

Neuropatía periférica y vitaminas del complejo B: revisión y algoritmo terapéutico

Peripheral neuropathy and B complex vitamins: a review and treatment algorithm

FABIOLA PRADO

Dirección de Educación en Diabetes, Instituto Diabetcentro, Guatemala, República de Guatemala

RESUMEN

La neuropatía periférica (NP) es el conjunto de signos y síntomas de disfunción del sistema nervioso periférico. Por su alta prevalencia y su asociación con complicaciones como dolor crónico incapacitante, pie diabético o amputaciones no traumáticas de extremidad inferior, su prevención, diagnóstico temprano y tratamiento oportuno son temas prioritarios de estudio e investigación. Se realizó una revisión sobre las características clínicas, el diagnóstico diferencial y la epidemiología de la NP. Entre los factores de riesgo de la NP se detallan la función y los hallazgos clínicos causados por deficiencias de vitaminas neurotrópicas del complejo B (B1 o tiamina, B6 o piridoxina y B12 o cobalamina). Se especifican otros factores de riesgo que son comunes en personas con diabetes o alteraciones del metabolismo de la glucosa y que pueden contribuir al desarrollo de NP. Se remarcen las diferencias de diagnóstico y tratamiento de la NP, con y sin dolor. Basados en este análisis de la evidencia científica, se propone un algoritmo de tratamiento de NP, que puede ser de utilidad para la práctica clínica de atención primaria.

Palabras clave: Neuropatía periférica. Diabetes mellitus. Dolor neuropático. Vitaminas del complejo B. Tratamiento.

ABSTRACT

Peripheral neuropathy (PN) is a set of clinical signs and symptoms of peripheral nervous system damage. Due to its high prevalence, and association with complications, such as chronic and disabling pain, diabetic foot or non-traumatic lower extremity amputations, its prevention, early diagnosis, and timely treatment are important themes for study and research. We reviewed the main clinical characteristics, differential diagnosis, and epidemiology of PN. Among the PN risk factors, we summarize the function and clinical manifestations of deficiencies of the neurotropic vitamin B complex, B1 or thiamin, B6 or pyridoxine, and B12 or cobalamin. We specify other risk factors, which are common in people with diabetes or alterations in glucose metabolism and may be involved in the development of PN. We review the differences in the diagnosis and treatment of painful and painless PN. Based on the analysis of this scientific evidence, we propose a treatment algorithm for PN, that may be useful in primary care practice.

Keywords: Peripheral neuropathies. Diabetes mellitus. Neuropathic pain. B complex vitamins. Therapy.

*Correspondencia:

Fabiola Prado

E-mail: fapraden@gmail.com

Fecha de recepción: 17-03-2023

Fecha de aceptación: 24-05-2023

DOI: 10.24875/RME.23000012

Disponible en internet: 30-08-2023

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2023;10:128-143

2462-4144 / © 2023 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

NEUROPATÍA PERIFÉRICA: DEFINICIÓN Y FACTORES DE RIESGO

La neuropatía periférica (NP) se define como la presencia de signos clínicos y/o síntomas de disfunción del sistema nervioso periférico¹. Está entre los trastornos neurológicos más frecuentes, con una incidencia de 77/100,000 habitantes por año y una prevalencia del 1 a 12% en todos los grupos etarios. La prevalencia puede llegar hasta un 30% en adultos mayores², en quienes puede estar relacionada con deficiencias nutricionales o malabsorción, que son más comunes a mayor edad³.

La figura 1 esquematiza los factores de riesgo de NP. Los principales grupos de riesgo de desarrollar NP son los adultos mayores y las personas con alteraciones en el metabolismo de la glucosa, como prediabetes y diabetes^{1,2,4}. Las deficiencias de vitaminas del complejo B son factores de riesgo de NP^{5,6}.

A pesar de que la diabetes tipo 1 es un factor de riesgo más significativo para el desarrollo de NP que la diabetes tipo 2, la NP se diagnostica con más frecuencia en diabetes tipo 2, porque la prevalencia de la tipo 2 es mayor. El 80% de los casos de NP diabética tienen pérdida de la sensibilidad protectora y ausencia de dolor⁷, mientras que del 10 al 30% de las personas con NP diabética tienen dolor^{1,8,9}.

Factores de riesgo de NP diabética no dolorosa son la hipertensión arterial, obesidad abdominal, niveles más bajos de HDL (lipoproteínas de alta densidad), hipertrigliceridemia y tabaquismo¹⁰, una duración de la diabetes de más de 10 años, la presencia de albuminuria, retinopatía diabética¹¹, enfermedad renal crónica¹², sarcopenia¹³ y los factores genéticos⁸.

La NP en personas con intolerancia a la glucosa (prediabetes) se considera una manifestación temprana de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de diabetes y por lo general es dolorosa^{12,14}. Otros factores de riesgo de NP dolorosa incluyen edad más joven, sexo femenino, mal control de glucemia, alcoholismo, tabaquismo, un alto índice de masa corporal, presencia de depresión o ansiedad y mayor deterioro de la calidad de vida^{15,16}.

HISTORIA NATURAL Y FISIOPATOLOGÍA DE LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Para fines de diagnóstico y tratamiento, la NP se puede dividir en indolora (Fig. 2) y dolorosa (Fig. 3), porque los dos cuadros tienen distintas características clínicas y evolución^{4,7,14}.

La figura 4 menciona las teorías más conocidas sobre los mecanismos fisiopatológicos de la NP. El conocimiento científico sobre la NP y sus mecanismos es incompleto⁹.

DEFICIENCIAS DE VITAMINAS DEL COMPLEJO B Y DAÑO NEUROLÓGICO RESULTANTE

Las vitaminas B1 (tiamina), B6 (piridoxina) y B12 (cobalamina), agrupadas, se conocen como complejo B. Tienen funciones neuroespecíficas en el sistema nervioso central y periférico, por lo que se conocen también como neurotrópicas. Las deficiencias aisladas de complejo B causan daño neurológico^{3,6,17}.

Los síntomas tempranos de deficiencia severa de B12 incluyen fatiga, hormigueo de los dedos de manos o pies y déficits de cognición. La deficiencia subclínica de B12 causa hiperhomocisteinemia, que se considera factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, demencia y mala salud ósea^{5,18}.

Del 75 al 90% de los individuos que tienen deficiencia clínica de B12 tienen síntomas neurológicos. Los hallazgos neurológicos pueden ser la única manifestación clínica en un 25% de estos casos y ocurren en una etapa posterior al desarrollo de la anemia megaloblástica, que es la principal manifestación hematológica de deficiencia de B12¹⁹. Es de notar que los pacientes que presentan menos anemia tienen complicaciones neurológicas más severas y viceversa³.

Las complicaciones neurológicas de la deficiencia de vitaminas B1 y B12 son reversibles en etapas tempranas y pueden ser irreversibles o mortales en etapas tardías³. Un ejemplo son los casos de beriberi o

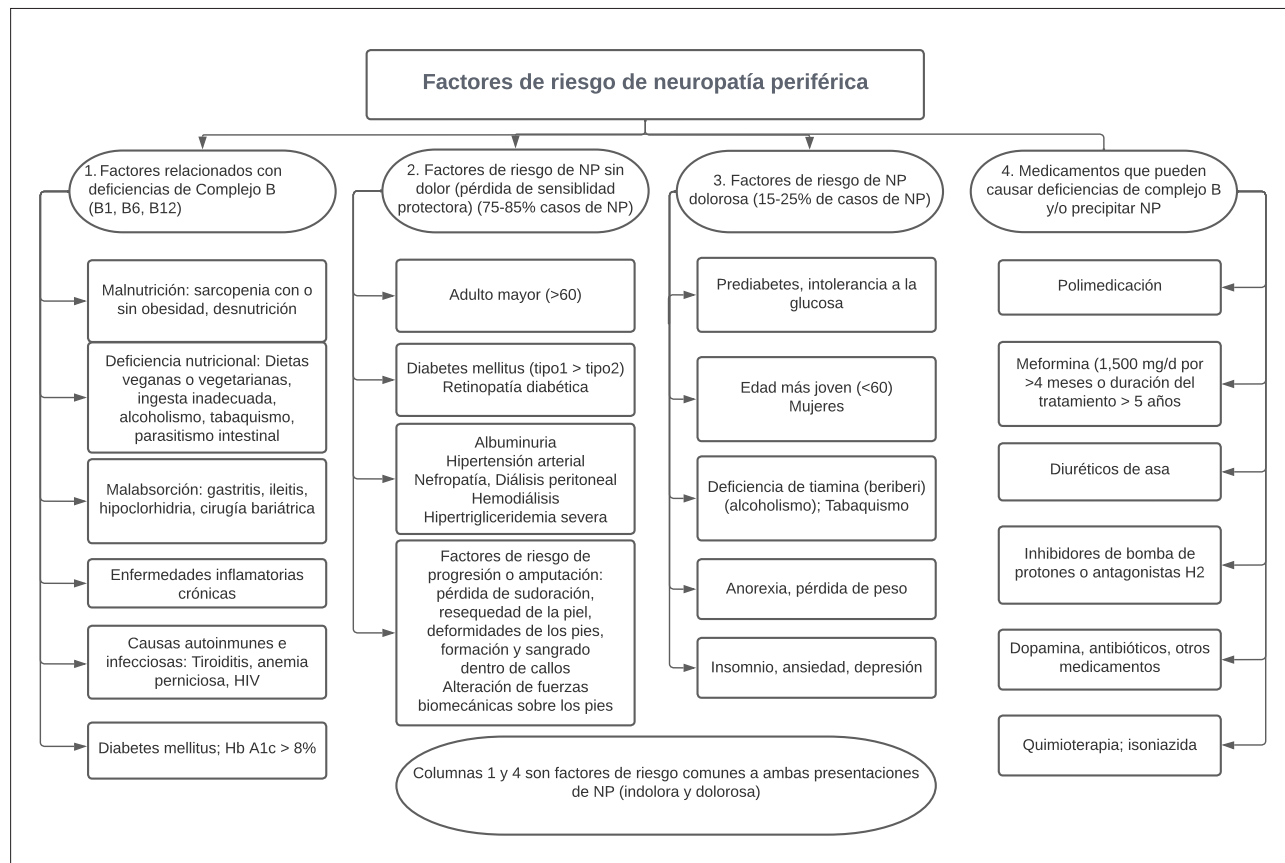


Figura 1. Factores de riesgo de neuropatía periférica. Incluye factores de riesgo relacionados con deficiencias de complejo B y cuadros de neuropatía periférica (NP) dolorosa y no dolorosa (adaptada de Hicks et al., 2019¹; Lehman et al., 2020²; U.S. Institute of Medicine, 1998³; Castelli et al., 2020⁴; Ammouri et al., 2019⁵; Calderón-Ospina, 2020⁶; Armstrong et al., 2017⁷; Shillo et al., 2019⁸; Calcutt, 2020⁹; Carmichael et al., 2021¹⁰; Barr et al., 2006¹¹; Moreira do Nascimento et al., 2016¹²; Sbrignadello et al., 2022¹³; Veves et al., 2008¹⁴; Baskozos et al., 2022¹⁵; Kaur, 2015¹⁶; Baltrusch, 2021¹⁷; Academy of Nutrition and Dietetics, 2016¹⁸; Aslinia et al., 2006¹⁹; Jáuregui-Lobera, 2017²⁰; Witty, 2023²¹; Brown et al., 2022²²; Rizzo et al., 2016²³; Barohn et al., 2013²⁴; Dewi et al., 2016²⁵; Hakim et al., 2018²⁶; Amini et al., 2015²⁷; Chong et al., 2021²⁸).

de encefalopatía de Wernicke relacionadas con deficiencia de B1 causada por alcoholismo crónico^{16,20}.

El daño axonal causado por la deficiencia de vitamina B12 es de recuperación lenta. Por esta razón, si se sospecha que la deficiencia de B12 es un factor causal de NP, el tratamiento consiste en administrar dosis de carga de complejo B, hasta que los síntomas dejan de mejorar. El tratamiento parcial, solo con dosis de mantenimiento, permitiría que el paciente continúe con vida, aunque persista el daño neurológico²¹.

Por otro lado, la deficiencia de B6 puede causar convulsiones, cambios en el estado mental, anemia normocítica, rash pruriginoso, queilitis, glositis y depresión²².

DEFICIENCIAS DE COMPLEJO B: DIAGNÓSTICO Y DOCUMENTACIÓN

En condiciones ideales, el diagnóstico de deficiencias de complejo B se confirma con la medición de los niveles séricos de cada vitamina. Sin embargo en la atención primaria esto podría resultar imposible. Además, existen variaciones en los criterios de diagnóstico de cada indicador en distintos países y regiones²³, lo que dificulta aún más este paso de documentación.

Por otro lado, los síntomas neurológicos de deficiencia de B12 son inespecíficos. Por estas razones, a más de 60 años del descubrimiento de la B12, el

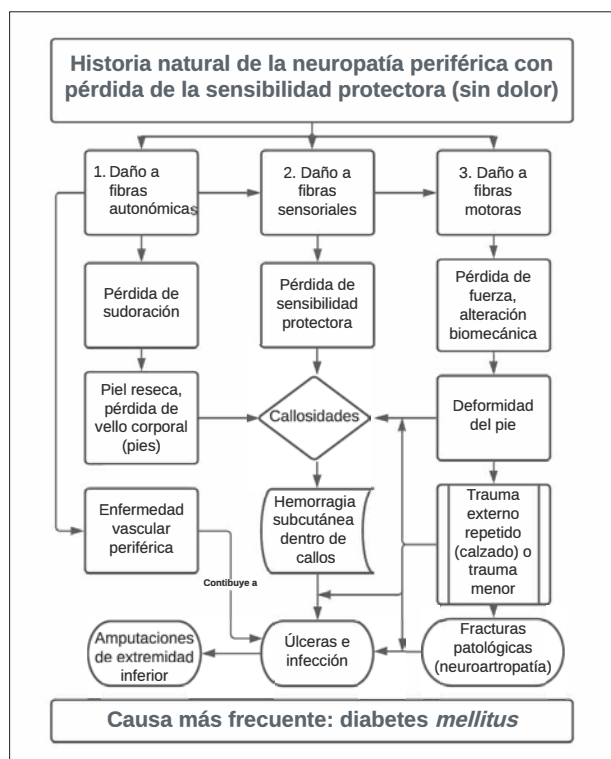


Figura 2. Historia natural de la neuropatía periférica con pérdida de sensibilidad protectora (adaptada de Armstrong et al., 2017⁷).

diagnóstico de las deficiencias de complejo B es clínico y por exclusión³.

Por supuesto, el hecho de que el diagnóstico clínico no se confirme por laboratorio impide documentar la participación de las deficiencias de complejo B en la patogénesis de la NP. Existen pocos estudios que documentan la deficiencia de B12 en NP diabética. La mayoría de las intervenciones terapéuticas con complejo B en NP diabética asumen que la deficiencia existe^{17,24-26}.

DEFICIENCIAS DE COMPLEJO B: FACTORES DE RIESGO

Factores comunes asociados a deficiencias de B1, B6 y B12 son el alcoholismo, los estados de malabsorción como enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca y la cirugía bariátrica²², la enfermedad renal crónica, la hemodiálisis y la diálisis peritoneal²⁷,

enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea, la disfunción hepática y las interacciones medicamentosas²⁸.

En adultos mayores puede haber reducción de la acidez gástrica, gastritis atrófica o sobrecrecimiento bacteriano, que pueden causar malabsorción de complejo B proveniente de los alimentos³. Otros problemas que se han asociado a deficiencias de complejo B incluyen la infección por VIH, desnutrición, problemas intestinales o de malabsorción, enfermedad renal crónica y la hemodiálisis, embarazo, preeclampsia y eclampsia^{27,29}.

DEFICIENCIAS DE VITAMINAS DEL COMPLEJO B: FACTORES NUTRICIONALES

El ser humano no puede sintetizar las vitaminas del complejo B, por lo que debe consumirlas en suficiente cantidad en la dieta^{29,30}. La B6 sí se encuentra en algunos alimentos de origen vegetal. Sin embargo, tiene mayor biodisponibilidad en los alimentos de origen animal. En cambio, la B12 solo se encuentra en productos de origen animal (carnes, huevos, lácteos)^{3,18}.

La suplementación sistemática de complejo B está indicada en las dietas veganas, porque estas excluyen los alimentos de origen animal. Si la ingesta de proteína de alto valor biológico es baja, o si la mayoría de la proteína en la dieta es de origen vegetal, la persona necesitará suplementación para cubrir los requerimientos mínimos diarios de B12¹⁸.

DEFICIENCIAS DE COMPLEJO B: MEDICAMENTOS RELACIONADOS

El uso de diuréticos de asa a largo plazo (furosemda)³¹ reduce la absorción de tiamina.

Medicamentos que pueden disminuir la absorción de B12 incluyen: colchicina, metformina, preparados de potasio de liberación extendida, antibióticos aminoglucósidos, anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína,

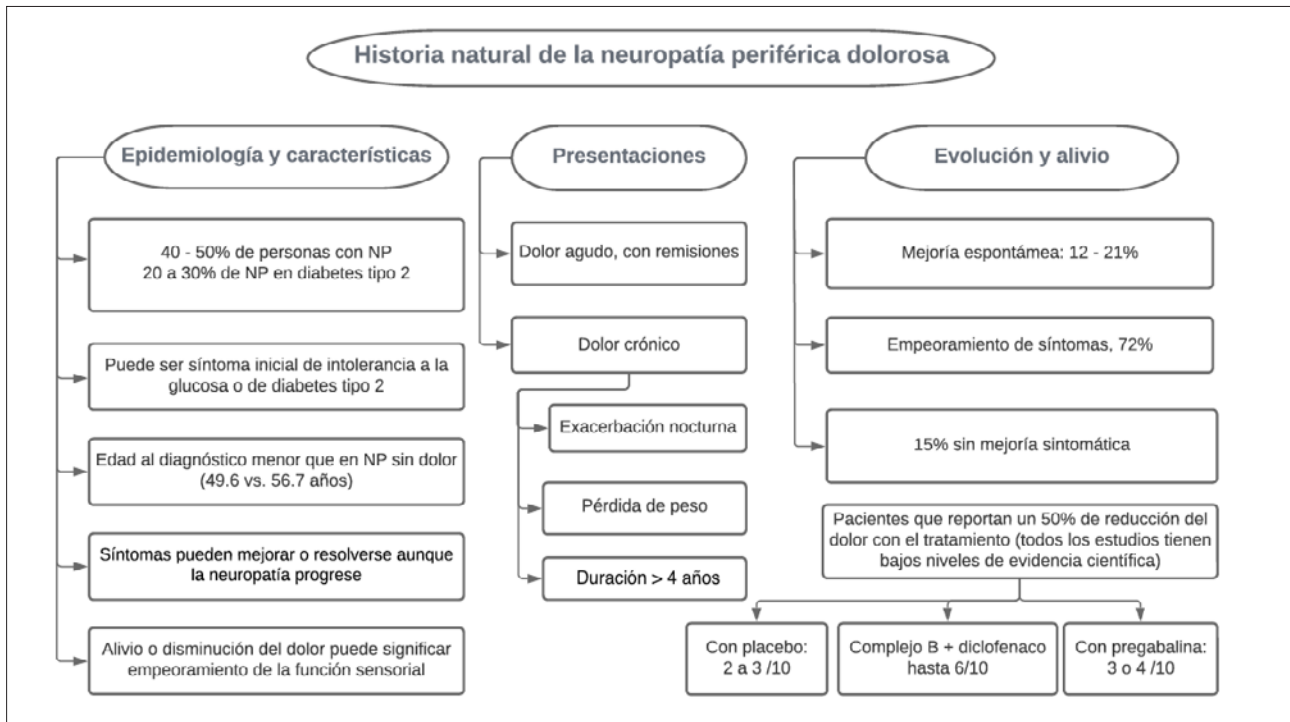


Figura 3. Historia natural de la neuropatía periférica (NP) dolorosa (adaptada de Hicks et al., 2019¹; Castelli et al., 2020⁴; Shillo et al., 2019⁸; Calcutt, 2020⁹; Moreira do Nascimento et al., 2016¹²; Veves et al., 2008¹⁴).

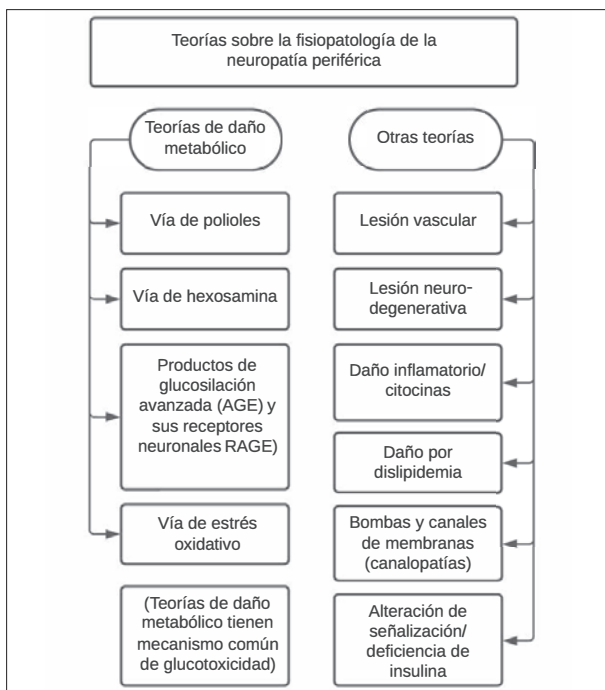


Figura 4. Teorías sobre la fisiopatología de la neuropatía periférica (adaptada de Calcutt, 2020⁹; Moreira do Nascimento et al., 2016¹²; Veves et al., 2008¹⁴). AGE: Advanced glycation end product; RAGE: Receptor of advanced glycation end product.

primidona), dopamina, inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores H2 y la vitamina C^{23,28}. En personas con enfermedades crónicas es frecuente observar cascadas de prescripción que pueden potenciar la malabsorción de B12. Por ejemplo, si la metformina causa molestias gastrointestinales, se indica un inhibidor de la bomba de protones. Y si este causa estreñimiento, se prescribe fibra dietética.

En conclusión, los factores de riesgo de deficiencias de complejo B son frecuentes en adultos con enfermedades crónicas y estas deficiencias pueden coexistir con otras causas de NP. Por tanto, este análisis es parte fundamental del diagnóstico diferencial de NP.

EXAMEN FÍSICO

La tabla 1 resume cómo progresa el daño a los distintos tipos de fibras nerviosas, los síntomas clínicos, las características del dolor y los hallazgos en el examen físico^{32,33}. El cuadro clínico más común de la NP, con

Tabla 1. Tipos de fibras nerviosas, síntomas relacionados y qué buscar en la evaluación clínica

Tipo de fibras	Síntomas negativos	Síntomas positivos	Qué buscar/Evaluación
Autonómicas (fibras cortas)	Hipotensión	Hipertensión	Taquicardia asintomática en reposo. Piel reseca
	Arritmia	Arritmia	
	Disminución de sudoración	Aumento de sudoración	
	Impotencia sexual		
	Retención urinaria		
Sensorial, fibras cortas	Disminución de sensación de dolor	Quemadura	Dolor
	Disminución de sensación térmica	Piquetazos	Sensación térmica (calor o frío)
	Pérdida de sensibilidad protectora	Disparos	Monofilamento 10 g
Sensorial, fibras largas	Disminuye sensación de vibración	Hormigueo, agujas, alfileres	Vibración (diapasón de 128 Hz)
	Disminuye de sensación de posición articular	Hiperestesia (respuesta exagerada al tacto)	Propiocepción-equilibrio y coordinación
	Hiporreflexia, arreflexia	Hiperalgiesia (respuesta exagerada a estímulo doloroso)	Tacto
	Ataxia*	Alodinia (dolor por estímulo no doloroso)	
	Hipotonía	Hiperpatía (dolor persistente después de estímulo doloroso)	
Fibras motoras (largas)	Debilidad	Fasciculaciones*	Evaluación de fuerza
	Fatiga	Calambres	Evaluación de reflejos
	Hiporreflexia, arreflexia	Mioquimia*	
	Hipotonía	Síndrome de piernas inquietas*	
	Deformidad (dedos en martillo, <i>pes cavus</i> *)	Rigidez	

*Definiciones. Ataxia: falta de coordinación de movimientos voluntarios. Fasciculaciones: contracción muscular involuntaria, no mueve la extremidad, visibles bajo la piel. Mioquimia: temblores musculares sin movimiento articular, debilidad ni atrofia. Síndrome de piernas inquietas: sensación incómoda que causa urgencia para mover las piernas. *Pes cavus*: elevación marcada del arco plantar.

Adaptada de Preston 2013³².

o sin dolor, es la polineuropatía (afecta varios nervios) distal (empieza por los pies) simétrica (afecta ambos pies) y de progresión lenta. La tabla 2 muestra los patrones clínicos más comunes de NP^{4,10,12,24}.

Neuropatía periférica indolora

La NP indolora se inicia con el daño a los nervios autonómicos, que causa disminución o ausencia de sudoración en los pies. Esto origina sequedad de la piel⁷.

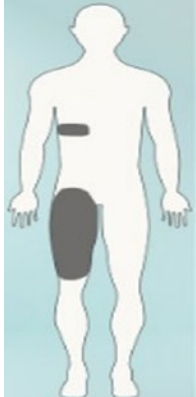
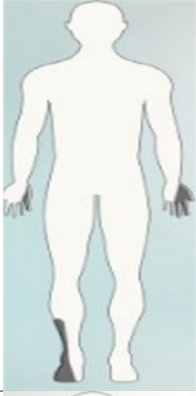
Luego se pierde la sensibilidad protectora. La ausencia de dolor favorece y perpetúa el daño. La afectación de los nervios motores causa pérdida de fuerza, debilidad

y atrofia muscular distal¹². Esto causa deformidades en los pies y alteración de las fuerzas biomecánicas de carga y roce sobre el pie. El calzado inadecuado o apretado, en un pie insensible, genera puntos de presión. Allí se inicia la formación de callos. La historia natural que precede a una amputación es una úlcera o lesión abierta infectada, que se forma dentro de un callo con sangrado en el tejido subcutáneo. Esta evolución es común a la NP causada por lepra y por diabetes⁷.

Evaluación del dolor

El dolor es una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular, real o potencial.

Tabla 2. Patrones clínicos de neuropatía periférica

Patrón	Sitio anatómico	Características principales	Observaciones	Esquema de distribución
A Polineuropatía distal y simétrica	Afecta ambos pies y luego ambas manos (simétrica). Distal: lejos del tronco	Crónico, inicio insidioso. Cuadro indoloro se asocia a pérdida de sensibilidad protectora y formación de callos	Patrón más común en NP con o sin dolor. Diagnóstico por exclusión, deben descartarse todas las demás causas posibles	
B Neuropatía de plexo radicular	Afectan un área del cuerpo cubierta por el mismo nervio sensorial	Inicio agudo, dolor discapacitante. Tiene componentes de microvasculitis y mecanismos inmunopáticos. Buen pronóstico para recuperación incluso sin tratamiento	Más frecuente en personas con diabetes que en el resto de la población, aunque hay que descartar otras causas. Ejemplos: neuropatía herpética	
C Neuropatías por compresión	Manos y pies (distribución de nervios mediano, radial y cubital). Pares craneales	Cuadro agudo, unilateral. Posibles causas: atrapamiento nervioso o tumores que causen compresión	Ejemplo: síndrome de túnel del carpo, parálisis de pares craneales	
D Neuropatía autonómica	Sistema cardiovascular o gastrointestinal, pies	El paciente puede no ser consciente de las alteraciones como taquicardia en reposo o hipotensión postural	Taquicardia en reposo. Estreñimiento o diarrea. Pérdida de sudoración y piel reseca en los pies	

Adaptada de Moreira do Nascimento et al., 2016¹².

Tabla 3. Nemotécnico para diagnóstico diferencial de polineuropatías: DANG THERAPIST

D	Diabetes
A	Alcohol
N	Nutricional (vitamina B12)
G	Guillain-Barré
T	Tóxicas (quimioterapia, antirretrovirales, otros medicamentos, metales pesados)
H	Hereditarias
E	Endocrinas (tiroides)
R	Recurrentes (10% de Guillain-Barré)
A	Amiloide
P	Porfiria (intermitente, involucro motor)
I	Infecciosa (VIH, mononucleosis, lepra, difteria)
S	Sistémica (uremia, disproteinemia)
T	Tumoral (paraneoplásicas)

Adaptada de Józefowicz, 2015³⁶.

Los síntomas negativos denotan pérdida o disminución de sensibilidad, mientras que los positivos denotan aumento de sensibilidad o presencia de dolor.

El dolor agudo tiene menos de tres meses de evolución. Es de inicio súbito y con frecuencia se identifica una lesión o causa aparente. Responde a analgésicos simples, opioides o sus combinaciones y a medidas generales, como reposo, hielo local, compresión y elevación del área afectada³⁴.

En cambio, el dolor crónico es de inicio gradual y dura más de tres meses. Se asocia a síntomas vegetativos (depresión, fatiga, anorexia). Suele requerir tratamiento más complejo³⁴. El dolor neuropático empeora de noche, aunque es constante durante el día.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

El diagnóstico de NP se hace por exclusión^{4,35}. El nemotécnico DANG THERAPIST (Tabla 3) agrupa las causas más comunes que forman parte del diagnóstico diferencial³⁶. Los estudios electrofisiológicos,

como la electromiografía, o la referencia a neurología por lo general se realizan solo si el cuadro es atípico, el diagnóstico no está claro o si los síntomas motores son más prominentes que los síntomas sensoriales³⁵.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA

El diagnóstico y el tratamiento de los hallazgos neurológicos causados por deficiencias de complejo B, al igual que los de la NP, es empírico. El siguiente algoritmo sistematiza la toma de decisiones terapéuticas (Fig. 5).

TRATAMIENTO DE DEFICIENCIAS DE COMPLEJO B

Si existen evidencias de deficiencias de complejo B que puedan causar o dificultar el control de la NP, está indicado el uso terapéutico y/o de suplementación de complejo B. La tabla 4 contiene los esquemas de dosis terapéuticas de carga, mantenimiento y suplementación de vitaminas B1, B6 y B12^{3,37}. La figura 6 contiene respuestas a decisiones terapéuticas cotidianas, como seleccionar la vía de administración o la dosis.

Por qué utilizar complejo B con concentraciones altas de B12

Se prefiere usar complejo B para corregir las deficiencias aisladas de B1, B6 y B12, porque la administración de una sola puede precipitar deficiencia de las otras.

En las presentaciones comerciales de complejo B, las dosis de B1 y B6 son fijas, porque su absorción intestinal es por transporte activo. En cambio, la absorción de B12 requiere masticar los alimentos, para que la vitamina se una a una proteína específica en la saliva. Luego debe liberarse de esta y unirse al factor intrínseco en el estómago, y por último absorberse en el

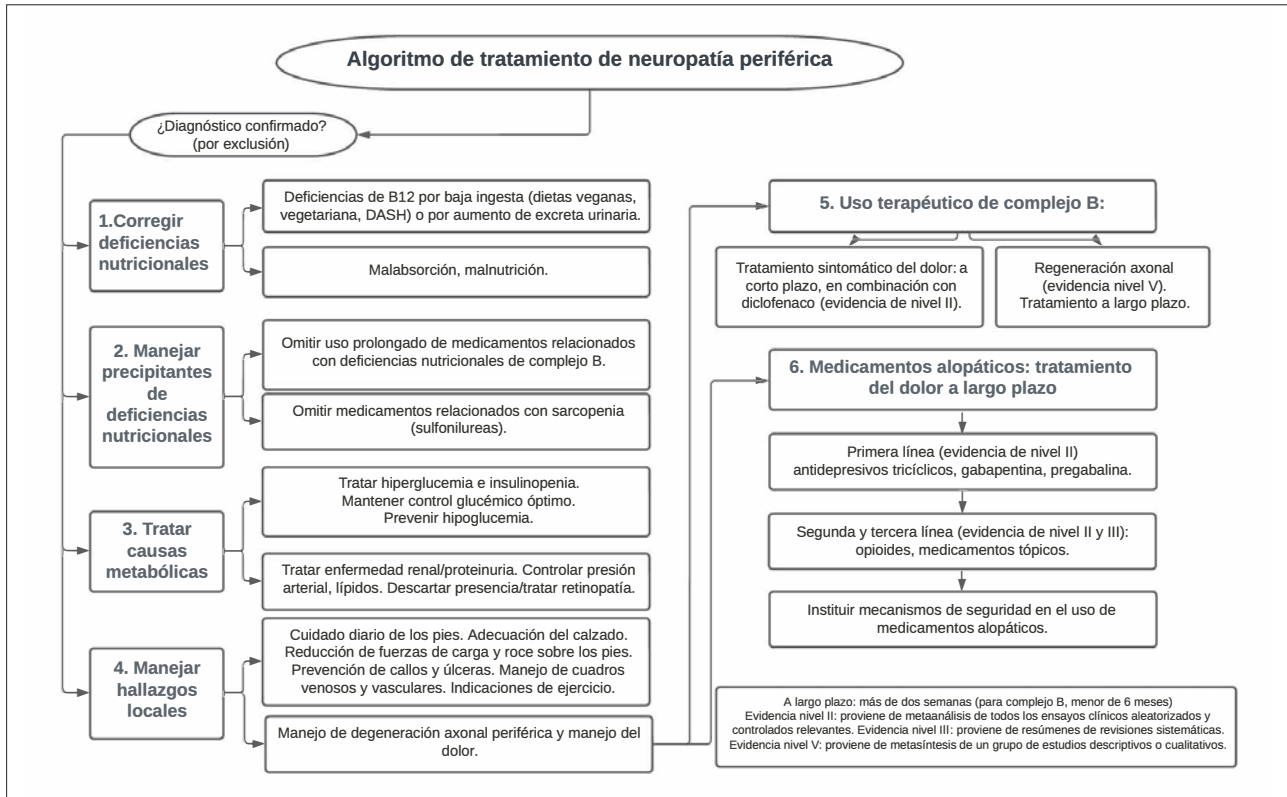


Figura 5. Algoritmo de tratamiento de neuropatía periférica. DASH: dieta baja en sal y alta en frutas, vegetales, granos integrales, lácteos bajos en grasas y proteínas magras.

intestino delgado. Este mecanismo se satura con facilidad. También hay un mecanismo de absorción por difusión pasiva de B12, que tiene una tasa de absorción menor que la vía del factor intrínseco³.

Estas diferencias en la absorción de las tres vitaminas implican que las dosis de B12 deban ser mayores que las de B1 y B6, para lograr concentraciones terapéuticas y llenar las reservas hepáticas^{3,23,37} (note que no hay reservas corporales de B1 y B6). Debido al mecanismo de absorción de B12 se puede fraccionar la dosis oral de carga de complejo B en dos o tres tomas al día, o usar dosis grandes, consumidas con menor frecuencia^{6,18}.

Vía de administración de complejo B

La vía de administración depende de la causa y en algunas regiones, de la disponibilidad local del producto. Si hay deficiencia de factor intrínseco, malabsorción o síntomas neurológicos, la vía indicada de

administración para dosis de carga y mantenimiento es la intramuscular.

Si la deficiencia se debe a aporte nutricional insuficiente, más que a alteraciones en la absorción, la dosis de carga podría ser oral o parenteral y la dosis de mantenimiento es oral. No hay evidencia de que la administración parenteral sea mejor que la oral^{13,23,37}.

Medición de niveles séricos de B12 en el seguimiento

Después de las dosis de carga parenteral no se necesita medir los niveles, excepto si no hay mejoría clínica. Es posible que los niveles séricos no guarden relación con lo que ocurre a nivel celular²¹.

En cambio, en pacientes con enfermedad renal crónica o en diálisis, los niveles se monitorean para asegurar que se cubren los requerimientos y la dosis de carga sea suficiente³.

Tabla 4. Esquema terapéutico para uso de complejo B

Dosis de carga				
Oral*		Parenteral		Observaciones
Tiamina 100 mg	5 tabletas al día por 1 mes	Tiamina 100 mg	1 dosis semanal, por dos semanas, en el primer mes	La decisión entre dosis parenteral con 10,000 o 25,000 µg de B12 depende de la disponibilidad local. Se prefiere la presentación de 25,000 µg. Si hay hallazgos neurológicos, continuar con dosis de carga hasta que ocurra mejoría sintomática
Piridoxina 50 mg		Piridoxina 100 mg		
Cobalamina 1,000 µg		Cobalamina 10,000 µg		
Tiamina 100 mg	1 tableta al día por 1 mes	Tiamina 100 mg	1 dosis única en el primer mes	
Piridoxina 100 mg		Piridoxina 100 mg		
Cobalamina 5,000 µg		Cobalamina 25,000 µg		
Dosis de suplementación y mantenimiento				
Oral	Esquema de Tx	Parenteral	Esquema de Tx	Observaciones
Tiamina 100 mg	Iniciar inmediatamente después de terminar la dosis de carga oral.	Tiamina 100 mg	1 dosis mensual	Las dosis parenterales de mantenimiento se inician un mes después de terminada la administración de la dosis de carga
Piridoxina 50 mg		Piridoxina 100 mg		
Cobalamina 1,000 µg [†]		Cobalamina 10,000 µg		
Tiamina 100 mg	Administrar 1 tableta QD en ayunas	Tiamina 100 mg	1 dosis cada 3 meses	Continuar mantenimiento o suplementación si no es posible tratar los factores precipitantes de la deficiencia
Piridoxina 100 mg		Piridoxina 100 mg		
Cobalamina 5,000 µg		Cobalamina 25,000 µg		
Tiamina 100 mg	Iniciar después de terminar la dosis de carga parenteral y administrar 1 tableta TID			
Piridoxina 200 mg				
Cobalamina 200 µg				
Continuar la suplementación oral por 6-12 meses. Si la mejoría neurológica no es completa después de este tiempo, está indicado reevaluar el diagnóstico y tratamiento. Si se presentan síntomas sugestivos de toxicidad de B6, suspender el tratamiento hasta que los síntomas reviertan.				
Las dosis fueron establecidas por el fabricante con los datos obtenidos de la evidencia científica disponible para cada vitamina.				

Continuar la suplementación oral por 6-12 meses. Si la mejoría neurológica no es completa después de este tiempo, está indicado reevaluar el diagnóstico y tratamiento. Si se presentan síntomas sugestivos de toxicidad de B6, suspender el tratamiento hasta que los síntomas reviertan.

Las dosis fueron establecidas por el fabricante con los datos obtenidos de la evidencia científica disponible para cada vitamina.

*La administración oral es igual de eficaz que la parenteral, duele menos y tiene menos efectos secundarios potenciales.

[†]Dosis de suplementación

Adaptada de U.S. Institute of Medicine, 1998³; Aslinia et al., 2006¹⁹; Witt, 2023²¹; Rizzo et al., 2016²³; Hakim et al., 2018²⁶; MIMS, 2023³¹; Calderon-Ospina et al., 2020³⁷.

Los niveles séricos de B12 pueden estar elevados en pacientes con insuficiencia cardíaca sin importar si reciben suplementación. En el síndrome cardiohepático hay disfunción hepática leve y liberación de B12 de las células hepáticas lastimadas, lo que produce signos clínicos de deficiencia de B12³.

Toxicidad y efectos secundarios

Las dosis altas de B6 por periodos largos (más de 100 mg/día por seis meses a más de un año) pueden

causar neuropatías sensoriales y trastornos del movimiento, fotosensibilidad, síntomas gastrointestinales y erupciones cutáneas dolorosas, que resuelven en su mayoría al eliminar la suplementación. La polineuropatía por toxicidad de B6 causa disminución de las sensaciones de tacto, temperatura y vibración y déficits de coordinación. La severidad de los síntomas es dependiente de la dosis^{3,37}.

Aumentar la dosis de B6 de los alimentos no causa riesgo de toxicidad, salvo en dosis altas y periodos largos (seis meses o más)³. No hay toxicidad conocida de B1 ni de B12²¹.

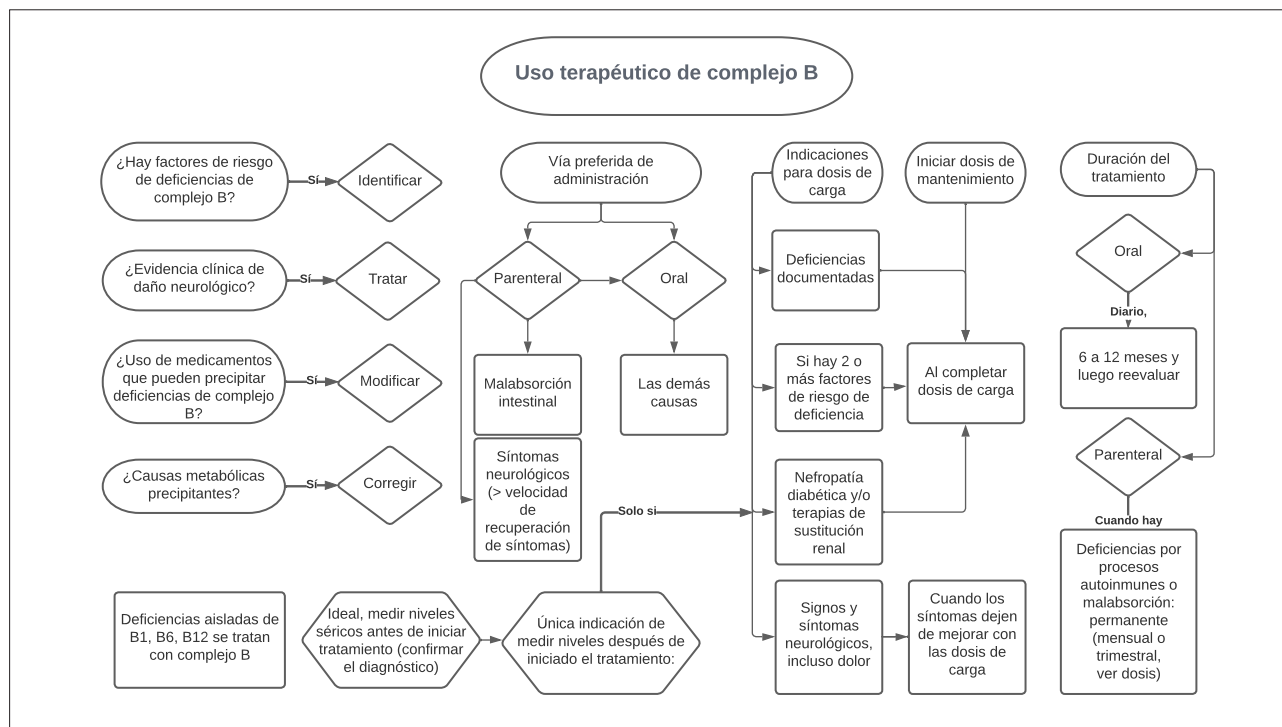


Figura 6. Indicaciones para el uso terapéutico de complejo B.

Las dosis de carga de complejo B pueden causar reacciones como manchas en la piel durante o pronto después de administrada. Durante la administración intensiva temprana de B12 puede ocurrir hipopotasemia²¹.

Dosis de carga y dosis de mantenimiento de complejo B

La dosis de carga recomendada de complejo B para llenar las reservas hepáticas de B12 para tratar deficiencias nutricionales es de 20,000 µg, con dosis fijas de 100 mg de B1 y B6.

Debido a que el daño neurológico es de recuperación lenta, se recomienda permanecer en dosis de carga de complejo B con inyecciones en días alternos hasta que los síntomas dejen de mejorar²¹.

Después, la dosis de mantenimiento parenteral es de 25,000 µg de B12 (siempre con dosis fijas de B1 y B6), cada tres meses, o 10,000 µg de B12 cada mes. La dosis de mantenimiento debe continuarse mientras continúen los factores de riesgo de deficiencia,

o hasta que la ingesta de complejo B sea suficiente para llenar los requerimientos, si las causas son tratables. Si la malabsorción es por factores autoinmunes o hereditarios, la dosificación de mantenimiento debe ser permanente^{3,6,17-19,21,27}.

La dosis terapéutica oral con 100 mg de B1, 200 mg de B6 y 200 µg de B12 se recomienda por periodos de mantenimiento hasta de cinco meses y se alterna con un mes de descanso. Cuando se considera la suplementación, por ejemplo, en el uso prolongado de metformina, la dosis es de 50 µg de B12, con las mismas dosis fijas de B1 y B6 y el mismo tiempo de dosificación^{19,28}.

MEDIDAS GENERALES DE TRATAMIENTO DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Excepto por el tratamiento de las deficiencias nutricionales de complejo B que pudieran estar relacionadas con NP, no hay tratamiento específico.

Control glucémico

El buen control glucémico puede disminuir el riesgo de NP en un 60% de pacientes con diabetes tipo 1, aunque se desconoce si pudiera reducir el dolor neuropático que ya está instalado^{1,35,38}. La hiperglucemia, la hipoglucemia y el inicio de tratamiento con insulina pueden causar dolor neuropático^{9,39}. Se recomienda mantener la meta de tiempo en rango lo más constante que sea posible⁴⁰.

Ejercicio físico

En modelos animales de dolor neuropático (aunque no en humanos con NP dolorosa), el ejercicio físico puede mejorar el dolor⁴¹. Si predomina la pérdida de sensibilidad protectora, claudicación intermitente o enfermedad vascular periférica severas, la recomendación deberá individualizarse^{41,42}.

Cuidado de los pies y adecuación del calzado

Toda persona con NP, en especial sin dolor, debe recibir educación para el cuidado de los pies. Las medidas generales incluyen la higiene, uso de calzado adecuado, reducir las fuerzas biomecánicas o de roce y carga sobre el pie, realizar examen regular de los pies y brindar atención inmediata a las lesiones leves. Estas medidas reducen la incidencia de ulceraciones por pie diabético en un 50% y el riesgo de amputaciones mayores en extremidades sin isquemia³⁹.

MANEJO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

El dolor neuropático crónico es difícil de manejar, porque con frecuencia se asocia a síntomas como ansiedad, depresión, insomnio o alteraciones en el patrón de sueño, o cambios en el peso corporal, entre otros³⁹. En etapas agudas o iniciales de NP dolorosa, el tratamiento de entrada incluye la administración terapéutica de complejo B.

COMPLEJO B EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Las vitaminas del complejo B pueden disminuir de forma efectiva el dolor neuropático, su gravedad y duración⁴³. B1, B6 y B12 actúan de forma sinérgica para mejorar el dolor neuropático y otros síntomas neurológicos^{6,16,17,25,26}. El uso de complejo B es una práctica aceptada para el tratamiento del dolor neuropático, con una relación satisfactoria entre riesgo y beneficio terapéutico⁴⁴.

En el tratamiento del dolor de espalda baja, el complejo B tiene un efecto analgésico como monoterapia, que es mayor y sinérgico si se usa en combinación con diclofenaco⁴⁵.

MEDICAMENTOS PARA DOLOR NEUROPÁTICO

La tabla 5 analiza los medicamentos utilizados para tratar el dolor neuropático^{39,46}, de los cuales la pregabalina es el más utilizado⁴⁷. El uso de opioides para manejo del dolor crónico causa riesgo de muerte por paro respiratorio, en especial en combinación con otros medicamentos⁴⁸. La tabla 6 resume los tratamientos que no tienen evidencia científica o son ineficaces¹⁴.

OTRAS INTERVENCIONES PARA TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Las medidas no farmacológicas, como la terapia física, el cuidado quiropráctico o la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea, entre otras, no tienen respaldo científico sobre su eficacia³⁴. Se conoce poco sobre la eficacia y la seguridad de los productos herbolarios. A pesar de su popularidad, estas sustancias tienen efectos secundarios, contraindicaciones e interacciones con otros medicamentos, hierbas y suplementos nutricionales^{49,50}.

Tabla 5. Medicamentos para el dolor neuropático: primera, segunda y tercera línea

Orden sugerido de empleo	Clase	Nombre genérico	Mecanismo de acción	Efectos adversos	Evidencia científica	Observaciones
Primera línea, monoterapia	Aminas secundarias*	Desipramina	Bloquean la recaptación de noradrenalina y serotonina en las neuronas presinápticas	Boca seca, hipotensión ortostática	Nivel II	Baja biodisponibilidad. Ajuste de dosis 6 a 8 semanas (mejor toleradas que las terciarias)
		Nortriptilina				
	Aminas terciarias*	Imipramina	Inhibe captación de serotonina y noradrenalina	Boca seca, estreñimiento, retención urinaria	Nivel II	
		Amitriptilina				
	Inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina	Duloxetina	Inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina		Nivel II	No aprobada por FDA para tratar neuropatía diabética. 2-4 semanas para lograr efectividad. Bajar la dosis por etapas al discontinuar el tratamiento
		Venlafaxina	Inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina			
	Ligandos de los canales $\alpha 2 \delta$	Gabapentina	Disminuyen liberación de neurotransmisores (glutamato, noradrenalina y en alguna extensión sustancia P)	Mareos, somnolencia, confusión, ataxia, depresión respiratoria	Nivel II	Mejora calidad de vida, estado de ánimo y sueño. Necesita aumento gradual de la dosis y fraccionarla a lo largo del día. Reducir la dosis en enfermedad renal. Bien tolerada en adulto mayor
		Pregabalina				Mayor velocidad de alivio de dolor crónico. Inicio de dosis escalonado. Más potente y eficaz que gabapentina
Segunda línea (en combinación)	Opioide semisintético	Tramadol	Agonista de receptor μ , inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina	Estreñimiento, náuseas, mareo, somnolencia, hipotensión ortostática	Nivel II	Reducir la dosis en adulto mayor y si hay daño hepático o renal. Alto potencial de abuso
	Analgésicos opioides	Ver nombres	Modulación inhibitoria del sistema nervioso central		Nivel II	Alto potencial de abuso y dependencia. Riesgo de muerte por depresión respiratoria

(Continúa)

Tabla 5. Medicamentos para el dolor neuropático: primera, segunda y tercera línea (continuación)

Orden sugerido de empleo	Clase	Nombre genérico	Mecanismo de acción	Efectos adversos	Evidencia científica	Observaciones
Tercera línea-tópicos, en combinación Toxina botulínica tipo A Espray de gliceril trinitrato/ isosorbida dinitrato Lidocaína en parches		Capsaicina, parches 8%	Depleta sustancia P en los receptores vaniloides nerviosos	Sensación transitoria de quemadura, estornudos y tos	Nivel II	
		Inhibición de liberación de neurotransmisores y mediadores inflamatorios en los nervios sensoriales		Nivel III	Inyección intradérmica, dorso del pie	
		N/D	Sensación quemante	Nivel III	Analgesia a corto plazo	
		Bloquea canales de sodio en neuronas sensoriales periféricas (Ochoa)		N/D	Toxicidad solo a dosis altas (absorción sistémica)	

*Antidepresivos tricíclicos.
FDA: Food and Drug Administration.
Adaptada de Khmour, 2019³⁹.

Tabla 6. Medicamentos sin suficiente evidencia o inefectivos para tratamiento de neuropatía periférica

Evidencia científica insuficiente	Observaciones	Medicamentos inefectivos
Lamotrigina		Lamotrigina
Valproato de sodio		L-carnitina
Oxcarbazepina		Mexiletina
Levetiracetam		Parches de clonidina
Perampanel		Capsaicina, loción o gel
Oxicodona/naloxona		Crema de ketamina y amitriptilina
Tetrahidrocannabinol nivel III		Hierba de San Juan (tópica)
Tanezumab (anticuerpo monoclonal)	Reduce dolor. Efectos secundarios leves, sin mejoría de función sensorial	Extracto de aceite de nuez moscada
Dextrometorfano quinidina	Nivel III	Otros: acupuntura
Carbamazepina	Aplicación tópica	
Ácido alfa-lipoico	Observación clínica, 40 días. Interacciones medicamentosas y con hierbas	
<i>Citrillus colocynthis</i>	Nombre popular coloquintida o tuera	

Adaptada de Khmour, 2019³⁹.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

La NP es la afección de los nervios periféricos. Los principales grupos de riesgo de NP son los adultos mayores y las personas con alteraciones del metabolismo de la glucosa (diabetes y prediabetes). La deficiencia del complejo B es un factor de riesgo de NP relevante, porque el daño neurológico resultante es reversible con el tratamiento oportuno.

El diagnóstico de la NP se hace por exclusión y de manera empírica. Las NP indoloras son causa principal de pie diabético y amputaciones de extremidad inferior, mientras que el dolor genera ansiedad, depresión y deterioro de la calidad de vida. Ambos tipos de NP tienen serio impacto socioeconómico mundial³⁵.

Aparte del tratamiento de los síntomas neurológicos causados por deficiencias de complejo B, no existen tratamientos específicos para la NP. Los tratamientos para el dolor neuropático no previenen, revierten ni retrasan la progresión de la NP, ni han demostrado alta eficacia o superioridad sobre otras intervenciones.

Se propone un algoritmo terapéutico para guiar al médico en la toma de decisiones sobre el tratamiento de síntomas neurológicos que pudieran ser causados por deficiencias de complejo B, las medidas generales de tratamiento y para el manejo del dolor neuropático, que incluyen el uso de complejo B, medicamentos y terapias alternativas.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Luis Alberto García Valle (medicina interna y neurología clínica, Nicaragua), Dr. Freddy Nicolai Henríquez Varela (medicina interna y neurología, Costa Rica), Dra. Omidres de la Consolación Pérez de Carveli (medicina interna, endocrinología y metabolismo, Ecuador), Dra. Iliana Rodríguez-Mesa de la Barrera (medicina física y rehabilitación y fisiología

del ejercicio, Panamá), Dra. Lucy Felícita Villagra Gutiérrez (medicina interna, endocrinología y farmacología, Nicaragua), quienes, junto con la autora, participaron en una mesa redonda para formulación de un consenso para el abordaje de la NP por médicos de atención primaria.

Los Dres. García y Villagra participaron además en la lectura crítica del contenido del artículo.

FINANCIAMIENTO

La autora declara haber recibido financiamiento de Procter & Gamble para la elaboración de este documento.

CONFLICTO DE INTERESES

La autora declara que es consultora de Procter & Gamble.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

- Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(10):86.
- Lehman HC, Wunderlich G, Fink GR, Sommer C. Diagnosis of peripheral neuropathy. *Neurol Res Pract*. 2020;2:20.
- U.S. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic acid, Biotin, and Choline (1998). Washington, DC: U.S. Institute of Medicine; 1998.
- Castelli G, Desai KM, Cantone RE. Peripheral neuropathy: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Phys*. 2020;102(12):732-9.
- Ammouri W, Harmouche H, Khibri H, Benkirane S, Azlarab M. Neurological manifestations of cobalamin deficiency. *J Neurol Neurosurg*. 2019;12(2):555834.
- Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamin, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26:5-13.
- Armstrong DG, Boulton AJ, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *NEJM*. 2017;376(24):2367-75.
- Shillo P, Sloan G, Greig M, Hunt L, Selvarajah D, Elliott J, et al. Painful and painless diabetic neuropathies: What is the difference? *Curr Diab Rep*. 2019;19(6):32.
- Calcutt NA. Diabetic neuropathy and neuropathic pain: a (con) fusion of pathogenic mechanisms? *Pain*. 2020;161(Suppl 1):S65-S86.
- Carmichael J, Fadavi H, Ishibashi F, Shore AC, Tavakoli M. Advances in screening, early diagnosis, and accurate staging of diabetic neuropathy. *Front Endocrinol*. 2021;12(671257).
- Barr ELM, Wong TY, Tapp RJ, Harper CA, Zimmet PZ, Atkins R, et al. Is peripheral neuropathy associated with retinopathy and albuminuria in individuals with impaired glucose metabolism? The 1999-2000 AusDiab. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1114-6.
- Moreira do Nascimento OJ, Castelo Branco C, Boiteux Uchoa E. Diabetic neuropathy. *Rev Dor Sao Paulo*. 2016;17(Suppl 1):S46-S51.
- Sbrignadello S, Cöbl C, Tura A. Bioelectrical impedance analysis for the assessment of body composition in sarcopenia and type 2 diabetes. *Nutrients*. 2022;14(9):1864.
- Veves A, Backonja M, Malik RA. Painful diabetic neuropathy: Epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Am Acad Pain Med*. 2008;9(6):660-74.
- Baskozos G, Themistocleous AC, Hebert HL, al e. Classification of painful or painless diabetic peripheral neuropathy and identification of the most powerful predictors using machine learning models in large cross-sectional cohorts. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2022;22:144.
- Kaur A. Biological functions of Vitamin B complex and effects on human health in both excess and deficiency levels. *Pharma Tutor*. 2015;3(11):40-7.
- Baltrusch S. The role of neurotropic B vitamins in nerve regeneration. *Biomed Res Int*. 2021;2021:9968228.
- Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian diets. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116(12):1970-80.
- Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Res*. 2006;4(3):236-41.
- Jáuregui-Lobera I. Navegación e historia de la ciencia: Beriberi. *JONNPR*. 2017;2(10):560-74.
- Witty T. B12 [Internet]. B12 info.com; 2023 [citado: 22 de febrero 2023]. Disponible en: <https://www.b12deficiency.info/treatment/>
- Brown MJ, Ameer MA, Beier K. Vitamin B6 Deficiency [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado: 15 febr 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470579/>
- Rizzo G, Lagana AS, Rapisarda AM, LaFerrera GM, Buscema M, Rossetti P, et al. Vitamin B12 among vegetarians: Status, assessment, and supplementation. *Nutrients*. 2016;29(8):12:767.
- Barohn RJ, Amato A. Pattern recognition approach to neuropathy and neuronopathy. *Neurol Clin*. 2013;31(2):343-61.
- Dewi RS, Pinzon RT. Treatment with vitamin B1, B6 and B12 combination as a determinant in reduction of total symptom score for patients with peripheral neuropathy. *J Pharm Sci Community*. 2016;97:104.
- Hakim M, Kurniani N, Pinzon R, Tugaworo D, Basuki M, Haddani H, et al. Management of peripheral neuropathy symptoms with a fixed dose combination of high dose vitamin B1, B6 and B12: A 12-week prospective non-interventional study in Indonesia. *As J Med Sci*. 2018;9(1).
- Amini M, Khosravi M, Reza H, Atlasi R. Vitamin B12 supplementation in end stage renal diseases: a systematic review. *Med J Islam Repub Iran*. 2015;29:167.
- Chong RQ, Gelissen I, Chaar B, Penn J, Cheung J, Harnett JE. Do medicines commonly used by older adults impact their nutrient status? 2021; 3:100067.
- Clase CM, Ki V, Holden RM. Water soluble vitamins in people with low glomerular filtration rate or on dialysis: a review. *Semin Dial*. 2013;26(5):546-67.
- Kennedy DO. B vitamins and the brain: Mechanisms, dose, and efficacy-A review. *Nutrients*. 2016;8:68.
- MIMS. Neurobion/Neurobion Forte. Prescribing information. [Internet]. MIMS; 2023 [citado: 2023]. Disponible en: <https://www.mims.com/philippines/drug/info/neurobion-neurobion%20forte/drug-interactions>
- Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and neuromuscular disorders. Elsevier; 2013.
- Ticse R, Pimentel R, Mazzetti P, Villena J. Elevada frecuencia de neuropatía periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de un hospital general de Lima-Perú. *Rev Med Hered*. 2013;24:114-21.
- House SA. Pain. En: Conn's current therapy. Elsevier; 2019. pp. 35-42.
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril E, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diab Care*. 2017;40:136-54.
- Józefowicz RF. Peripheral neuropathy [Internet]. University of Rochester Medical Center; 2015 [citado: 2023]. Disponible en: <https://www.urmc.rochester.edu/MediaLibraries/URMCMedia/center-experiential-learning/cme/types-of-activities/documents/PERIPHERAL-NEUROPATHY-HANDOUT.pdf>
- Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Paez-Hurtado AM. Update on safety profiles of vitamins B1, B6, and B12: A narrative review. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:1275-88.
- The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research 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(14):977-86.
- Khdour M. Treatment of diabetic peripheral neuropathy. *J Pharm Pharmacol*. 2019;72(2020):863-72.
- Endocrine Society. Time-in range and diabetes [Internet]. Endocrine Society; 2022. Disponible en: <https://www.endocrine.org/patient-engagement/endocrine-library/time-in-range-and-diabetes>
- Leitzelar BN, Koltyn DF. Exercise and neuropathic pain: a general overview of preclinical and clinical research. *Sports Med Open*. 2021;7(1):21.
- Domenech A. El ejercicio como tratamiento de pacientes con claudicación intermitente de los miembros inferiores de origen vascular. *Rev Arg Cardiol*. 2007;75(6):447-83.
- Torres A, Gutiérrez A. Efecto analgésico de las vitaminas del complejo B, a 50 años de la primera combinación fija de tiamina, piridoxina y cianocobalamina. *Med Int Mex*. 2012;28(5):473-82.
- Gazoni FM, Malezan WR, Santos FC. B complex vitamins for analgesic therapy. *Rev Dor Sao Paulo*. 2016;17(1):52-6.
- Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Arbeláez CE. Effect of combined diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: Systematic review and meta-analysis. *Pain Med*. 2020;21(4):766-81.
- Liampas A, Rekatsina M, Vadalouca A, Paladini A, Varrassi G, Panaguitis Z. Pharmacological management of painful peripheral neuropathies: A systematic review. *Pain Ther*. 2021;10:55-68.
- Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD007076.
- U.S. Food and Drug Administration. Drug safety and availability. FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR) [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2019 [citado: 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-serious-breathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin>
- Pitkälä KH, Suominen MH, Bell JS, Strandberg TE. Herbal medications and other dietary supplements. A clinical review for physicians caring for older people. *Annals Med*. 2016;48(8).
- Medline Plus. Ácido alfa lipico [Internet]. Medline Plus; 2023 [citado: 2023 feb]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/natural/767.html#:~:text=El%20C3%A1cido%20alfa%20lipico%20se,Tambi%C3%A9n%20est%C3%A1%20disponible%20en%20suplementos>