente en más del 10% de los pacientes al diagnóstico y en hasta el 50% tras 10 años de evolución de la enfermedad³. Es el principal factor de riesgo para el desarrollo de úlceras y, por tanto, de amputaciones, ya que más del 75% de las amputaciones de miembros inferiores están precedidas por la aparición de lesiones⁴.

Esta patología es una de las principales causas de dolor neuropático en la población, lo que produce un gran impacto en la calidad de vida de estos pacientes⁵, con una alta tasa de depresión asociada, de baja laboral y por tanto con un alto coste asociado⁶.

Objetivo

Por la alta prevalencia de esta patología en nuestra práctica clínica diaria y las graves consecuencias del diagnóstico tardío, el objetivo de este trabajo es revisar el diagnóstico y tratamiento de la ND, así como las posibles intervenciones preventivas en este campo.

Desarrollo**Definición y patogenia**

La ND se define como el conjunto de síntomas o signos de disfunción del sistema nervioso periférico una vez excluidas otras causas⁷. Aunque estos pacientes pueden desarrollar neuropatías no diabéticas, ND agudas o de predominio distal, más del 75% de los cuadros son debidos a polineuropatía distal simétrica o sensitivomotora crónica (PDS)⁷.

En la PDS se afectan 2 tipos de fibras. Por un lado, las fibras gruesas —afectación más frecuente, aunque de

forma subclínica—, que son las encargadas de transmitir la sensibilidad vibratoria, propioceptiva, así como los reflejos osteotendinosos³. Y por otro lado, las fibras finas, sin mielina, que son las que transmiten el dolor superficial, la sensibilidad a la temperatura y la autonómica^{3,8}. Así pues, en esta patología se afectan fibras sensitivas, motoras y autonómicas del sistema nervioso periférico⁹. La afectación de fibras sensitivas produce alteración de la sensibilidad térmica, algésica, vibratoria y propioceptiva, que suele pasar desapercibida por la pérdida del reflejo doloroso, siendo en muchas ocasiones la úlcera el primer síntoma de la enfermedad. Las fibras motoras son las encargadas de mantener la posición correcta de las articulaciones y la distribución de las presiones. Su alteración produce atrofia muscular, deformidades óseas y alteraciones de la marcha con riesgo añadido de caídas, especialmente en pacientes ancianos. Estos cambios se traducen en aumento de presión en las cabezas de los metatarsianos y en la región plantar, que aumenta el riesgo de desarrollar úlceras. Finalmente, la lesión de las fibras autonómicas altera la regulación del flujo sanguíneo y disminuye la sudoración, lo que provoca sequedad en la piel, con tendencia al desarrollo de fisuras y, por tanto, de lesiones⁹.

La hiperglucemia presenta un papel fundamental en la fisiopatología de la PDS, ya que produce un aumento de productos finales de glucosilación avanzada que afectan al colágeno tisular, favorecen la aparición de lesiones microvasculares y se comportan como proinflamatorios incrementado la permeabilidad vascular. Además, la metabolización del exceso de glucosa la convierte parcialmente en sorbitol, que aumenta el estrés oxidativo, especialmente en nervios periféricos y en retina, donde produce un aumento de la osmolaridad celular y una peroxidación de los lípidos de la membrana celular de los nervios periféricos que conduce a isquemia e hipoxia de los mismos¹⁰.

Clínica

Característicamente, la PDS afecta inicialmente a las extremidades inferiores en la parte más distal, es decir, los pies,

y progresa proximalmente. En más del 80% de los casos esta patología es asintomática⁹.

Los síntomas sensitivos se clasifican tradicionalmente en «positivos» y «negativos». Los síntomas «positivos» (paresias, disestesias, hiperalgesia, alodinia y dolor urente) son aquellos que no se asocian a mayor riesgo de desarrollar lesiones, y los «negativos» (hipoestesia, hipoalgesia y anestesia) son los que sí aumentan el riesgo de presentar úlceras¹¹.

Los síntomas motores, menos frecuentes, suelen aparecer en estadios más avanzados de la enfermedad¹¹.

Habitualmente el inicio es bilateral y simétrico, con déficit sensitivo «en calcetín» y alteración de la sensación vibratoria, temperatura y tacto fino². Es muy característico el empeoramiento nocturno del dolor². Los reflejos aquileos suelen estar abolidos al diagnóstico¹¹.

Cuando el cuadro avanza desaparecen los reflejos rotulianos, se altera la propiocepción e incluso se pueden afectar antebrazos y manos con una distribución «en guante»¹².

Diagnóstico

Historia clínica

El diagnóstico de esta patología es fundamentalmente clínico. No es preciso realizar estudios electrofisiológicos cuando la historia clínica y los hallazgos físicos son consistentes con el diagnóstico¹³. No hay que olvidar que es un diagnóstico de exclusión, por lo que es imprescindible descartar otras causas de neuropatía en estos pacientes^{11,14} (tabla 1).

El primer paso debe ser realizar una historia clínica completa, en la que debemos interrogar al paciente sobre sus antecedentes personales, hábitos tóxicos, especialmente de tabaquismo, años de evolución de la DM, grado de control glucémico alcanzado, presencia de otras complicaciones micro y macrovasculares, y sobre las características y factores desencadenantes del dolor⁹.

En la valoración del dolor hay 2 pasos fundamentales: cuantificar el grado y el tipo de dolor. Para valorar la severidad del dolor, en este contexto, puede utilizarse la escala visual analógica (EVA)¹⁵. En caso de que haya dudas de si el origen del cuadro doloroso del paciente es o no neuropático, es útil la utilización de la escala DN-4. Esta escala es rápida y sencilla, está validada al castellano y

tiene una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del dolor neuropático. Consta de 10 ítems a los que el paciente debe contestar sí o no (sensación de quemazón, de alfileres, frío-doloroso, descargas eléctricas, hormigueo, entumecimiento, picazón, hipoestesia al tacto o a los pinchazos o roce doloroso). Tres o más respuestas positivas se consideran diagnóstico de dolor de origen neuropático¹⁶.

Exploración física

A parte de la exploración física general se debe realizar una exploración neurológica completa de las extremidades. En esta exploración neurológica se debe valorar la sensibilidad algésica, táctil, vibratoria, térmica, sensibilidad a la presión y los reflejos osteotendinosos. Para ellos se utilizan fundamentalmente 3 instrumentos: el monofilamento de 10 g o de Semmes-Weinstein, un diapasón de 128 hercios (Hz) y un martillo de reflejos¹⁷.

- Sensibilidad algésica: se realiza mediante un pinchazo en el primer dedo del pie con un objeto romo, que no produzca lesiones en la piel. El paciente debe diferenciar la sensación dolorosa del pinchazo y la de la presión.
- Sensibilidad táctil: con un algodón, el paciente debe notar el roce sobre la piel.
- Sensibilidad vibratoria: se realiza con el diapasón de 128 Hz¹⁸. Se hace vibrar el diapasón y se coloca sobre una protuberancia ósea, normalmente en la cabeza del primer metatarsiano. El paciente debe notar tanto el inicio de la vibración, como el cese de esta. Si el examinador es aún capaz de notar la vibración cuando el paciente ha dejado de hacerlo, la prueba será patológica. Esta prueba presenta una sensibilidad del 62%¹⁹ y una especificidad muy elevada, cercana al 98%²⁰, en el diagnóstico de esta patología.
- Sensibilidad térmica: habitualmente se utiliza el mango del martillo de reflejos o del diapasón. El sujeto debe percibir la sensación de frialdad del metal⁹.
- Sensibilidad a la presión: para este examen es indispensable el monofilamento de 10 g o de Semmes-Weinstein⁹. Se valoran 4 puntos en cada pie, que tradicionalmente son la falange distal del primer dedo y la cabeza de los metatarsianos primero, tercero y quinto. Se realiza aplicando presión hasta que el monofilamento se curva. En el caso de que el paciente presente hiperqueratosis en estos puntos, se deben evitar, por lo que la prueba se realizará alrededor de estos. Se aplica 3 veces en cada punto y el sujeto debe acertar, al menos, 2 de cada 3 pruebas. Este es un test rápido y sencillo con una elevada sensibilidad (95%) y especificidad (82%) en el diagnóstico de la neuropatía²¹.
- Reflejos osteotendinosos: la exploración de los reflejos aquileos es altamente sensible, pero presenta una especificidad baja¹⁹, probablemente debido a que se ha demostrado que, con la edad, aumenta la prevalencia de sujetos sanos con reflejos aquileos abolidos²².

Este año se han publicado las nuevas guías de la Sociedad Americana de Diabetes (ADA)²³, que recomiendan realizar siempre el test del monofilamento de 10 g acompañado de al menos una de las siguientes exploraciones: vibración, temperatura o sensibilidad algésica. Hay que tener en cuenta que estas exploraciones no solo evidencian la presencia de

Tabla 1 Diagnóstico diferencial de las neuropatías periféricas

Diagnóstico de las diferencias en neuropatías periféricas

N. tóxica y/o por fármacos (isoniazida, hidralazina, vincristina)

N. metabólica, alcohólica

Déficit de vitamina B12

N. vasculítica

N. asociada al VIH

Hipotiroidismo

N. hereditarias

Enfermedad de Fabry

Paraneoplásica

N.: neuropatía; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 2 Líneas de tratamiento de la neuropatía diabética

Línea de tratamiento	Grupo farmacológico	Fármaco
1.ª Línea	Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina Nortriptilina
	Inhibidores de recaptación de NA y serotonina	Duloxetina Venlafaxina
	Bloqueadores canales de calcio	Gabapentina Pregabalina
	Parches de lidocaína Parches de capsaicina	Lidocaína 5% Capsaicina 8%
2.ª Línea	Opioides menores	Tramadol
	Opioides mayores	Morfina Oxicodona Fentanilo
		Tapentadol
		Carbamazepina Oxcarbazepina Topiramato Ácido valproico
3.ª Línea	Anticonvulsionantes	Bupropión Dextrometorfano Memantina
	Inhibidores de recaptación de NA y dopamina	
	Antagonista NMDA	

NA: noradrenalina; NMDA: N-metil-aspartato.

disfunción del sistema nervioso periférico, sino que sirven como predictores de futuras complicaciones²³. Para evitar la aparición de lesiones, las nuevas guías de la ADA recomiendan realizar este cribado para descartar ND al diagnóstico en pacientes con DM tipo 2, a los 5 años del diagnóstico en pacientes con DM tipo 1, y después de forma anual.

Tratamiento

Solo el 20% de los pacientes con ND presentarán cuadros dolorosos, pero estos son de difícil control². En casos moderados se pueden utilizar analgésicos débiles, pero no se recomiendan antiinflamatorios no esteroideos (AINE) por el alto riesgo de nefrotoxicidad².

En el manejo de la ND dolorosa hay 3 líneas de tratamiento^{2,24,25} (tabla 2).

En primera línea se recomienda iniciar en monoterapia un antidepresivo tricíclico (ATDt) o inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina y serotonina o un fármaco antiepiléptico (bloqueadores de los canales de calcio). En principio no hay evidencia para recomendar uno sobre el resto²⁵, pero hay que tener en cuenta que los ATDt presentan muchos efectos secundarios en pacientes ancianos, como mareo, taquicardia, hipotensión ortostática y retención urinaria². En trabajos recientes sobre la tolerabilidad y eficacia de estos fármacos, la pregabalina resultó el fármaco más eficaz, la amitriptilina el menos seguro y la gabapentina el que mejor balance eficacia-seguridad presentaba²⁶.

Se puede asociar un fármaco tópico de primera línea, ya sea lidocaína o capsaicina en parches²⁴. Los parches de lidocaína al 5% son efectivos en el tratamiento de la alodinia. Se debe cubrir la zona a tratar, que previamente se ha debido marcar. El tratamiento se aplica durante no más de 12 h y respetando un intervalo de otras 12 h antes

de poder volver a colocar otro parche. La eficacia se evalúa tras 2-4 semanas del inicio, y si tras este periodo no ha resultado efectivo, se debe suspender el tratamiento²⁷.

Recientemente el nuevo consenso de tratamiento del dolor no oncológico ha introducido los parches de capsaicina al 8% como alternativa de tratamiento de primera línea²⁴. Estos parches deben ser aplicados en la zona dolorosa, con la piel limpia, seca e íntegra, durante 30 min. Tras retirarlo se debe aplicar gel limpiador para retirar los restos de fármaco de la piel. Frecuentemente produce molestias en la zona de aplicación, por lo que se puede utilizar un anestésico tópico o un analgésico oral antes de colocarlo²⁸. Se puede repetir el tratamiento tras 90 días si el dolor persiste o reaparece.

Si el tratamiento es mal tolerado se recomienda cambiar de grupo farmacológico, es decir, cambiar el fármaco anti-epiléptico elegido por un antidepresivo o al revés. Si, por el contrario, la tolerancia ha sido buena pero no se ha logrado el objetivo analgésico deseado, se puede optar por combinar ambos fármacos⁶.

En los casos en los que aún no se ha alcanzado el control óptimo del dolor, la siguiente opción sería utilizar un fármaco de segunda línea. Se recomienda comenzar con un opioide débil, es decir tramadol²⁹, generalmente asociado a paracetamol. Si fuera necesario se podrían sustituir estos por un opioide mayor. En los casos en que el paciente aún presente mal control del dolor, se recomienda derivar a la Unidad de Dolor⁶.

Prevención

Una vez que el paciente presenta ND esta es irreversible³⁰, por lo que son fundamentales las medidas para evitar esta situación, es decir, las actuaciones preventivas para evitar el desarrollo de esta patología^{23,31}.

Tabla 3 Control normal de la glucemia vs. control intensivo

Resultado	Grupo control	Grupo CI	N.º pacientes	Comentario
Incidencia neuropatía a 5 años	173 por 1.000	79 por 1.000	1.228	Diferencia significativa a favor de CI: HR anual: -1,84%
Cambios en la velocidad de conducción del nervio peroneo	Disminución 0,33 m/s	Velocidad media 0,61 m/s superior	1.371	Diferencia significativa a favor de CI
Cambios en la velocidad de conducción del nervio mediano	Disminución 0,25 m/s	Velocidad media 0,46 m/s superior	1.241	Diferencia significativa a favor de CI
Cambios en la velocidad de conducción del nervio cubital	Disminución 0,93 m/s	Velocidad media 1,49 m/s superior	134	No diferencias significativas

CI: control intensivo; HR: hazard ratio; m/s: metros por segundo.

El control estricto de la glucemia es el único tratamiento efectivo en el control de la ND. En pacientes con DM tipo1 está demostrado que el control estricto de la glucemia puede prevenir el desarrollo de la ND^{23,32}, sin embargo, en DM tipo 2 esta evidencia no es tan fuerte. En estos pacientes retrasa el inicio y la clínica de la ND, pero no se ha demostrado que el control intensivo de la glucemia evite el desarrollo de esta patología^{23,31,33}. En el estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) se aleatorizaron 1.441 pacientes con DM tipo 1 en 2 grupos: control normal o control intensivo de las glucemias. En este último grupo, tras 5 años de seguimiento se objetivó una reducción del 65% de la prevalencia de ND³⁴. Más recientemente, se ha realizado un análisis de los factores de riesgo para el desarrollo de neuropatía en 1.172 pacientes con DM tipo1 del estudio *European Diabetes Prospective Complications Study* (EURO-DIAB). Estos pacientes fueron seguidos durante una media de 7,3 años (DE 0,6). La incidencia acumulada de neuropatía se relacionó con el control glucémico y con la duración de la DM³². En 2012 se publicaron los resultados de una revisión Cochrane³⁵ en la que se incluyeron 17 estudios aleatorizados, tanto en pacientes con DM tipo 1 como tipo 2. Según los resultados de este trabajo, el control estricto de la glucemia previene el desarrollo de neuropatía y reduce las alteraciones en la conducción nerviosa y la sensibilidad vibratoria en pacientes con DM tipo 1 (tabla 3). En sujetos con DM tipo 2, estos resultados no fueron significativos ($p = 0,06$).

A pesar de que el control glucémico estricto es la única medida bien establecida para el control de esta patología, estudios recientes señalan que tras ajustar los datos al nivel de control glucémico y al tiempo de evolución de la enfermedad, los niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL)³², de triglicéridos^{31,32} y del índice de masa corporal^{31,32}, la hipertensión³¹ y el tabaquismo³¹ eran factores que se asociaban a una mayor incidencia de neuropatía en esta población.

Una vez que el paciente ha desarrollado ND es fundamental evitar la aparición de lesiones y, por lo tanto, de las amputaciones asociadas. Hasta el 50% de las amputaciones de estos pacientes se pueden evitar mediante un diagnóstico precoz y un adecuado tratamiento³⁶. Se debe instruir al paciente en el autocuidado de los pies e insistir en la inspección diaria de los mismos, para sustituir la

pérdida del reflejo doloroso por la inspección diaria de los pies y del calzado, buscando lesiones que puedan haber pasado desapercibidas⁹.

Nuevas intervenciones para prevención y tratamiento de la neuropatía diabética

En los últimos años se han realizado ensayos con diferentes fármacos para valorar si alguna intervención puede alterar el curso natural de esta patología. Se ha observado que los pacientes con ND presentaban niveles inferiores de vitamina D que pacientes sin ND³⁷ y que presentaban mayor prevalencia de parestesias (odds ratio [OR] 2,12; IC [intervalo de confianza] 95%: 1,17-3,85) tras haber ajustado los datos al control glucémico y a la duración de la DM³⁸. A pesar de estos datos, ningún ensayo ha podido demostrar que el tratamiento con vitamina D no tenga ningún efecto clínico³⁷. Resultados similares se han descrito con la presencia de hiperuricemia en estos pacientes³⁹. Los niveles elevados de ácido úrico son un factor independiente que se asocia de forma significativamente estadística a la presencia de ND en pacientes con DM tipo 2³⁹ (riesgo relativo [RR] 1,95; IC 95%: 1,23-3,11; $p = 0,005$)⁴⁰, sin haber demostrado que el tratamiento de esta patología no produzca ningún beneficio clínico en estos pacientes.

Debido a la relación establecida de la vitamina B12 con las neuropatías periféricas, se han publicado varios trabajos intentando determinar la posible asociación entre la ND y la vitamina B12. A pesar de que la vitamina B12 es un fármaco seguro, y que cuando se detectan niveles disminuidos de la misma está indicado el tratamiento sustitutivo de la misma⁴¹, no hay evidencia de que no tenga ningún papel en la prevención o el tratamiento de la ND⁴².

Desde hace más de 10 años se está investigando el papel del ácido alfa lipoico (ALA) o tióctico en la prevención de la ND y en el control de los síntomas de las ND. Este fármaco es un potente antioxidante, producido de forma endógena y coenzima del ciclo de Krebs. En modelos animales ha demostrado reducir y prevenir las complicaciones micro y macrovasculares de la DM⁴³. Hasta el momento solo está aprobado su uso para el tratamiento de la ND en Alemania y está cubierto por su sistema sanitario⁴⁴.

Tabla 4 Recomendaciones de las principales guías de práctica clínica

Medida	ADA ⁴⁷ EE. UU. 2014	NICE ⁴⁸ Inglaterra 2013	IDF ⁴⁹ Internacional 2012	AACE ⁵⁰ EEUU 2011	EFNS ⁵¹ Europa 2010
Control glucémico óptimo	Sí	n.m.	Sí	Sí	n.m.
Control PA	n.m.	n.m.	n.m.	Sí	n.m.
Control perfil lipídico	n.m.	n.m.	Sí	Sí	n.m.
Autocuidado del pie	Sí	n.m.	Sí	Sí	n.m.
Revisión regular de los pies	Sí	n.m.	Sí	Sí	n.m.
Unidad multidisciplinaria de pie diabético	Sí	n.m.	Sí	n.m.	n.m.

AACE: American Association of Clinical Endocrinologist; ADA: American Diabetes Association; EFNS: European Federation for Health and Clinical Excellence; EE. UU.: Estados Unidos; IFD: International Diabetes Federation; n.m.: no mencionado; PA: Presión arterial; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence.

En una revisión sistemática del año 2012 en el que se incluyeron 4 ensayos clínicos contra placebo con 653 pacientes, el ALA vía oral (v.o.) o intravenoso (i.v.) mejoró de forma significativa el control del dolor en estos pacientes. En este trabajo el dolor se cuantificó mediante la escala TSS que valoraba el dolor, las parestesias y la sensación de quemazón, con una mejoría tras 3 semana de tratamiento (IC 95%: -3,12, -1,14, $p=0,00001$)⁴³. Este año se ha publicado otra revisión sistemática en la que se obtienen los mismos resultados: ALA 600 mg v.o. (IC 95%: -2,89, -1,01) o i.v. (IC 95%: -4,25, -0,39) parece reducir los síntomas respecto al placebo⁴⁵. En 2015 se realizó un metaanálisis en el que se analizaron datos de 18 ensayos clínicos con 1.410 pacientes. En este trabajo la asociación de ALA, prostaglandina E1 (PGE1) y metilcobalamina se asoció a una mejor velocidad de conducción motora de los nervios mediano y peroneo, y sensitiva en el nervio mediano, de forma significativa respecto al uso de PGE1 y metilcobalamina sin ALA⁴⁶. A pesar de estos datos, que parecen prometedores, la baja calidad científica de estos trabajos, en muchos de los cuales no se detalla el modo de aleatorización, ni si eran o no por intención de tratar, hace que no dispongamos de evidencia científica de calidad para recomendarlo en la práctica clínica.

El manejo de la ND no siempre es sencillo, sobre todo teniendo en cuenta que muchas de las guías de práctica clínica en ocasiones presentan recomendaciones diferentes. En la [tabla 4](#) se resumen las diferentes indicaciones según las últimas publicaciones de las principales guías.

Conclusiones

La ND es una patología muy prevalente en los pacientes con DM y es una de las causas más frecuentes de lesiones y, por tanto, amputaciones en estos pacientes. Se debe realizar cribado en todos los sujetos con DM tipo 2 en el momento del diagnóstico y en DM tipo 1 a los 5 años del mismo.

El control glucémico estricto ha demostrado evitar el desarrollo de esta patología en pacientes con DM tipo 1 y retrasarla en DM tipo 2. El autocuidado del pie debe sustituir la pérdida del reflejo doloroso en estos pacientes.

En la actualidad se están investigando nuevos fármacos e intervenciones que ayuden a disminuir la prevalencia de ND en esta población, pero el control glucémico sigue siendo la única medida efectiva.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg.* 2016;63 2 Suppl.:3S-21S.
- Samper Bernal D, Moneris Tabasco MM, Homs Riera M, Soler Pedrola M. Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. *Rev Soc Esp Dolor.* 2010;17:286-96.
- Vicente Fatela L, Acedo Gutiérrez MS, Martínez Salio A, Sanz Ayan MP, Rodríguez Sánchez S, Vidal Fernández J. Manejo del paciente con neuropatía diabética periférica. *Rev Clin Esp.* 2007;204 Supl. 4:14-22.
- Ibarrar R, Rochal J, Hernández R, Nieves IE, Leyva R. Prevalencia de neuropatía diabética periférica en diabéticos tipo 2 en el primer nivel de atención. *Rev Med Chile.* 2012;140:1126-31.
- Ovayolu N, Akarsu E, Madenci E, Torun S, Ucan O, Yilmaz M. Clinical characteristics of patients with diabetic polyneuropathy: The role of clinical and electromyographic evaluation and the effect of the various types on the quality of life. *Int J Clin Pract.* 2008;62:1019-25.

6. Martínez Salio A, Gómez de la Cámara A, Ribera Canudas MV, Montero Homs J, Blanco Tarrío E, Collado Cruz A. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. *Med Clin*. 2009;133:629–36.
7. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28:956–62.
8. Russell JW, Zilliox LA. Diabetic neuropathies. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2014;20:1226–40.
9. Gómez Hoyos E, Esther Levy A, Díaz Pérez A, Cuesta Hernández M, Montañez Zorrilla C, Calle Pascual AL. Pie diabético. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2012;13:119–29.
10. Deli G, Bosnyak E, Pusch G, Komoly S, Feher G. Diabetic neuropathies: Diagnosis and management. *Neuroendocrinology*. 2013;98:267–80.
11. Kaku M, Vinik A, Simpson DM. Pathways in the diagnosis and management of diabetic polyneuropathy. *Curr Diab Resp*. 2015;15:609.
12. Leininger GM, Vincent AM, Feldman EL. The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2004;9:26–53.
13. Vinik A. The approach to the management of the patient with neuropathic pain. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4802–11.
14. Argoff CE, Cole BE, Fishbain DA, Irving GA. Diabetic peripheral neuropathic pain: Clinical and quality-of-life issues. *Mayo Clin Proc*. 2006;81 Suppl. 4:S3–11.
15. Huskisson EC, Jones J, Scott PJ. Application of visual-analogue scales to the measurement of functional capacity. *Rheumatol Rehabil*. 1976;15:185–7.
16. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114:29–36.
17. Calle Pascual AL, Runkle Vega I, Díaz Pérez JA, Durán Hervada A, Romero Pérez L. Técnicas de exploración de la sensibilidad en la patología del pie. *Av Diabetol*. 2006;22:42–9.
18. Meijer JW, Smit AJ, Lefrandt JD, van der Hoeven JH, Hoogenberg K, Links TP. Back to basics in diagnosing diabetic polyneuropathy with the tuning fork! *Diabetes Care*. 2005;28:2201–5.
19. Jayaprakash P, Bhansali A, Bhansali S, Dutta P, Anantharaman R, Shanmugasundar G, et al. Validation of bedside methods in evaluation of diabetic peripheral neuropathy. *Indian J Med Res*. 2011;133:645–9.
20. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293:217–28.
21. De Sonnaville JJ, Colly LP, Wijkel D, Heine RJ. The prevalence and determinants of foot ulceration in type II diabetic patients in a primary health care setting. *Diabetes Res Clin Pract*. 1997;35:149–56.
22. Meijer JW, van Sonderen E, Blaauwwekel EE, Smit AJ, Groot-hoff JW, Eisma WH, et al. Diabetic neuropathy examination: A hierarchical scoring system to diagnose distal polyneuropathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:750–3.
23. American Diabetes Association. 9. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl. 1:S72–80.
24. Sánchez Jiménez J, Tejedor Varillas A, Carrascal Garrido R. La atención al paciente con dolor crónico no oncológico (DCNO) en Atención Primaria (AP). Documento de consenso. 1.ª ed. España; 2016.
25. Bril V, England J, Franklin GM, 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. *Neurology*. 2011;76:1758–65.
26. 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.
27. Vademecum España [Internet]. Versatis — ficha técnica [consultado 30 Abr 2016]. Disponible en: http://www.vademecum.es/medicamento-versatis.ficha_35214
28. Bhaskar A, Nadstawek J, Viel EJ, Buonocore M, Millán LMJ, Jaeger H. Capsaicina al 8% para controlar el dolor neuropático periférico: una estrategia basada en casos clínicos. *Rev Soc Esp Dolor*. 2013;20:25–33.
29. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD003726.
30. Liatis S, Marinou K, Tentolouris N, Pagoni S, Katsilambros N. Usefulness of a new indicator test for the diagnosis of peripheral and autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2007;24:1375–80.
31. Smith AG, Singleton JR. Obesity and hiperlipemia are risk factors for early diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2013;27:436–42.
32. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352:341–50.
33. Abaira C, Duckwoth WC, Moritz T, VADT Group. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: An interim report. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:150–6.
34. DCCT Reserach Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–86.
35. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD007543.
36. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Schaper NC, International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot: Based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007). Prepared by the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24 Suppl. 1:S181–7.
37. Alam U, Arul-Devah V, Javed S. Vitamin D and diabetic complications: True or false prophet? *Diabetes Ther*. 2016;7:11–26.
38. Soderstrom LH, Johnsonn SP, Diaz VA, Mainous AG. Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: Results from 200–2004 NHANES. *Diabet Med*. 2012;29:50–5.
39. Yu S, Chen Y, Hou X, Xu D, Che K, Li C, et al. Serum uric acid levels and diabetic neuropathy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Mol Neurobiol*. 2016;53:1045–51.
40. Lv Q, Meng XF, He FF, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: A systematic review and metaanalysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8:e65864.
41. Vinik A. Diabetic sensory and motor neuropathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1455–64.
42. Jayabalan B, Low LL. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J*. 2016;57:55–9.
43. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJG. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern J Endocrinol*. 2012;2012:1–8.
44. 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. *Diab Research Clin Pract*. 2013;101:99–105.
45. Çakici N, Falkkel TM, van Neck JW, Verhagen AP, Coert JH. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy.

- Diabet Med. 2016, <http://dx.doi.org/10.1111/dme.13083> [Epub ahead of print].
46. Jiang D, Li M, Wang Y, Wang Y. Effects of prostaglandin E1 plus methylcobalamin alone and in combination with lipoic acid on nerve conduction velocity in patients with diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis. *Neurosci Lett.* 2015;594:23–9.
 47. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2014. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl. 1:14–80.
 48. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Neuropathic pain: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2013. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical guidelines) [consultado 2 May 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK266257/>
 49. International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes. Clinical Guidelines Task Force of IDF; 2012. Disponible en: <http://www.idf.org/>
 50. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, Grunberger G, Bloomgarden ZT, Bray GA, et al. 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.
 51. Hartemann A, Attal N, Bouhassira D, Dumont I, Gin H, Jeanne S, et al., Working Group on the Diabetic Foot from the French-speaking Society of Diabetology. Painful diabetic neuropathy: Diagnosis and management. *Diabetes Metab.* 2011;37: 377–88.