

Diagnóstico y tratamiento de neuropatía periférica en prediabetes y diabetes: breve revisión de literatura

Diagnosis and treatment of peripheral neuropathy in prediabetes and diabetes: a brief literature review

FABIOLA PRADO 

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

RESUMEN

El objetivo de nuestro estudio es resumir el diagnóstico y tratamiento de la neuropatía periférica (NP) en prediabetes y diabetes para facilitar su aplicación en la práctica clínica. El método utilizado fue una revisión bibliográfica de artículos científicos de reciente publicación. Se definen las presentaciones más frecuentes de NP. Se incluye la historia natural, examen físico, métodos diagnósticos y el diagnóstico diferencial. Se distingue la NP con pérdida de la sensibilidad protectora (PSP) causada por diabetes (NPD) de la NP dolorosa, más frecuente en prediabetes. Las complicaciones de la NP con PSP constituyen el síndrome de pie diabético, principal factor asociado a amputaciones de extremidad inferior en personas con diabetes. Se resumen las medidas terapéuticas generales. Se enfatiza el tratamiento de las deficiencias de complejo B, el control glucémico y otras medidas terapéuticas. Se analiza la necesidad de cambiar el enfoque terapéutico, de la detección de pie en riesgo, en pro del retraso del cuadro y su progresión. Existen brechas de conocimiento en el diagnóstico y tratamiento de la NPD. Se resume para la práctica clínica el conocimiento actual sobre el diagnóstico y tratamiento de la NP en prediabetes y diabetes.

Palabras clave: Neuropatía periférica. Diabetes mellitus. Prediabetes. Pérdida de sensibilidad protectora. Diagnóstico. Tratamiento.

ABSTRACT

The objective of our study is to summarize the diagnosis and treatment of peripheral neuropathy (PN) in prediabetes and diabetes to facilitate its application in clinical practice. The used method was a bibliographic review of recently published scientific articles. The most frequent presentations of PN are defined. The natural history, physical examination, diagnostic methods and differential diagnosis are included. PN with loss of protective sensitivity caused by diabetes (DPN) is distinguished from painful PN, which is more frequent in prediabetes. Complications of PN with loss of protective sensitivity constitute diabetic foot syndrome, the main factor associated with lower limb amputations in people with diabetes. General therapeutic measures are summarized. Emphasis is placed on the treatment of B-complex deficiencies, glycemic control and other therapeutic measures. The need to change the therapeutic approach from detecting feet at risk to delaying the condition and its progression is analyzed. There are knowledge gaps in the diagnosis and treatment of DPN. Current knowledge on the diagnosis and treatment of PN in prediabetes and diabetes is summarized for clinical practice.

Keywords: Peripheral neuropathy. Diabetes mellitus. Prediabetes. Loss of protective sensation. Diagnostics. Treatment.

Correspondencia:

Fabiola Prado

E-mail: fapraden@gmail.com

Fecha de recepción: 11-04-2024

Fecha de aceptación: 06-11-2024

DOI: 10.24875/RME.24000018

Disponible en internet: 10-04-2025

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2025;12:15-29

2462-4144 / © 2024 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

Durante el curso de su vida, un 30% de las personas con neuropatía periférica diabética (NPD) en el mundo desarrollará pie diabético (úlceras o lesión abierta en el pie)¹⁻⁴. Un 50% de ellas tendrá infección y de estas, un 17% requerirá una amputación de extremidad inferior⁵.

Las úlceras y las amputaciones de extremidad inferior son complicaciones de la NPD y se consideran factores de riesgo independiente de muerte prematura⁶. La mortalidad post amputación por pie diabético va del 10-50% al año hasta el 30-80% a los cinco años y es comparable a la mortalidad por cáncer de pulmón¹. El costo de las complicaciones atribuidas a la NPD es mayor que el del tratamiento de cáncer en EE.UU.¹ y tiene un alto impacto socioeconómico, por su recurrencia, pérdida de funcionalidad y calidad de vida y aumento de costos de salud⁷.

Es un hecho universal que, durante su formación, el médico aprende poco sobre cuidado de los pies, NPD, biomecánica de la marcha, o uso de ortesis y prótesis. La escasez de recursos, la falta de consenso sobre el abordaje y el temor a lo desconocido dificultan el abordaje^{2,5}. Debido a que la NPD y sus complicaciones son prevenibles en etapas tempranas, fortalecer la atención primaria es imperativo^{8,9}. Con este fin, se resumen las recomendaciones clínicas de diagnóstico y tratamiento de las presentaciones más frecuentes de NP en prediabetes y diabetes.

MÉTODO

Se siguieron las guías PRISMA para revisiones de literatura. Se revisaron artículos indexados, en bases de datos especializadas, en su mayoría en inglés y de menos de cinco años de publicación, que contuvieran las palabras clave: neuropatía periférica "y" prediabetes, diabetes, diagnóstico, vitaminas del complejo B, pérdida de sensibilidad protectora, pie de Charcot, tratamiento.

Se incluyeron resultados de investigación, revisiones de literatura, consensos de expertos, revisiones

sistemáticas, metaanálisis y artículos clásicos en las descripciones de cuadros específicos. Se descartaron los estudios experimentales en animales y artículos de opinión. Se resumen los conceptos clave de diagnóstico y tratamiento más aplicables a la práctica clínica.

RESULTADOS

Definición e historia natural de la neuropatía periférica

La NPD es el conjunto de síntomas y/o signos de disfunción de los nervios periféricos en personas con diabetes, después de excluir otras causas³. El término se refiere a la polineuropatía distal y simétrica, que se inicia en los dedos de los pies, hacia arriba, en distribución de calcetín y luego en los dedos de las manos, en distribución de guante³.

Durante décadas se pensó que la NP era una complicación tardía de la diabetes. La evidencia reciente sugiere que el daño de fibras cortas y largas ocurre de forma temprana y simultánea en el curso de la prediabetes y diabetes. Esto explicaría por qué el reflejo aquileo, que depende de la integridad de las fibras nerviosas largas, es un marcador temprano (y no tardío, como se esperaba) de la NP por prediabetes y diabetes¹⁰. También explica por qué el dolor neuropático puede ser una presentación inicial de la prediabetes¹¹.

Se cree que el daño neuronal se inicia por las fibras nerviosas autonómicas, que se encargan de la función sudomotora y el vello cutáneo y que regulan las funciones autonómicas y de la microcirculación. Luego se afectan las fibras cortas, a cargo de la sensibilidad superficial y la percepción térmica. El daño autonómico y de fibras cortas es reversible en etapas tempranas^{6,12}.

Por último, se afectan las fibras nerviosas largas, responsables de la sensibilidad protectora, el dolor profundo, vibración y propiocepción, la fase sensorial de los reflejos tendinosos profundos y las funciones motoras (fuerza y velocidad de marcha). El daño neurológico tardío se considera irreversible^{3,13}.

Diagnóstico de neuropatía periférica dolorosa: presentación más frecuente en prediabetes

La presentación dolorosa de NP, que no se asocia a pérdida de sensibilidad protectora (PSP) es más frecuente en personas con prediabetes¹¹. Se debate si la NP con dolor o con PSP son dos entidades distintas, o si el dolor, que se relaciona con la gravedad del cuadro, ocurre al inicio y luego evoluciona hacia PSP^{12,14}.

Los síntomas más sugestivos de la NP en la prediabetes son adormecimiento, hormigueo y dolor, sin otros hallazgos clínicos¹². La NP dolorosa impacta la calidad de vida y del sueño, la salud física y emocional y la funcionalidad, se asocia a ansiedad y depresión, aumenta el riesgo de muerte a cinco años y responde poco al tratamiento convencional⁶.

Diagnóstico diferencial de neuropatía periférica dolorosa en personas con diabetes

La NP aguda dolorosa por mal control glucémico, o caquexia neuropática, se resuelve al mejorar el estado nutricional, con el uso de insulina y el control glucémico¹⁴.

La «neuritis insulínica» o «neuropatía dolorosa aguda del control glucémico rápido» se asocia a inicio rápido del control glucémico con insulinas o hipoglucemiantes orales¹⁴. Para evitarla, inicie el control glucémico de forma gradual.

Diagnóstico de neuropatía periférica con pérdida de sensibilidad protectora

La polineuropatía distal y simétrica con PSP comprende un 75 a 90% de los casos de NP causada por diabetes (NPD). La NPD con PSP está implicada en el 50 a 60% de las amputaciones no traumáticas de extremidad inferior¹ y en un 90% de úlceras de pie diabético¹⁵, por lo que se considera la variable más común y de mayor riesgo de complicaciones. Parte del problema es que la PSP hace que el diagnóstico se retrase hasta que hay daño neurológico instalado¹².

La historia natural de las lesiones neuropáticas se inicia con la PSP, en ocasiones precedida por síntomas

sensoriales como parestesias (hormigueo), dolor al contacto con la ropa (alodinia), dolor quemante al caminar o calambres en las piernas³.

La resequedad de la piel, los cambios en la microcirculación, la ausencia de dolor ante estímulos nocivos y el calzado inadecuado favorecen la formación de callos. La inestabilidad postural y de la marcha causan discapacidad funcional¹⁴.

Después, la debilidad y la atrofia de los músculos interóseos y lumbricales causan deformidad, por ejemplo, juanetes (*hallux valgus*), dedos en garra o en martillo, pie plano¹⁶ o pie cavo¹⁷. Esta secuencia altera la biomecánica de la marcha, predispone a microtrauma repetido y precipita la formación de úlceras, que suelen iniciar dentro de un callo¹⁸.

Examen físico de neuropatía periférica diabética con pérdida de sensibilidad protectora

La figura 1 resume los hallazgos en el examen físico de la NP^{3,4,12,14,16,17,19-21}. En el examen físico de lesiones preulcerosas relacionadas con NPD se buscan pérdida de sensibilidad, callos, deformidad⁹ y alteraciones biomecánicas de la marcha. La lesión neuropática típica se asocia a PSP; las úlceras se forman dentro de y están rodeadas por callos, que ocurren en los puntos de fricción en el pie (cabezas de los metatarsianos, articulaciones interfalángicas). Hay poco o nada de dolor. Por lo general no hay cambios de temperatura ni coloración de la piel^{3,12,22}.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial es clave para decidir el tratamiento, por lo que se resumen las presentaciones clínicas más importantes en la figura 2²³⁻³⁰.

Pie diabético y pie de Charcot como parte del diagnóstico diferencial

Las úlceras de pie y tobillo que complican la NPD con PSP asociadas a diferentes grados de isquemia e infección se conocen como «pie diabético», un síndrome caracterizado por la recurrencia y/o presentación

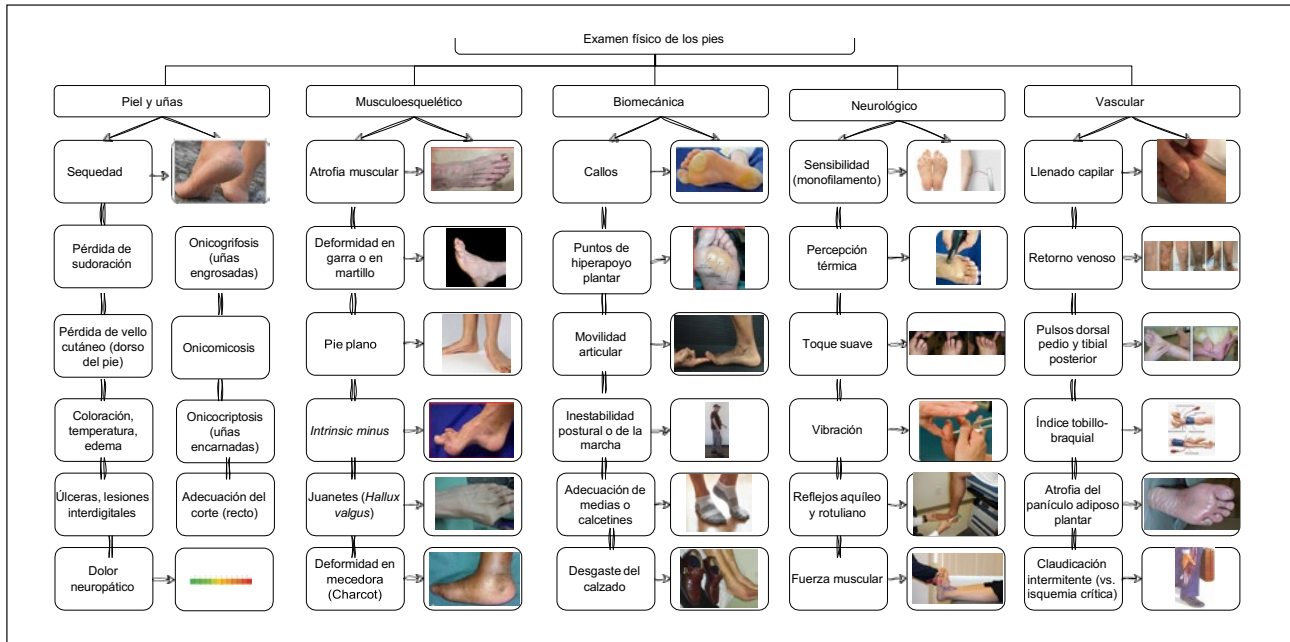


Figura 1. Examen físico para evaluación de NPD (información tomada de Tanenberg et al. 2008³, Lee et al. 2022⁴, Ziegler et al. 2023¹¹, Gylfadottir et al. 2019¹², Tesfaye 2006¹⁴, Sacco et al. 2009¹⁶, Bernstein 2003¹⁷, Ministerio de Salud de Argentina 2021¹⁹, Ferreira 2020²⁰ y Carmichael et al. 2021²¹). NPD: neuropatía periférica diabética.



Figura 2. Diagnóstico diferencial de lesiones neuropáticas de extremidad inferior. Esta figura resume los hallazgos comunes en las lesiones de origen neuropático, vascular (isquémico o arterial), neuroartropático y venoso, detectables mucho antes de la ulceración. Debido a que pueden presentarse lesiones mixtas (p. ej., neuroisquémicas), el tratamiento debe enfocarse en el componente que presente más gravedad o urgencia (información tomada de Nkonge et al. 2023²³, London et al. 2000²⁴, Hinchliffe et al. 2020²⁵, Beckman et al. 2021²⁶ y Nelson et al. 2016²⁷). NPD: neuropatía periférica diabética.

ipsilateral o contralateral de las úlceras y amputaciones en pacientes con diabetes de larga evolución y otras complicaciones microvasculares^{23,29}.

La neuroartropatía o neuroosteoartropatía de Charcot es una enfermedad sistémica asociada a NPD con PSP, por lo que es parte del diagnóstico diferencial de la NPD. También se asocia a enfermedad arterial periférica (EAP) y cambios biomecánicos causados por fracturas patológicas y deformidad articular. Se presenta entre los 50 y 60 años (en edad productiva), o con diabetes de más de 10 años.

El cuadro inicial incluye edema, eritema y aumento de temperatura local. La presentación unilateral es más frecuente que la bilateral. Con frecuencia el único hallazgo inicial es un aumento de la temperatura cutánea, de dos grados centígrados con respecto a la extremidad contralateral, con edema. El dolor del mediopié es leve, pese a la gravedad del cuadro clínico, que puede ser aparatoso.

La sospecha de infección u osteomielitis confunde el diagnóstico diferencial, debido a que los hallazgos radiográficos de los tres cuadros son inespecíficos (destrucción articular, fracturas patológicas, edema de tejidos blandos, o áreas de mayor captación de medio de contraste en la centellografía)^{20,24,30}, por lo que debe mantenerse un alto índice de sospecha clínica. En las fases iniciales las fracturas patológicas pueden ocurrir sin ulceración. A diferencia de las lesiones de NPD, hay aumento de temperatura local y edema marcado, aunque con poco o ningún dolor.

En la segunda fase, o de coalescencia, se acelera la deformidad y la destrucción osteoarticular. Las úlceras por lo general se forman dentro de un callo (al igual que las úlceras secundarias a NPD con PSP) y son factores de mal pronóstico.

El 40% de los casos presenta colapso del arco plantar lateral y deformidad del mediopié, que se conoce como «pie en mecedora». La tercera y última fase es la de consolidación, en la que baja la inflamación y se remodelan las fracturas²⁰, por lo que la deformidad se consolida y se hace mucho más evidente al ceder el edema.

El manejo clínico consiste en la inmovilización de la extremidad, con yeso de contacto total o con un inmovilizador tipo Walker. La descarga mecánica minimiza la deformidad. No hay tratamientos para acortar el

cuadro ni prevenir la deformidad. Tampoco es posible determinar cuándo ocurrirá una remisión. La reactivación o recurrencia del cuadro es frecuente³⁰.

Los cuadros neuropáticos y neuroartropáticos son más frecuentes en presencia de enfermedad renal crónica y retinopatía diabética^{9,20,22,26,28,31}.

Diagnóstico diferencial de neuropatía periférica: lesiones arteriales y venosas

Como parte del diagnóstico diferencial se incluyen las lesiones vasculares:

- La lesión arterial típica puede presentarse como claudicación intermitente, de gravedad creciente. La piel está fría y violácea. El tejido celular subcutáneo plantar se adelgaza. Los pulsos periféricos son débiles o están ausentes. Las úlceras ocurren en las puntas de los dedos («en botón») o en los maléolos. El dolor isquémico es grave^{25,29}.
- En cambio, la lesión venosa típica se presenta en mujeres, embarazadas, en hipotiroidismo o en personas que trabajan de pie. Se asocia a enfermedad venosa crónica y cambios de coloración en la pierna. Las úlceras son crónicas y recidivantes, están en el dorso del pie o en los maléolos; no suelen asociarse a amputaciones.

En las úlceras arteriales y venosas típicas no hay callos²⁷. Tanto en los cuadros de NP por prediabetes como en los causados por lesiones arteriales y venosas puras, la sensibilidad protectora está preservada, lo que diferencia estos cuadros de la NP secundaria a diabetes (NPD).

Métodos de diagnóstico

Se realizó una búsqueda exhaustiva sobre los métodos de diagnóstico de NPD, que se resumen en la tabla 1²¹. Los métodos invasivos y los modernos para detección temprana son de alto costo o requieren equipos y personal entrenado, por lo que tienen baja disponibilidad en atención primaria^{6,21}.

La figura 3 explica el *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI), que es un cuestionario de tamizaje, y el *Michigan Diabetic Neuropathy Score* (MDNS), que

Tabla 1. Pruebas para diagnóstico de neuropatía periférica diabética

Qué evalúan	Nombre de la prueba	Fibras nerviosas evaluadas	Ventajas	Desventajas
Fibras autonómicas*	Neuropad	Fibras cortas (función autonómica)	Auto administrable. Adecuada para tamizaje. No invasivo. Buena sensibilidad	La interpretación de los resultados varía
	Sudocan		No invasivo. Fácil de realizar	No está claro si mide la función sudomotora. Especificidad variable
	QSART (prueba cuantitativa de reflejo axonal sudomotor)		Método de referencia para evaluar función sudomotora. Buena sensibilidad	Consume tiempo. Requiere de equipo y personal entrenados. Incómodo
Fibras cortas†	Biopsia de piel (densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas)	Fibras cortas	Método de referencia para evaluación cuantitativa de fibras nerviosas sensoriales. Buena sensibilidad, detecta cambios tempranos	Invasiva. Conlleva riesgo de infección. Baja repetibilidad. Requiere personal entrenado y laboratorio especial
	Microscopia confocal corneal		No invasiva. Buena reproducibilidad. Rápida y objetiva	Caro. requiere equipo y personal especializado. Análisis manual, consume tiempo
Signos y síntomas‡	Cuestionarios	Fibras cortas y largas	Fáciles de administrar, se usan para monitorear los síntomas	Tienen baja sensibilidad, exactitud y reproducibilidad. Subjetivas
	NDS (<i>Neuropathy Disability Score</i>)		No requiere equipo especializado, evalúa la función de fibras cortas y largas. Es simple, rápido y barato	Baja sensibilidad y reproducibilidad. Baja correlación con las pruebas cuantitativas de fibras cortas
	QST (pruebas sensoriales cuantitativas, umbrales térmicos y de vibración)		Buena repetibilidad, evalúan fibras cortas y largas	No diferencia entre alteraciones centrales y periféricas. Alta variabilidad interoperadores
	Monofilamento de 10 gramos	Fibras largas	Sencillo, rápido, barato	No hay estandarización de métodos. No detecta neuropatía temprana
	<i>Ipswitch Touch Test</i> (prueba de sensibilidad superficial)		Simple, no requiere de equipo especial, puede hacerse en casa	Solo detecta neuropatía avanzada
Fibras largas§	DPNCheck (<i>Diabetic peripheral neuropathy</i>). Prueba de conducción nerviosa en sitio de atención	Fibras largas, nervio sural	Fácil y rápido de realizar. Buena sensibilidad comparado con estudios de conducción nerviosa	El nervio sural puede no estar disponible. Los estudios de validación son pequeños
	Estudios de conducción nerviosa	Fibras largas	Medida sensible de función de fibras largas. Reproducible	No evalúa fibras cortas ni cambios neuropáticos tempranos. Es incómodo

Las pruebas se colocaron en orden, de las que captan el daño más temprano a las que captan el daño más tardío.

*Las pruebas de función sudomotora tienen alto potencial de detección temprana de daño, aunque todavía carecen de suficiente evidencia sobre sensibilidad y especificidad. Los equipos no están al alcance de todos los sitios de atención.

†Las pruebas de fibras cortas detectan daño temprano, tampoco están al alcance de la mayoría de la población.

‡§Las pruebas de signos y síntomas y las pruebas de fibras largas detectan daño tardío.

Elaboración propia con información tomada de Carmichael et al., 2021²¹.

Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) y Michigan Diabetic Neuropathy Score (MDNS)

MNSI Parte 1. Cuestionario de síntomas	MNSI Parte 2. Examen físico
15 preguntas, de respuesta Sí o No³² Puntaje máximo: 13 puntos (respuestas afirmativas) Resultado positivo: 7 o más respuestas Detecta síntomas que reflejan daño de fibras largas¹². La ausencia de síntomas NO descarta el diagnóstico de NPD Esta parte es autoadministrable por el paciente 13 respuestas afirmativas con valor de 1 punto entumecimiento, ardor, sensibilidad al tacto, sensación de pinchazos, dolor al tocar las cubiertas de la cama, historia de herida abierta en el pie, diagnóstico médico de neuropatía periférica, se siente débil la mayor parte del tiempo, los síntomas empeoran en la noche, dolor de piernas al caminar, la piel de los pies se seca y se agrieta, historia de amputación previa 2 respuestas No que valen 1 punto cada una: sentir el agua caliente cuando está fría; es capaz de sentir sus pies cuando camina	Se responde para cada pie Incluye 4 componentes Se evalúan 8 aspectos en cada pie Las respuestas son Normal = 0 puntos y anormal = 1 punto El punteo máximo para cada pie es 4 El punteo máximo para los dos pies es 8 El test se considera anormal (positivo para NPD) si la respuesta es mayor o igual a 2 puntos Aspectos evaluados en cada componente 1. Apariencia de los pies: deformidad (dedos en martillo, dedos sobrepuestos; <i>hallux valgus</i> (juanetes); subluxación de la articulación; cabeza metatarsal prominente; convexidad medial (pie de Charcot) piel seca, callos, infección, fisuras (presentes o ausentes) 2. Ulceración: presente/ausente 3. Reflejos aquileos: presente = 0. Presente con refuerzo = 0.5. Ausentes = 1 Percepción de vibración: Presente = 0 Reducida = 0.5 Ausente = 1^{32,33}
El MNSI, o instrumento de tamizaje de NPD de Michigan, es el cuestionario más usado y con más pruebas de validación. La versión original evalúa solo la presencia o ausencia de NPD de fibras largas, sin estadificar la gravedad. La evaluación de vibración se hace con un diapason de 128 Hz, que se pone a vibrar con un golpe dentro de las manos del evaluador. El golpe no debe ser tan fuerte que cause un ruido audible. Luego se coloca la punta del diapason sobre el primer dedo de cada pie. El resultado es normal si el paciente percibe la vibración por 20 segundos, reducida si la percibe entre 5 y 10. Si el MNSI es positivo (7 o + síntomas y 2 o + hallazgos clínicos), se procede a confirmar el diagnóstico con un examen físico completo: Michigan Diabetic Neuropathy Score (MDNS).	
El Michigan Diabetic Neuropathy Score (MDNS) incluye para cada pie: estudios de conducción nerviosa, evaluación de vibración, monofilamento, pinprick en 1.º dedo, fuerza muscular y reflejos. El MDNS tiene un total de 46 puntos y evalúa la gravedad de la NPD en ausente (1 a 6 puntos), leve (7 a 12 puntos), moderada (13 a 29 puntos) y grave (30 a 46 puntos)³²	
Haque et al.³⁴ crearon un modelo de inteligencia artificial para determinar la gravedad de la NPD con el MNSI: determinaron que las características clínicas de mayor sensibilidad en el MNSI para determinar gravedad son: percepción de vibración, sensibilidad con monofilamento de 10 g, diagnóstico previo de NPD, presencia de callos, deformidad o fisuras.	

Figura 3. Cuestionarios *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) y *Michigan Diabetic Neuropathy Score* (MDNS) (información tomada de Gylfadottir et al. 2019¹², Beckman et al. 2021²⁶, Nelson et al. 2016²⁷, Rosenbaum et al. 2015²⁸, Ticse et al. 2013³², Kanji et al. 2010³³ y Haque et al. 2023³⁴). NPD: neuropatía periférica diabética.

es una guía del examen de los pies^{12,32-34}. El MDNS se realiza cuando el MNSI es positivo y sirve para estadificar la gravedad de la NPD^{12,21}. A pesar de que los cuestionarios son fáciles de usar, diagnostican el daño neurológico ya establecido y son extensos, por lo que varios grupos trabajan para diseñar instrumentos más sencillos^{35,36}.

A pesar de que los métodos de evaluación física incluidos en estos cuestionarios son sencillos, baratos y fáciles de replicar (Tabla 1), existen brechas de conocimiento³ y deficiencias en la estandarización de los procedimientos²¹, que pueden dificultar el diagnóstico para los clínicos^{6,10,12,37}. Aunque los sistemas actuales enfatizan la evaluación para evaluar los riesgos de amputación, el

Tabla 2. Estadificación del riesgo de presentar síndrome de pie diabético (clasificación de «pie en riesgo» de la Asociación Americana de Diabetes)*

Categoría	Riesgo de ulceración	Características	Frecuencia de examen físico
0	Muy bajo	Sin PSP ni EAP	Anual
1	Bajo	PSP O EAP	6 a 12 meses
2	Moderado	PSP + EAP, o PSP + deformidad del pie, o EAP + deformidad del pie	3 a 6 meses
3	Alto	PSP o EAP y uno o más de los siguientes: Historia de úlcera de pie diabético Amputación previa (menor o mayor) Enfermedad renal crónica, terapia de sustitución renal (diálisis, trasplante)	1 a 3 meses

*Clasificación propuesta por el Grupo Internacional de Trabajo en Pie Diabético (IWGDF por sus siglas en inglés) y utilizada por la Asociación Americana de Diabetes para estadificar el riesgo de presentar pie diabético y determinar la frecuencia de evaluación clínica.

EAP: enfermedad arterial periférica; PSP: pérdida de sensibilidad protectora.

Elaboración propia con información tomada de Carmichael et al. 2021²¹ y Nkonge et al. 2023²³.

presente documento enfatiza el diagnóstico de NP en fases tempranas en las que sea posible instituir medidas preventivas para detener su progresión.

Clasificación de «pie en riesgo»

Las guías internacionales de manejo de las complicaciones de la NPD pretenden incrementar la capacidad de los clínicos para detectar lesiones de riesgo de pie diabético⁸. Las escalas de «pie en riesgo» de ulceración o amputaciones, como la que se presenta en la tabla 2^{21,23}, se refieren solo a la detección de estas complicaciones tardías de la NP y no a la detección o abordaje de la NP misma, mientras que el 86% de las amputaciones secundarias a úlceras de pie diabético son prevenibles con diagnóstico oportuno^{22,23}. La detección temprana de deformidades del pie, PSP y EAP son parte clave de la prevención de úlceras y amputaciones de extremidad inferior secundaria a NPD.

Esquemas de abordaje de neuropatía periférica

La figura 4 muestra el esquema tradicional de tamizaje de pie en riesgo, que se centra en la detección tardía de riesgos de ulceración^{6,23}.

En esta misma figura se propone otro esquema de tamizaje de lesiones neuropáticas, centrado en los hallazgos autonómicos, sensoriales y motores causados por la NP con PSP y que contiene medidas de abordaje tempranas, universales y progresivas, enfocadas al manejo de los signos y síntomas neuropáticos tempranos.

Tratamiento de la neuropatía periférica diabética

A pesar de que se realizó una búsqueda minuciosa, no se ubicaron en la literatura documentos que se refieran solo al tratamiento específico de NP en prediabetes o diabetes, en las etapas previas a la ulceración, es decir, previo a un evidente riesgo de amputación. A continuación se resumen las medidas generales de manejo de NP por prediabetes y diabetes.

Medidas generales de tratamiento

Toda persona (con o sin diabetes) debería aprender y recibir educación sobre el cuidado de sus pies y usar calzado adecuado para prevenir callos y deformidad y reducir los riesgos de ulceración¹⁵.

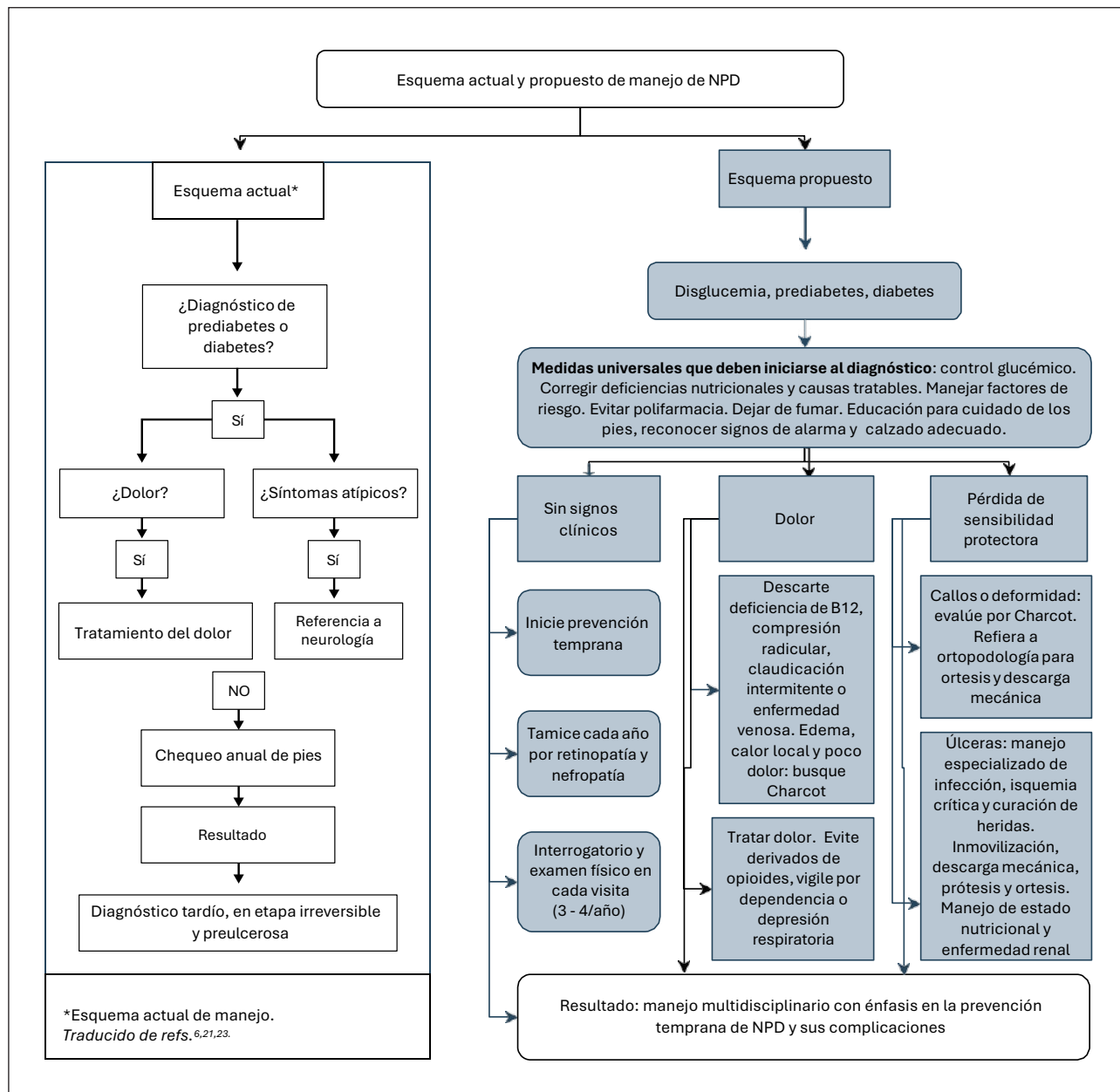


Figura 4. Esquema actual y propuesto para tamizaje de NPD (información tomada de Burgess et al. 2021¹⁶, Carmichael et al. 2021²¹ y Nkonge et al. 2023²³). NPD: neuropatía periférica diabética.

Las medidas tempranas, como la educación para el autocuidado y el manejo de los factores de riesgo como la hiperglucemia, enfermedad cardiovascular, dislipidemia, hipertensión, obesidad y tabaquismo, son eficaces para prevenir y retrasar la progresión de la NP. El dolor debe abordarse para evitar deterioro del estado emocional y nutricional y del control metabólico^{3,14,22}.

Ejercicio físico como tratamiento de neuropatía periférica

En el imaginario social, hacer ejercicio es «bueno» para manejar la diabetes. Sin embargo, si hay PSP y callos con sangrado subcutáneo, úlceras o deformidad del pie, o si hay isquemia crítica, existen contraindicación relativa para hacer ejercicio, por el riesgo de

ulceración. En estos casos, se descarga el peso sobre el pie durante la marcha³⁰. El paciente con úlceras o fracturas patológicas necesita hacer reposo y recuperar su estado nutricional para lograr el cierre de heridas.

Tratamiento: control glucémico

El control glucémico óptimo previene o retrasa el desarrollo de NPD en diabetes tipo 1; en diabetes tipo 2 retrasa la progresión de NPD, sin prevenir su inicio ni revertir el daño neuronal ya instaurado^{3,14,22}.

Tratamiento de deficiencias de complejo B

Juntas, mejor que solas, las vitaminas neurotropas del complejo B pueden tener beneficios sinérgicos y complementarios en el tratamiento de las neuropatías⁸.

No existe consenso sobre si tratar o suplementar con B12 podría prevenir o retrasar la progresión de NPD³⁹. Sin embargo, varios estudios sugieren que el tratamiento con complejo B puede reducir los síntomas de la NPD dolorosa³⁸⁻⁴⁰.

El uso temprano de complejo B mejora los parámetros neurofisiológicos, la función sudomotora, los síntomas somatosensoriales como el dolor y la parestesia y la calidad de vida en personas con diabetes tipo 2 con síntomas neuropáticos, de forma independiente del grado de control glucémico. La deficiencia prolongada causa daño neurológico irreversible⁴¹.

La prevalencia y gravedad de NPD es mayor en usuarios de metformina que usan dosis mayores de 2 g/d o por tiempos prolongados, por lo que la Asociación Americana de Diabetes recomienda el monitoreo anual de vitamina B12 en usuarios de metformina por más de cuatro años y en los que tienen riesgos de deficiencia de B12 por otras causas, como las dietas veganas, historia de cirugía gástrica o de intestino delgado. En casos de anemia o NP, la evaluación de niveles de vitamina B12 debe ser periódica, mientras que en usuarios de metformina debe realizarse en la primera visita y luego cada año^{22,39,42,43}.

Suplementar con complejo B a usuarios de metformina puede reducir el riesgo de presentar NPD⁴³ y coadyuvar en la prevención de pie diabético⁴⁴. Es razonable

suplementar complejo B en pacientes con NPD y niveles < 400 pmol/l⁴¹ y en los adultos mayores con diabetes, quienes tienen riesgo aumentado de deficiencia de B12, en especial si usan metformina³⁹. Después de tratar las deficiencias y mientras persistan los factores precipitantes, es aconsejable continuar la suplementación en dosis suficientes para prevenir recurrencias o déficits por requerimientos aumentados.

Tratamiento de enfermedad arterial periférica asociada a neuropatía periférica diabética

Aunque las úlceras arteriales puras son raras¹⁵, la EAP que se asocia a pie diabético e infección aumenta el riesgo de amputación^{25,26}.

El examen físico, el índice tobillo-braquial y los estudios radiológicos sirven para decidir el tratamiento. En la enfermedad microvascular o en la enfermedad arterial difusa no se indica la revascularización²⁶. En la claudicación intermitente de leve a moderada el tratamiento de elección es el ejercicio⁴⁵. En cambio, la revascularización es el tratamiento de elección si hay isquemia crítica que amenaza la extremidad. En este caso está contraindicado desbridar las úlceras no infectadas¹⁹.

Tratamiento de pie diabético y pie de Charcot

Una úlcera de pie diabético es una urgencia médica que debería atenderse en las primeras 24 a 72 horas después del diagnóstico. A pesar de esto, solo 4.4% de los pacientes busca tratamiento inmediato³⁰, en muchos casos por temor o por desconocer las opciones de manejo².

El diagnóstico de pie diabético como complicación de la NPD con PSP es tardío porque el paciente no percibe los estímulos nocivos, lo que perpetúa las fuerzas de carga y roce y el daño sobre la extremidad lesionada. El énfasis del manejo debe ser la descarga mecánica de la extremidad lesionada^{30,37}.

La meta del manejo en pie diabético y pie de Charcot es disminuir el daño, mantener ambos pies plantígrados y aptos para la marcha y evitar recurrencias de úlceras o amputación ipsilateral o contralateral³⁰. Las medidas

generales de manejo incluyen tratar la infección, revascularización o mejora del flujo sanguíneo y la curación de heridas. A pesar de que se investigan nuevos antibióticos y mecanismos para dar seguimiento remoto a las úlceras¹⁸, la medida principal en esta etapa es la descarga mecánica de las lesiones¹⁵. La ortesis son los dispositivos externos para descarga mecánica, que incluyen las plantillas, las sandalias tipo Carville, el yeso de contacto total o los caminadores tipo Walker¹⁹.

Además de estas medidas generales, no existen medicamentos específicos o novedosos para el tratamiento de la NPD con PSP. El tratamiento farmacológico actual se centra en el manejo sintomático del dolor neuropático, tema discutido en otras publicaciones^{46,47} y que también es el énfasis de los tratamientos «alternativos» y en fase experimental, resumidos en la tabla 3^{38,40,41,47-50}.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La historia natural de la NP con PSP desemboca en la formación de úlceras que llevan a amputaciones de extremidad inferior en personas con diabetes. Los síndromes de pie diabético y pie de Charcot, así como las amputaciones secundarias a estos cuadros, son complicaciones tardías de la NPD con PSP. Estas complicaciones representan cuadros sindrómicos y no eventos aislados en la evolución clínica de la diabetes y son más frecuentes en personas con retinopatía^{22,26,47} y nefropatía^{9,31} diabética, por lo que deben manejarse en conjunto.

Aspectos que limitan la estandarización de la evaluación clínica y el diagnóstico de NPD con PSP incluyen la escasa capacitación profesional para realizar el examen físico de los pies, la imprecisión de algunos criterios empleados en las evaluaciones neurológicas que son los métodos de referencia en la evaluación clínica, como la realización e interpretación de las pruebas de monofilamento o la evaluación con el diapasón, que resultan difíciles de aplicar en la atención primaria.

Situaciones que pueden causar errores diagnósticos y retrasos en el tratamiento incluyen: no buscar NP cuando hay hiperglucemia o alta variabilidad glucémica; no identificar la NP dolorosa como un síntoma

de prediabetes; desestimar las deficiencias de micronutrientes y complejo B como causas tratables de NP; distraerse del diagnóstico de NPD con PSP por la ausencia de dolor o de síntomas neuropáticos; pensar que los callos o las deformidades en el pie son hallazgos inocentes sin abordarlos como precursores de ulceración; confundir las úlceras arteriales o venosas con las neuropáticas; ignorar el aumento de temperatura y el edema local causado por la neuroartropatía de Charcot que afecta un solo pie, que, por los hallazgos radiológicos inespecíficos podría confundirse con osteomielitis; o ignorar el hecho de que el síndrome de pie diabético es recidivante y representa un alto riesgo permanente de reulceración, reamputación y muerte prematura.

El abordaje de la NP debe ser sistemático, agresivo y temprano, desde la fase dolorosa y más allá de la PSP. El tratamiento incluye mejorar el control glucémico, manejar las deficiencias de complejo B y otros micronutrientes, abordar y corregir los factores de riesgo, promover el autocuidado de los pies, el uso de calzado adecuado y de ortesis para prevención de lesiones¹⁵.

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.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

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

Tabla 3. Tratamientos alternativos y experimentales para NPD con pérdida de sensibilidad protectora

Grupo terapéutico	Compuesto o intervención	Evidencia científica, observaciones
Vitaminas	Vitamina B12	Existen varias revisiones sistemáticas de los ensayos clínicos controlados de los efectos de la vitamina B12 en el tratamiento de la NP. Los ensayos muestran resultados positivos para alivio de dolor neuropático, calidad de vida, aumento la función sudomotora, velocidad de conducción y la amplitud del potencial de acción en el nervio sural con varios regímenes terapéuticos, sin mostrar cambios en los reflejos autonómicos cardiovasculares ni en el examen físico en el cuestionario de Michigan. La hiperhomocisteinemia (que está asociada a deficiencia de vitamina B12) es más prevalente en personas con diabetes y NP, aunque esta correlación no aparece en todos los estudios. Las tres vitaminas que son cofactores en el metabolismo de la homocisteína son la B6, la B12 y el ácido fólico. Solo los niveles de B12 están disminuidos en el grupo que tiene NP con hiperhomocisteinemia
	Vitamina B1 (tiamina, benfotiamina)	La deficiencia de B1 es más frecuente en personas que abusan del alcohol, por lo que es difícil distinguir si la NP en estos casos se debe a neurotoxicidad directa del alcohol o a deficiencias nutricionales, como la de tiamina. Los estudios de tiamina o benfotiamina aisladas para el tratamiento de NPD solo se han realizado <i>in vitro</i> y en modelos animales. Es importante recordar que las vitaminas del complejo B (B1, B6, B12) comparten las mismas fuentes nutricionales y los riesgos de deficiencias. Además, puesto que la deficiencia de una de las vitaminas del complejo B puede precipitar deficiencias de las otras dos, se prefiere usar complejo B en vez de las vitaminas aisladas ^{38,46}
	Vitamina B6	En modelos experimentales en ratas, la deficiencia de B6 disminuye la densidad de la fibra nerviosa y aumenta la proporción de axón a mielina, lo que es indicador de NP. La NP asociada a medicamentos que causan deficiencia de piridoxina (isoniazida) puede prevenirse por la suplementación. La NP asociada a deficiencia de B6 ocurre en pacientes con uremia o que están en diálisis. En estos casos, la suplementación mejora las alteraciones sensoriales. Los resultados de tratamiento de NPD con B6 sola son limitados
	Complejo B	Disminuye la gravedad y reduce duración del dolor neuropático, solo o en combinación con gabapentinoides o antiinflamatorios no esteroideos. B1 y B6 potencian la acción de y actúan de forma sinérgica con B12
	Ácido fólico	La deficiencia de ácido fólico puede causar NP, independiente del estatus de vitamina B12. Un estudio japonés pequeño demostró que la suplementación en dosis altas (15 mg/d) puede mejorar los síntomas en 67% de pacientes con deficiencia demostrada.
	Vitamina D	<i>In vitro</i> ha demostrado estimular la producción de factor de crecimiento neuronal
Minerales	Magnesio	Mejora de umbral de dolor térmico en ratas con deficiencia
	Zinc	Efecto de mejora de NP relacionado a la mejora en el control glucémico

(Continúa)

Tabla 3. Tratamientos alternativos y experimentales para NPD con pérdida de sensibilidad protectora (continuación)

Grupo terapéutico	Compuesto o intervención	Evidencia científica, observaciones
	Cromo	La infusión en casos de deficiencia revierte las alteraciones de conducción nerviosa
Derivados de ácidos grasos	Ácido alfa lipoico (ácido tióctico)	Es uno de los suplementos nutricionales más estudiados en el tratamiento de NP dolorosa. Se ha usado en Europa durante varias décadas. Cuenta con varios estudios clínicos, que muestran mejoría de dolor y en algunos parámetros de conducción nerviosa pero no en el <i>Neuropathic Disability Score</i> . La dosis de 600 mg/d mostró mejores resultados para alivio del dolor, con menos efectos secundarios
	Ácido gama linolénico	Mecanismo propuesto: son ácidos grasos esenciales para la estructura de la membrana neuronal (no hay estudios clínicos realizados)
	Aceite de onagra (<i>evening primrose</i>)	
Aminoácidos y péptidos ⁴⁷	Acetil carnitina	Reducción de dolor al compararlo con placebo (39 vs. 8%) en estudios pequeños
	Glutathion	Solo tienen estudios en animales
	Taurina	Podría ser útil para protección de las células de Schwann, solamente hay estudios en animales
	L-arginina	Mecanismo de acción propuesto: mejora la producción de óxido nítrico, lo que mejora la microcirculación (estudios en ratas)
	N-Acetilcisteína	Eleva niveles de glutathion, inhibe metaloproteinasas de la matriz <i>in vitro</i> . Estudios en ratas
Carbohidratos y compuestos vegetales	Mioinositol	Estudios pequeños no concluyentes
	Curcumina	Curcumina y resveratrol (polifenoles) en conjunto con insulina reducen el factor de necrosis tumoral alfa y la hipersensibilidad <i>in vivo</i> en modelos animales (terapia inmunoinflamatoria)
	Resveratrol	
	Salidroside	Glucósido de tirosol de la planta <i>Rhodiola rosea</i> . Su uso experimental reduce la sensibilidad mecánica y térmica en NPD
Medicamentos alopáticos con otras indicaciones	iSGLT-2	Mejora de parámetros de dolor y velocidad de conducción nerviosa que podría ser secundaria a la mejora del control glucémico
	Inhibidores de aldosa-reductasa	Reduce los efectos alterados de la vía de los polioles. Restablece niveles de mioinositol y preserva la actividad de Na-K ATPasa en el nervio ciático, en estudios en ratas
	Antilipemiantes	En estudios en ratones con diabetes tipo 2, la rosuvastatina restableció la función y vascularización nerviosas, al menos en parte debido a la restitución de factores NOS, que mejoraron la microcirculación
Tratamientos experimentales	Terapia molecular	La tecnología de vectores virales es la más eficiente para la transmisión de genes. Permite integrar genes en los cromosomas inyectando las células huésped, para integrarlo al genoma humano para introducir genes de GLP-1 y mejorar el control glucémico. Esta tecnología se ha utilizado para la transducción genética <i>in vitro</i> y para la vacunación <i>in vivo</i> . Los estudios en diabetes están todavía en fase de experimentación en animales

(Continúa)

Tabla 3. Tratamientos alternativos y experimentales para NPD con pérdida de sensibilidad protectora (continuación)

	Terapia de células madre	Trasplante de células madre mesenquimatosas de médula ósea y páncreas, que pueden diferenciarse a células beta de los islotes bajo la regulación de múltiples factores de crecimiento y hormonas, con el fin de la producción de producción de insulina y mejorar el control glucémico. Se han asociado a mejoría de la NP en estudios en ratas ⁴⁹
Medicina tradicional china	Varios compuestos	Resultados no evaluables por parámetros de la medicina occidental. La moxibustión es una terapia con calor en la que se quema una hierba sobre la piel para estimular un punto de acupuntura
Terapia no medicamentosa	Ejercicio terapéutico	
	Yoga	
	Acupuntura, moxibustión	
Terapia conductual	Terapia racional cognitiva	Intervenciones para alivio del dolor neuropático (no mejoran parámetros de conducción nerviosa)
	Mindfulness	

Un problema serio para el desarrollo de investigaciones sobre el tratamiento de la NP con pérdida de sensibilidad protectora son las brechas de conocimiento en la fisiopatología de la enfermedad, lo que dificulta establecer blancos terapéuticos.

GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; NP: neuropatía periférica; NPD: neuropatía periférica diabética; NOS: óxido nítrico sintetasa; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

Elaboración propia con información tomada de Ziegler et al. 2022³⁶, Calderón-Ospina et al. 2023³⁸, Hakim et al. 2018⁴⁰, Didangelos et al. 2021⁴¹, Prado 2023⁴⁶, Head 2006⁴⁷, Yang et al. 2022⁴⁸, Xue et al. 2021⁴⁹ y Elafros 2022⁵⁰.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se han seguido las recomendaciones pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Armstrong DG, Swerdlow MA, Armstrong AA, Conte MS, Padula WV, Bus SA. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *J Foot Ankle Res.* 2020;13(1):16.
- Ranuve MS, Mohammadnezhad M. Healthcare workers' perceptions on diabetic foot ulcers (DFU) and foot care in Fiji: a qualitative study. *BMJ Open.* 2022;12(8):e060896.
- Tanenberg RJ, Donofrio P. Neuropathic problems of the lower limbs in diabetic patients. En: Levin, O'Neal L. *The diabetic foot.* 7a ed. Philadelphia: Mosby; 2008:34-73.
- Lee PY, Hani SS, Cheng YG, Zainuddin Z, Singh H, Loh KW. The proportion of undiagnosed diabetic peripheral neuropathy and its associated factors among patients with T2DM attending urban health clinics in Selangor. *Malays Fam Physician.* 2022;17(1):36-43.
- Ziegler D, Landgraf R, Lobmann R, Reiners K, Rett K, Schnell O, et al. Screening and diagnosis of diabetic polyneuropathy in clinical practice: A survey among German physicians (PROTECT Study Survey). *Prim Care Diabetes.* 2022;16(6):804-9.
- Burgess J, Frank B, Marshall A, Khalil RS, Ponirakis G, Petropoulos I, et al. Early detection of diabetic peripheral neuropathy: A focus on small nerve fibers. *Diagnostics.* 2021;11(2):165.
- Armstrong DG, Boulton AJ, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Eng J Med.* 2017;376(24):2367-75.
- Chin YF, Yeh JT, Yu HY, Weng LC. Knowledge of the warning signs of foot ulcer deterioration among patients with diabetes. *J Nurs Res.* 2018;26(6):420-6.
- Silva-Tinoco R, Cuatecontzi-Xochitlotzi T, Reyes-Paz Y, Vidal-Santos B, Galindez-Fuentes A, Castillo-Martínez L. Improving foot ulcer risk assessment and identifying associated factors: Results of an initiative enhancing diabetes care in primary settings. *Diabetes Epidemiol.* 2024;14:100195.
- Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):41.
- Ziegler D, Herder C, Papanas N. Neuropathy in prediabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;39(8):e3693.
- Gylfadottir SS, Weerachoenkul D, Andersen ST, Niruthisard S, Suwanwalaikorn S, Jensen, TS. Painful and non-painful diabetic polyneuropathy: Clinical characteristics and diagnostic issues. *J Diabetes Investig.* 2019;10(5):1148-57.
- Anandhanarayanan A, Teh K, Goonoo M, Tesfaye S, Selvarajah D. Diabetic neuropathies. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al, editores. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2000.
- Tesfaye S. Diabetic neuropathy. En: Veves A, Giurini JM, LoGerfo FW. *The Diabetic Foot.* Humana Press; 2006.
- Boulton AJM. End-stage complications of diabetic neuropathy: foot ulceration. *Can J Neurol Sci.* 1994;21(4):S18-S22.
- Sacco I, Noguera G, Bacarin T, Casarotto R, Tozi F. Medial longitudinal arch change in diabetic peripheral neuropathy. *Acta Orthop Bras.* 2009;17(1):13-6.
- Bernstein RK. Physical signs of the intrinsic minus foot. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1945-6.
- Ruder K. Diabetic foot infections and amputations are all too common - Here's what could move the needle. *JAMA.* 2024;331(12):998-1000.

19. Ministerio de Salud de Argentina. Dirección nacional de abordaje integral de enfermedades no transmisibles. Pautas para la prevención y el abordaje del pie diabético. Ministerio de Salud de Argentina; 2021.
20. Ferreira RC. Diabetic Foot. Part 2: Charcot neuroarthropathy. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2020;55(4):397-403.
21. Carmichael J, Fadavi HIF, Shore AC, Tavakoli M. Advances in screening, early diagnosis and accurate staging of diabetic neuropathy. *Front Endocrinol*. 2021;12:671257.
22. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S158-S178.
23. Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN. Screening for diabetic peripheral neuropathy in resource-limited settings. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):55.
24. London NJ, Donnelly R. ABC of arterial and venous disease. Ulcerated lower limb. *BMJ*. 2000;320(7249):1589-91.
25. Hinchliffe RJ, Forsythe R, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong, JP, et al. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(S1):e3276.
26. Beckman JA, Schneider PA, Cote MS. Advances in revascularization for peripheral artery disease. *Circ Res*. 2021;128(12):1885-912.
27. Nelson EA, Aderley U. Venous leg ulcers. *BMJ Clin Evid*. 2016;2016:1902.
28. Rosenbaum AJ, DiPreta JA. Classifications in brief: Eichenholtz classification of Charcot arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(3):1168-71.
29. Akkus G, Sert M. Diabetic foot ulcers: A devastating complication of diabetes mellitus continuous non-stop in spite of new medical treatment modalities. *World J Diabetes*. 2022;13(12):1106-21.
30. International Working Group on the Diabetic Foot. IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease. International Working Group on the Diabetic Foot; 2023.
31. Yang Z, Lou X, Zhang J, Nie R, Lu J, Tu P, et al. Association between early markers of renal injury and type 2 diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:4391-7.
32. Ticse R, Pimentel R, Mazzeti 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(21):114-21.
33. Kanji JN, Anglin RE, Hunt DL, Panju A. Does this patient with diabetes have large-fiber peripheral neuropathy? *JAMA*. 2010;303(15):1526-32.
34. Haque F, Reaz MB, Chowdhury ME, binShapai MI, Malik RA, Alhatou M, et al. A machine learning-based severity prediction tool for the Michigan Neuropathy Screening Instrument. *Diagnostics*. 2023;13(2):264.
35. Gad H, Kalra S, Pinzon R, Gracia RN, Yotsombut K, Coetzee A, et al. Earlier diagnosis of peripheral neuropathy in primary care: A call to action. *J Peripher Nerv Syst*. 2024;29(1):28-37.
36. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, Gurieva I, Al Kaabi J, Mankovsky B. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diab Res and Clin Pract*. 2022;186:109063.
37. Castelli G, Desai KM, Cantone RE. Peripheral neuropathy: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician*. 2020;102(12):732-9.
38. Calderón-Ospina C, Palacios-Sánchez L, Nava-Mesa M, Huertas-Quintero J. Vitaminas B neurotrópicas y neuropatía periférica: estado del arte y acuerdo de expertos. *Acta Neurol Colomb*. 2023;39(4).
39. Serra MC, Kancherla V, Khakharia A, Allen LL, Phillips LS, Rhee MK et al. Long-term metformin treatment and risk of peripheral neuropathy in older Veterans. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;170:1-13.
40. 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):32-40.
41. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Margariti E, Giannoulaki P, Batanis G, et al. Vitamin B12 supplementation in diabetic neuropathy: A 1 year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2021;13(2):395.
42. Hashem MM, Esmail A, Nassar aK, El-Sherif M. The relationship between exacerbated diabetic peripheral neuropathy and metformin treatment in type 2 diabetes mellitus. *Scient Reports*. 2021;11(1):1940.
43. American Diabetes Association. Retinopathy, neuropathy, and foot care: Standards of care in diabetes 2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl.1):S231-S243.
44. Yang R, Yu H, Wu J, Chen H, Wang M, Wang S, et al. Metformin treatment and risk of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus in Beijing, China. *Front Endocrinol*. 2023;14:1082720.
45. Treat-Jacobson D, McDermott MM, Bronas UG, Campia U, Collins TC, Criqui MH, et al. Optimal exercise programs for patients with peripheral artery disease. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(4):e10-e33.
46. Prado F. Neuropatía periférica y vitaminas del complejo B: revisión y algoritmo terapéutico. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr*. 2023;10:128-43.
47. Head KA. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Altern Med Rev*. 2006;11(4):294-329.
48. Yang K, Wang Y, Li YW, Chen YG, Xing N, Lin HB, et al. Progress in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *J Biopha*. 2022;148:112717.
49. Xue T, Zhang X, Xing Y, Liu S, Zhang L, Wang X, et al. Advances about immunoinflammatory pathogenesis and treatment in diabetic peripheral neuropathy. *Front Pharmacol*. 2021;12:748193.
50. Elafros M, Andersen H, Bennett DL, Savellieff MG, Viswanathan V, Callaghan BC, et al. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. *Lancet Neurol*. 2022;21(10):922-36.