

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA DOLOROSA Y  
ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS CON EVIDENCIA CIENTÍFICA**

**MONOGRAFÍA**

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad San Carlos de Guatemala

**José Francisco Linares Gabriel**

**Karla María del Rosario Paniagua Marroquín**

**Médico y Cirujano**

**Ciudad de Guatemala, Guatemala, mayo del 2021**

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Los estudiantes:

- |   |           |               |
|---|-----------|---------------|
| 1. KARLA MARIA DEL ROSARIO PANIAGUA MARROQUÍN | 201400344 | 2808548890302 |
| 2. JOSÉ FRANCISCO LINARES GABRIEL             | 201400345 | 2790574150302 |

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulada:

**TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA  
DOLOROSA Y ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS  
CON EVIDENCIA CIENTÍFICA**

Trabajo asesorado por el Dr. Sergio Castañeda Cerezo y revisado por la Dra. Amy Lucila Castro Taks de Reyes, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

**ORDEN DE IMPRESIÓN**

En la Ciudad de Guatemala, el veintiocho de mayo del dos mil veintiuno

*Magda Francisca Velásquez Tohom*  
Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora de COTRAG



*Jorge Fernando Orellana Oliva*

Vo.Bo.  
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva, PhD.  
Decano

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. KARLA MARIA DEL ROSARIO PANIAGUA MARROQUÍN 201400344 2808548890302
2. JOSÉ FRANCISCO LINARES GABRIEL 201400345 2790574150302

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA  
DOLOROSA Y ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS  
CON EVIDENCIA CIENTÍFICA**

El cual ha sido revisado y aprobado por la **Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom, coordinadora**, y al establecer que cumplen con los requisitos solicitados por esta Coordinación, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veintiocho de mayo del año dos mil veintiuno.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

  
Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora de la COTRAG





**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN  
COTRAG 2021**



Guatemala, 28 de mayo del 2021

Doctora  
Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora de la COTRAG  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotros:

1. KARLA MARIA DEL ROSARIO PANIAGUA MARROQUÍN
2. JOSÉ FRANCISCO LINARES GABRIEL




---



---

Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA  
DOLOROSA Y ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS  
CON EVIDENCIA CIENTÍFICA**

Del cual el asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

**FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES**

Asesor: Dr. Sergio Castañeda Cerezo

Reg. personal 9506




---

Dr. Sergio Castañeda Cerezo, MSc  
MEDICINA INTERNA  
COLEGIADO 2713

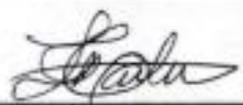
---

col. 2713

---

Revisora: Dra. Amy Lucila Castro Taks

Reg. de personal 20100340




---

Dra. Amy L. Castro T.  
MEDICO Y CIRUJANO  
COL. No. 12,412

---

## **De la responsabilidad del trabajo de graduación:**

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

## **DEDICATORIA**

Dedicamos este trabajo a Dios por habernos permitido llegar hasta este momento, brindarnos salud y darnos la capacidad intelectual para estudiar esta profesión.

A nuestras familias, por estar presentes a lo largo de nuestra carrera y brindarnos su apoyo y cariño incondicional.

A nuestros amigos, por darnos su compañerismo que hizo más fácil y ameno el camino hacia esta meta.

## **AGRADECIMIENTOS**

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Dios, por darnos la vida, salud y el don del servicio a los demás, pilar fundamental de nuestra profesión.

Agradecemos a nuestras familias, por el apoyo incondicional, la paciencia y el amor brindados a lo largo de este camino. Por motivarnos en los momentos difíciles y animarnos a seguir adelante.

Al pueblo de Guatemala, ya que el fruto de su trabajo permite el funcionamiento de nuestra Alma Mater y nos da el privilegio de estudiar una carrera universitaria.

Agradecemos a la Dra. Amy Castro y al Dr. Sergio Castañeda, por brindarnos su tiempo, su apoyo y ser guías para la elaboración de este trabajo.

Finalmente agradecemos a la Universidad San Carlos de Guatemala por formarnos como profesionales y fomentar en nosotros el servicio al pueblo de Guatemala.

# ÍNDICE GENERAL

<b>Introducción</b> .....	<b>i</b>
<b>Planteamiento del Problema</b> .....	<b>iv</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>vi</b>
<b>Métodos y técnicas</b> .....	<b>vii</b>
<b>Contenido temático</b>	
<b>Capítulo 1: Neuropatía Diabética</b> .....	<b>1</b>
<b>Capítulo 2: Tratamiento farmacológico convencional</b> .....	<b>12</b>
<b>Capítulo 3: Efectos adversos e interacciones del tratamiento farmacológico</b> .....	<b>21</b>
<b>Capítulo 4: Alternativas terapéuticas al tratamiento farmacológico convencional</b> .....	<b>23</b>
<b>Capítulo 5: Análisis</b> .....	<b>67</b>
<b>Conclusiones</b> .....	<b>73</b>
<b>Recomendaciones</b> .....	<b>75</b>
<b>Referencias Bibliográficas</b> .....	<b>76</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>76</b>
<b>Bibliografía complementaria</b> .....	<b>109</b>
<b>Índices accesorios</b> .....	<b>110</b>

## PRÓLOGO

El intenso dolor, lo incapacitante y deletéreo para la calidad de vida de un paciente con neuropatía diabética, fueron de los principales motivadores para los investigadores de la presente monografía.

Aun cuando esta complicación de la diabetes mellitus tiene tratamiento, con fármacos de primera, segunda y tercera línea, los efectos adversos y condiciones indeseables para los pacientes no se han podido disminuir.

Los autores decidieron dirigir su investigación en la búsqueda de alternativas terapéuticas para la neuropatía diabética periférica dolorosa, científicamente comprobadas, que ayudaran a la disminución del dolor y las molestias de ésta.

El aporte sustancial que esta monografía brinda, es la confianza de contar con alternativas para pacientes que no toleran la terapia convencional, pero con la suficiente investigación que las sustente. Jóvenes investigadores y futuros médicos como los autores del presente trabajo, dan cuenta de la capacidad investigativa y el talento artístico guatemalteco, pues ellos han sabido imprimirle su sello personal a esta monografía, incluyendo material original y de alta calidad, diseñado por sus propias manos.

El presente trabajo de investigación, al cual me honran en presentar contiene información valiosa, contenida en cinco capítulos. El primer capítulo describe las generalidades de la neuropatía diabética, el segundo capítulo expone el tratamiento farmacológico convencional para esta indicación, el tercer capítulo hace énfasis en los efectos adversos e interacciones farmacológicas del tratamiento farmacológico convencional, el cuarto capítulo describe las distintas alternativas terapéuticas con evidencia científica, finalizando con el quinto capítulo en el cual los autores plasman su análisis y síntesis que permiten al lector sumergirse en las diferentes terapéuticas que están a la vanguardia en el mundo médico, comprendido en una investigación, original, ética, innovadora y sobre todo contextualizada para nuestro medio.

El conocer la calidad de trabajo de José Francisco, desde el primer año de medicina, en unión con los valiosos aportes de Karla María auguraban que en sinergia perfecta serían capaces de realizar un trabajo de alta calidad, como el que me es grato presentar, titulado: "Tratamiento de la neuropatía diabética periférica dolorosa y alternativas terapéuticas con evidencia científica".

Dra. Amy Castro Taks de Reyes

## INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es una enfermedad metabólica crónica cuya prevalencia va en aumento, al igual que sus complicaciones. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la cantidad de diabéticos casi se ha duplicado en 34 años, con una prevalencia registrada en el año 1980 de 4.7% hasta una prevalencia de 8.5% en el año 2014, lo que representa una carga de aproximadamente 422 millones de adultos con esta enfermedad.<sup>1</sup>

La neuropatía diabética es la complicación sintomática más frecuente de la diabetes mellitus, afecta a más de la mitad de pacientes diabéticos con una prevalencia que oscila entre el 29% hasta el 95%, dependiendo del lugar de estudio; por su parte la neuropatía diabética periférica dolorosa tiene una prevalencia de 34.5%, lo que indica que 1/3 de pacientes con neuropatía va a presentar dolor.<sup>2,3</sup> Más del 80% de pacientes con neuropatía no son diagnosticados, ya que no es común que los pacientes asocien los síntomas neuropáticos a la diabetes, por lo que no los refieren.<sup>2,3</sup> El dolor neuropático puede ser tan intenso que interfiere con la calidad del sueño, y afecta psicológicamente a quien lo padece causando ansiedad y depresión, incluso puede llegar a ser incapacitante en algunos pacientes, por lo que la neuropatía diabética periférica tiene la capacidad de afectar la calidad de vida de quien la padece.<sup>4,5</sup>

La pandemia actual de diabetes en la que se vive obliga al médico general a involucrarse en el manejo de esta enfermedad y de todas sus complicaciones, por lo tanto, es importante que todo clínico sea capaz de diagnosticar esta complicación crónica de la diabetes, incluso antes de que se presente el dolor y así brindar el mejor tratamiento disponible, a partir de la seguridad y la tolerancia de cada fármaco.<sup>4</sup>

En el tratamiento del dolor neuropático secundario a diabetes se tiene como primera línea el uso de antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina y los anticonvulsivantes tales como la pregabalina y la gabapentina; la segunda línea se basa en analgésicos opioides y la tercera línea en antiepilépticos de otras familias; estos medicamentos presentan una diversidad de efectos secundarios, así como interacciones importantes con otros fármacos, lo que limita su uso.<sup>6-8</sup>

La prevalencia de la neuropatía diabética aumenta con la edad, por lo tanto, la población más diagnosticada con este problema son los adultos mayores y en menor proporción adultos de mediana edad; ambos grupos son afectados por los efectos secundarios de la terapia farmacológica convencional; <sup>6,9</sup> el anciano con sus comorbilidades recibe polimedicación que limita en ocasiones el uso de estos fármacos, debido a las interacciones farmacológicas que

ponen en riesgo la vida del paciente, por otra parte, el adulto de mediana edad se ve afectado en su rendimiento laboral, ya que una gran mayoría de los medicamentos provoca somnolencia entre otros efectos indeseados.<sup>6,9</sup>

Los medicamentos recomendados para el tratamiento de este tipo de dolor neuropático suelen ser poco tolerados y cuando es necesario pasar a una tercera línea de tratamiento, es ideal derivar al paciente a un especialista en el manejo del dolor por la complejidad de este tipo de pacientes.<sup>10</sup> Por lo tanto, surge la necesidad de investigar la existencia de tratamientos alternativos que sean efectivos para reducir el dolor y que cuenten con una mejor tolerancia y seguridad.

Se han realizado varios estudios que tienen como fin demostrar la eficacia de tratamientos alternativos para ser utilizados solos o como coadyuvantes en la neuropatía diabética dolorosa. Se entiende como tratamiento alternativo a toda aquella terapéutica que no esté incluida en la primera, segunda y tercera línea del tratamiento farmacológico actual, pero que ha demostrado eficacia en estudios científicos.

Varios de los fármacos alternativos se basan en los mecanismos patogénicos que provocan los síntomas de esta enfermedad y están catalogados por algunos autores como medicamentos modificadores de la enfermedad. El estrés oxidativo, por ejemplo, juega un papel importante en la patogenia de la neuropatía diabética periférica dolorosa, por lo que se ha estudiado a un potente antioxidante, el ácido alfa lipoico, el cual tiene la capacidad de reducir los síntomas;<sup>5,11</sup> otras opciones terapéuticas que se han estudiado y han demostrado cierta eficacia es la L-acetilcarnitina, benfotiamina y cannabinoides, fármacos que han sido utilizados como alternativas terapéuticas en varios países para el manejo de la sintomatología de la neuropatía diabética periférica.<sup>5,9,12,13</sup> Los tratamientos no farmacológicos también juegan un papel importante en el manejo del dolor, por ejemplo, la Estimulación Eléctrica Nerviosa Transcutánea (TENS por sus siglas en inglés) y la estimulación de la médula espinal (EME), han demostrado ser útiles para alivio de los síntomas de la neuropatía diabética periférica.<sup>9,14-17</sup>

Todo médico que se involucre en el manejo de la neuropatía diabética periférica debe individualizar al paciente según sus necesidades y tomar en cuenta las comorbilidades de cada persona. Conocer todas las opciones que están disponibles para el manejo del dolor, permite al clínico ofrecer alternativas al tratamiento estandarizado a aquellos pacientes que no toleren los medicamentos de las primeras líneas o fracasen en el alivio del dolor, así como utilizar estas terapias como coadyuvantes.

Por lo anterior, el objetivo general de esta monografía es describir las alternativas terapéuticas al tratamiento farmacológico convencional de la neuropatía diabética periférica con evidencia científica. Como parte de los objetivos específicos de este trabajo, se describen las características principales de la neuropatía diabética periférica, el tratamiento convencional haciendo énfasis en sus interacciones farmacológicas, efectos secundarios y contraindicaciones, finalizando con la exposición de la evidencia actual de los tratamientos alternativos estudiados en esta indicación.

Esta monografía descriptiva es el resultado de una búsqueda exhaustiva de fuentes primarias y secundarias en bases de datos tales como: *Pubmed*, *MEDLINE*, *Scielo*, *Cochrane Library* y *Scholar Google*. Para exponer cada tratamiento alternativo se investigaron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y en algunos casos, estudios observacionales en los cuales el objetivo principal era evaluar el alivio del dolor y otros síntomas neuropáticos en la neuropatía diabética periférica, por otro lado, los ensayos preclínicos fueron tomados en cuenta únicamente para explicar el mecanismo de acción de cada terapia alternativa.

Para una mejor comprensión, el trabajo se divide en cinco capítulos; el primer capítulo trata sobre las características principales de la neuropatía diabética periférica, sus presentaciones clínicas y cómo realizar el diagnóstico; el segundo capítulo da a conocer las primeras tres líneas de tratamiento; en el tercer capítulo se describen los efectos adversos e interacciones farmacológicas; el cuarto capítulo realiza una descripción detallada de cada terapia alternativa con el propósito de brindar a todo médico que lea esta monografía una pauta de cómo utilizar estas terapias en su práctica clínica; finalmente, en el último capítulo se presenta un análisis de la información obtenida en capítulos anteriores.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La complicación crónica más frecuente de la diabetes mellitus es la neuropatía diabética periférica, la cual ha demostrado ser capaz de disminuir la calidad de vida tanto física como mental del paciente al producir cuadros de dolor intenso y en ciertos casos incapacitante.<sup>18</sup> En el tratamiento de esta enfermedad se tiene como primera línea el uso de antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina finalizando con anticonvulsivantes como la pregabalina y la gabapentina, que se recetan con más frecuencia. Estos medicamentos presentan una diversidad de efectos adversos, así como interacciones importantes con otros fármacos.<sup>6,8</sup>

La población más afectada por esta complicación de la diabetes son los adultos mayores y en menor proporción adultos de mediana edad. Los efectos secundarios de los medicamentos convencionales afectan a ambos grupos de pacientes; el anciano con sus comorbilidades recibe polimedicación que limita en ocasiones el uso de fármacos de las primeras tres líneas de tratamiento, debido a las interacciones farmacológicas que ponen en riesgo la integridad del paciente.<sup>6,9,19</sup> Por otra parte, el adulto de mediana edad, aunque en menor proporción, también se ve afectado por los efectos adversos de estas terapias ya que estos interfieren con sus actividades diarias, por ejemplo, la somnolencia que es uno de los principales efectos secundarios en común de estos medicamentos, pueden afectar el rendimiento laboral y/o pueden provocar accidentes en el trabajo.

La analgesia que brindan los medicamentos de las primeras tres líneas es adecuada en la mayoría de los casos, sin embargo, no van dirigidos a los mecanismos que provocan la lesión neuronal, además una parte de los pacientes no responde a este tratamiento y otra parte son afectados por los efectos indeseados que causan abandono terapéutico.

Actualmente se han realizado varios estudios que tienen la finalidad de demostrar la eficacia de tratamientos alternativos para la neuropatía diabética dolorosa; algunos de estos medicamentos han demostrado actuar en los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad por lo que son considerados como los primeros fármacos modificadores de esta patología.<sup>5</sup> Entre los estudios más relevantes están los trabajos de Mijhout et al.<sup>20</sup> y Nguyen et al.<sup>21</sup> los cuales evidencian la efectividad del ácido alfa lipoico en el alivio de los síntomas neuropáticos en la neuropatía diabética periférica.<sup>20,21</sup> Por otra parte, metaanálisis y revisiones sistemáticas como las de Veronese et al.<sup>22</sup> exponen el efecto analgésico que tiene la L-acetilcarnitina, así como su capacidad de mejorar la velocidad de conducción nerviosa en el dolor neuropático secundario a diabetes.<sup>22-24</sup> Entre las alternativas terapéuticas también se han estudiado terapias no

farmacológicas que incluso ayudan a potenciar el efecto analgésico del tratamiento farmacológico convencional. Por ejemplo, la estimulación de la médula espinal (EME), la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS) y la acupuntura, como lo evidencian las revisiones sistemáticas y metaanálisis de Raghunath et al.<sup>16</sup> y Pluijms et al.<sup>25</sup> son las terapias con mejores resultados en el alivio del dolor neuropático por diabetes.<sup>16,25</sup>

En este trabajo se entiende como tratamiento alternativo a toda aquella terapéutica que no esté incluida en la primera, segunda y tercera línea del tratamiento farmacológico actual, pero que ha demostrado eficacia en estudios científicos.

En las guías de práctica clínica actual acerca del manejo del dolor en la neuropatía diabética periférica no se incluyen alternativas terapéuticas a las tres primeras líneas de tratamiento, en casos de nula tolerancia o poca respuesta a estos medicamentos. En algunas revisiones de literatura ya se encuentran incluidas las alternativas terapéuticas como el ácido alfa lipoico, la L-acetilcarnitina y el TENS, sin embargo su descripción es breve y superficial.<sup>5</sup>

Todo médico que se involucre en el manejo de la neuropatía diabética periférica, debe individualizar al paciente según sus necesidades y tomar en cuenta las comorbilidades de cada persona; conocer todas las opciones disponibles para el manejo del dolor neuropático permite al clínico ofrecer alternativas al tratamiento convencional a quienes no lo toleran o no responden de forma adecuada.

Por lo anterior, se considera necesario responder a la pregunta general de investigación: ¿cuáles son las alternativas terapéuticas al tratamiento farmacológico convencional de la neuropatía diabética periférica dolorosa que cuentan con evidencia científica?

En este trabajo se expone las generalidades de la neuropatía diabética periférica, el tratamiento convencional con sus efectos secundarios, contra indicaciones e interacciones farmacológicas, así como los tratamientos alternativos a la primera, segunda y tercera línea de medicamentos para aquellas personas que no toleran o no responden a los fármacos convencionales. Como requisito, las terapias alternativas deben de contar con evidencia científica probada en humanos que demuestren su eficacia para aliviar el dolor.

# OBJETIVOS

## Objetivo general

- Describir las alternativas terapéuticas al tratamiento farmacológico convencional de la neuropatía diabética periférica dolorosa con evidencia científica.

## Objetivos Específicos

1. Caracterizar la neuropatía diabética periférica.
2. Describir el tratamiento farmacológico convencional de la neuropatía diabética periférica dolorosa.
3. Describir los efectos adversos e interacciones medicamentosas del tratamiento farmacológico convencional de la neuropatía diabética periférica dolorosa.
4. Exponer las alternativas terapéuticas al tratamiento farmacológico convencional utilizadas en la neuropatía diabética periférica dolorosa que cuentan con evidencia científica.

## MÉTODOS Y TÉCNICAS

- **Tipo y diseño de estudio**

El presente trabajo comprende una monografía de compilación, con un diseño de investigación tipo descriptivo.

- **Descriptorios utilizados**

A continuación, se enlistan los descriptorios que se utilizaron para la búsqueda de información de esta monografía en idioma español e inglés. En la sección de anexos se presenta una tabla detallada con estos descriptorios clasificados según la base de datos en la que se buscaron.

Descriptorios en Ciencias de la Salud (DeCS):

“Neuropatías diabéticas”, “neuralgia diabética”, “polineuropatía diabética”, “epidemiología”, “factor de riesgo”, “fisiopatología”, “diagnóstico”, “tratamiento farmacológico”, “reacción adversa”, “interacción farmacológica”, “terapia alternativa”, “terapia complementaria”, “ácido tióctico”, “ácido lipoico”, “acetilcarnitina”, “complejo vitamínico”, “tiamina”, “cannabis”, “cannabis sativa”, “analgesia por acupuntura”, “terapia por acupuntura”, “estimulación eléctrica transcutánea del nervio”, “electroestimulación cutánea analgésica”, “TENS”, “estimulación de la médula espinal”, “descompresión quirúrgica”, “acetilcisteína” .

Medical Subject Headings (MeSH):

“Diabetic neuropathies”, “painful diabetic neuropathy”, “diabetic polyneuropathy”, “epidemiology”, “risk factor”, “physiopathology”, “diagnosis”, “medication therapy management”, “side effect”, “adverse reaction”, “drug interaction”, “complementary therapies”, “alternative therapies”, “thioctic acid”, “alpha lipoic acid”, “acetylcarnitine”, “vitamin b complex”, “benphothiamine”, “cannabis”, “acupuncture analgesia”, “acupuncture therapy”, “transcutaneous electric nerve stimulation”, “tens”, “spinal cord stimulation”, “actovegin”, “decompression, surgical”, “surgical decompression”, “acetylcysteine”, “n-acetyl-l-cysteine”.

- **Selección de fuentes de información**

Se realizó una búsqueda exhaustiva de fuentes primarias y secundarias en las siguientes bases de datos electrónicas: *Pubmed*, *MEDLINE*, *Scielo*, *Cochrane Library* y *Scholar Google*; así mismo se buscó información en literatura impresa como libros de medicina interna y de fisioterapia.

- **Selección del material utilizado**

Para la selección del material utilizado en esta monografía se tomaron en cuenta libros, artículos científicos, guías de práctica clínica y revisiones bibliográficas en idioma español e inglés, publicados en los últimos 5 años, con algunas excepciones en las cuales no se encontró bibliografía reciente y cuya información se consideró importante. Con respecto a las fuentes bibliográficas que se utilizaron para la exposición y el análisis de las alternativas terapéuticas, se incluyeron metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales los cuales debían incluir a pacientes con neuropatía diabética periférica. Los estudios pre clínicos se tomaron en cuenta únicamente para exponer los mecanismos de acción de algunos tratamientos.

- **Estrategia de búsqueda**

La búsqueda de información se realizó a través de las bases de datos electrónicas *Pubmed*, *MEDLINE*, *Scielo*, *Cochrane Library* y *Scholar Google* en las cuales se utilizaron los descriptores de la temática enlazados a través del operador lógico “AND”; así mismo se revisó literatura impresa como libros de medicina interna y de fisioterapia. Resultados de esta exploración se encontraron 392 documentos que se relacionaron con el tema de esta monografía. En la sección de anexos se presentan tablas detalladas con todos los descriptores, motores de búsqueda y literatura gris utilizados en este trabajo.

- **Plan de análisis**

Luego de la recolección las fuentes de información relacionados con el tema, ambos autores procedieron a leer y revisar cada documento para seleccionar los que se utilizarían en esta monografía. La selección de cada bibliografía se realizó en base a los criterios de inclusión previamente descritos, por lo que finalmente se tomaron en cuenta 142 documentos, los cuales fueron ingresados al programa Mendeley el cual funcionó como gestor de fuentes bibliográficas. Los dos autores revisaron detalladamente cada documento seleccionado y realizaron fichas de resumen de cada uno, las cuales fueron revisadas posteriormente para la redacción y análisis de este trabajo. En la sección de anexos se presenta una matriz con los artículos seleccionados los cuales fueron clasificados según su tipo y diseño de investigación.

# CAPÍTULO 1: NEUROPATÍA DIABÉTICA

## SUMARIO

- Definición
- Epidemiología
- Factores de riesgo
- Fisiopatología
- Presentación clínica
- Diagnóstico

En este capítulo se presentan las generalidades de la neuropatía diabética con el fin de contextualizar al lector acerca de la situación actual de esta enfermedad, por lo que se describen los factores epidemiológicos, los factores de riesgo, la fisiopatología, las presentaciones clínicas y cómo realizar su diagnóstico. Además, se acompaña de figuras que permitirán una mejor comprensión y síntesis de las presentaciones clínicas de la neuropatía diabética.

### 1.1. Definición

La neuropatía diabética o también conocida como polineuropatía diabética (PND) es la complicación sintomática más frecuente de la diabetes mellitus, afectando a más de la mitad de los pacientes diabéticos alrededor del mundo; esta se define como el daño provocado al sistema nervioso periférico que es secundario únicamente a la diabetes mellitus. La importancia de su diagnóstico temprano radica en que la neuropatía diabética periférica es el principal factor de riesgo para padecer pie diabético y posteriormente una posible amputación del miembro afectado, aumentando así la morbilidad y mortalidad de los pacientes diabéticos.<sup>2,3</sup>

### 1.2. Epidemiología

La neuropatía diabética es la complicación crónica sintomática más frecuente de la Diabetes Mellitus (DM);<sup>7,26</sup> los datos epidemiológicos varían según la demografía, por lo que se han registrado prevalencias que oscilan entre el 29% hasta el 95%,<sup>2</sup> sin embargo la mayoría de estudios concuerdan en que más de la mitad de las personas con DM de más de diez años de evolución llegan a padecer algún tipo de PND.<sup>7,27</sup>

A pesar de que el diagnóstico de esta complicación es clínico, hay evidencia de que un 80% de pacientes diabéticos presentan alteraciones en la velocidad de conducción nerviosa en estudios electrofisiológicos, pero solamente un 34.5% de estas personas llegan a tener dolor.<sup>3,26</sup>

La incidencia de la PND es superior en pacientes con DM tipo dos, comparados con pacientes diabéticos tipo uno, pero en relación a la prevalencia ambos tipos de DM muestran datos similares, mostrando hasta un 51% en pacientes con DM tipo dos y hasta un 50% en pacientes con DM tipo uno.<sup>5</sup> Este comportamiento es multifactorial y podría ser explicado por la diferencia de edades al momento de aparición de la enfermedad y a la fisiopatología de cada tipo de DM.<sup>5</sup>

### **1.3. Factores de riesgo**

La hiperglicemia mantenida es el principal factor de riesgo para desarrollar complicaciones microvasculares en ambos tipos de diabetes mellitus;<sup>5,26</sup> esto ha sido ampliamente descrito por grandes estudios como el *Diabetes Control and Complications Trial*, que demostró que un manejo agresivo de la glicemia disminuyó el apareamiento de neuropatía sintomática a los cinco años en alrededor del 60% de pacientes con DM tipo uno;<sup>27,28</sup> así mismo, el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* demostró la eficacia del control glicémico estricto en pacientes con DM tipo dos, encontrando una reducción del 35% en la incidencia de las complicaciones microvasculares por cada punto porcentual disminuido en la hemoglobina glicosilada.<sup>27</sup> Factores como el tiempo de duración de la DM y la edad del paciente son predictores de padecer PND en ambos tipos de DM.<sup>5,26</sup>

La hipertensión arterial también es un factor de riesgo que afecta principalmente a pacientes con DM tipo dos,<sup>5</sup> como lo demuestra el *United Kingdom Prospective Diabetes Study*; ya que al mejorar la presión arterial de forma estricta se disminuyen las complicaciones microvasculares y macrovasculares en los pacientes diabéticos, teniendo un mayor beneficio el control estricto de la presión arterial que el control glicémico escrupuloso.<sup>27</sup> El síndrome metabólico y cada uno de sus componentes aumentan la probabilidad de padecer neuropatía diabética, a todo lo anterior se suman otros factores de riesgo conductualmente modificables como el tabaquismo, el abuso de alcohol y la obesidad.<sup>5,26</sup>

### **1.4. Fisiopatología**

El mecanismo exacto por el cual la DM induce daño axonal y finalmente daño a toda la neurona no está bien esclarecido; lo que actualmente se conoce sobre la fisiopatología de esta enfermedad se basa principalmente en estudios realizados en animales.<sup>26</sup>

La hiperglicemia sostenida es la causa principal del daño neuronal; ya que niveles constantemente elevados de glucosa en sangre inducen la producción de Especies Reactivas de Oxígeno (EROs) o superóxido, que son neurotóxicas.<sup>5,27</sup> La inflamación y producción de las EROs al oxidarse y posteriormente unirse a su receptor, activa distintas vías de señalización, como la vía de la Caspasa tres y la vía de degradación de ADN nuclear, lo que provoca el daño estructural de la neurona en conjunto con otros mecanismos que se explican a continuación.<sup>5</sup>

Las neuronas del sistema nervioso periférico utilizan tres vías metabólicas para la producción de energía en forma de *Dinucleótido de Nicotinamida y Adenina reducido* (NADH) y *Dinucleótido de Favina y Adenina reducido* (FADH); estos dos productos (NADH y FADH) se obtienen a través del metabolismo de la glucosa y ácidos grasos en la glicólisis, la beta oxidación y el ciclo de Krebs. Normalmente en la beta oxidación se utilizan ácidos grasos de cadena larga para producir *acetil coenzima A*, la cual pasa al ciclo de Krebs para obtener productos como NADH y FADH, sin embargo, en la DM este mecanismo se altera, ya que existe una sobrecarga de sustratos (glucosa) lo que provoca sobresaturación de los transportadores; estos transportadores no son capaces de llevar la *acetil coenzima A* al ciclo de Krebs, provocando que sea metabolizada por otras vías a *Acilcarnitina*, la cual es tóxica para las células de Schwann, los axones y las neuronas de los ganglios de las raíces dorsales de los nervios periféricos.<sup>5</sup>

Otro mecanismo de lesión neuronal es el mediado por la glicosilación no enzimática de los nervios periféricos. La creación de productos finales de la glicosilación avanzada provoca glicosilación no enzimática de distintas proteínas extra e intracelulares, estructurales y funcionales, desencadenando alteraciones en la organización endotelial provocando aterosclerosis y daño neuronal secundario.<sup>5,7,27</sup> La glicosilación no enzimática también afecta a los canales iónicos en la neurona alterando su funcionalidad, por ejemplo, se ha observado un aumento en los canales de sodio dependientes de voltaje en el soma neuronal, con una reducción de los canales de potasio tipo shaker, lo que tiene la capacidad de desarrollar potenciales de acción sin tener previamente un estímulo; esta hiperexcitabilidad explica el mecanismo de acción del dolor crónico espontáneo en la PND.<sup>5</sup> Un componente inflamatorio también se involucra en la aparición de la PND, ya que los productos finales de la glicosilación avanzada se unen a la parte proteica de la mielina convirtiéndose en objetivos de macrófagos para ser fagocitados.<sup>29</sup>

Los mecanismos fisiopatológicos varían según las distintas presentaciones clínicas de la neuropatía diabética. Olmos et al.<sup>29</sup> en su obra “Bases fisiopatológicas para una clasificación de la neuropatía diabética” han realizado una extensa revisión de ellos, la cual se invita al lector a revisar para profundizar en el tema.<sup>29</sup>

## 1.5. Presentación clínica

Los síndromes clínicos que se presentan en el paciente diabético con neuropatía diabética son múltiples y dependen de los patrones de lesión neuronal.<sup>5,26,29</sup> Por lo general, un daño a pequeñas fibras nerviosas se caracteriza por dolor y disestesias a diferencia de las parestesias y pérdida de sensibilidad presentadas en la lesión de las fibras de gran tamaño.<sup>30</sup> A continuación, se desarrollan las distintas presentaciones clínicas de la PND que se describen actualmente.

### 1.5.1. Polineuropatía distal simétrica

La polineuropatía distal simétrica es la presentación clínica más frecuente de todas las neuropatías en la DM,<sup>5,7,26,30</sup> predominando la sintomatología sensorial y en menor proporción los síntomas motores, que suelen aparecer en fases avanzadas de la enfermedad.<sup>26</sup>

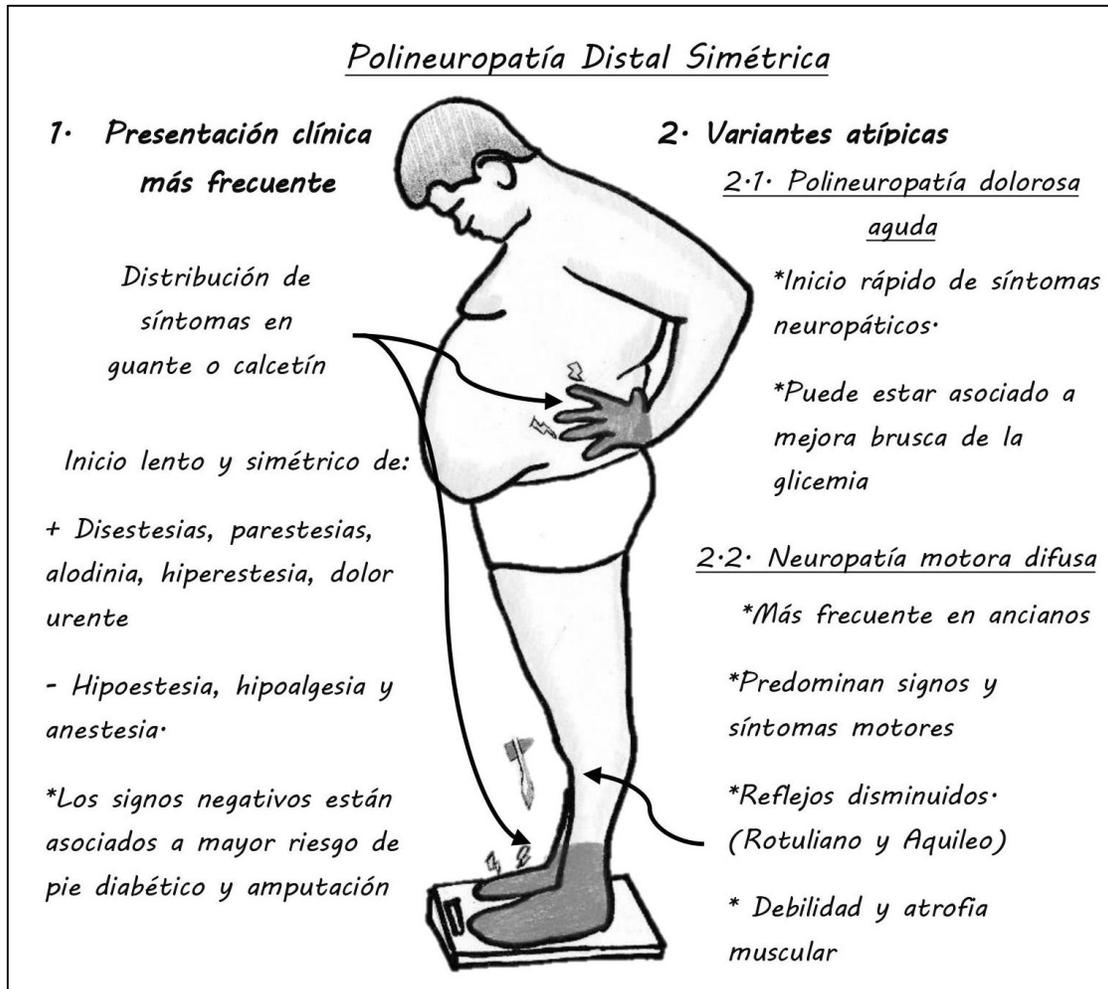
La sintomatología suele iniciar de forma lenta y simétrica, desde la punta de los pies avanzando hacia el resto de la extremidad, afectando en raras ocasiones a los miembros superiores con una distribución en guante.<sup>26</sup> Los síntomas se dividen en positivos como las disestesias, parestesias, dolor urente, alodinia e hiperestesias y en síntomas negativos como la hipoestesia, hipoalgesia e incluso anestesia, ambos presentados en distribución de guante o calcetín; los síntomas negativos son un factor de riesgo para padecer úlceras y pie diabético, convirtiéndose en predictores de estas complicaciones; la característica de estos síntomas es que suelen empeorar por las noches afectando la calidad del sueño del paciente.<sup>7,26</sup>

En la exploración física, los reflejos osteotendinosos están disminuidos, la sensibilidad al frío y al calor están afectadas y en fases avanzadas se observa una atrofia de músculos de pequeño tamaño.<sup>7,26</sup> La falta de sensibilidad es un factor de riesgo para desarrollar úlceras y la alteración de la propiocepción puede provocar deformidades visibles en el miembro inferior, síndrome llamado artropatía de Charcot.<sup>26,31</sup>

En la polineuropatía distal simétrica existen dos variantes atípicas, que no siempre dependen de un mal control glicémico y su aparición se clasifica en aguda, sub aguda o crónica.<sup>26</sup> La primera de estas variantes es la polineuropatía dolorosa aguda, la cual es predominantemente sensitiva; en ocasiones es secundaria a una mejora brusca del control glicémico, caracterizándose por dolor urente en las extremidades, alodinia e hipersensibilidad. La atrofia muscular, pérdida de peso, depresión y anorexia que se presenta en la polineuropatía dolorosa aguda se conoce también como caquexia neuropática.<sup>26,30</sup> La segunda variante atípica es la neuropatía motora difusa, que se presenta principalmente en ancianos con pérdida de masa

muscular, reflejos osteotendinosos disminuidos, debilidad progresiva hasta hacerse incapacitante y a diferencia de la caquexia neuropática, la sensibilidad de las extremidades se conserva.<sup>26</sup>

Figura No. 1 Cuadro clínico de la polineuropatía distal simétrica



Fuente: Elaboración propia, con datos de Vázquez F, Puente P, Viadé J. Neuropatía diabética y pie diabético [en línea]. 2016 [citado 25 Mar 2020]; 12(17):971–81. Doi:10.1016/j.med.2016.09.004

## 1.5.2. Neuropatías focales y multifocales

Las neuropatías focales y multifocales son menos frecuentes y están relacionadas a una edad avanzada. En este tipo de neuropatías se describen las siguientes presentaciones clínicas y se resumen en la figura número 2.

### 1.5.2.1. Mononeuropatías

Es el síndrome caracterizado por la lesión de un solo nervio que agrupa dos tipos de neuropatías,<sup>26</sup> la primera es la neuropatía de pares craneales donde la clínica varía según los nervios craneales afectados; el par craneal comúnmente dañado es el par III, siguiendo sin un

orden específico los pares craneales IV, VI y VII; esta mononeuropatía se asocia a pacientes de edad avanzada con DM tipo dos.<sup>26</sup> El segundo tipo de mononeuropatía es la mediada por compresión, al igual que la neuropatía de pares craneales la clínica depende del nervio afectado y no difiere al de las personas no diabéticas; los principales paquetes nerviosos dañados son el nervio mediano de la muñeca, el nervio cubital, el peroneo y el nervio femorocutáneo.<sup>26</sup>

#### 1.5.2.2. Amiotrofia diabética

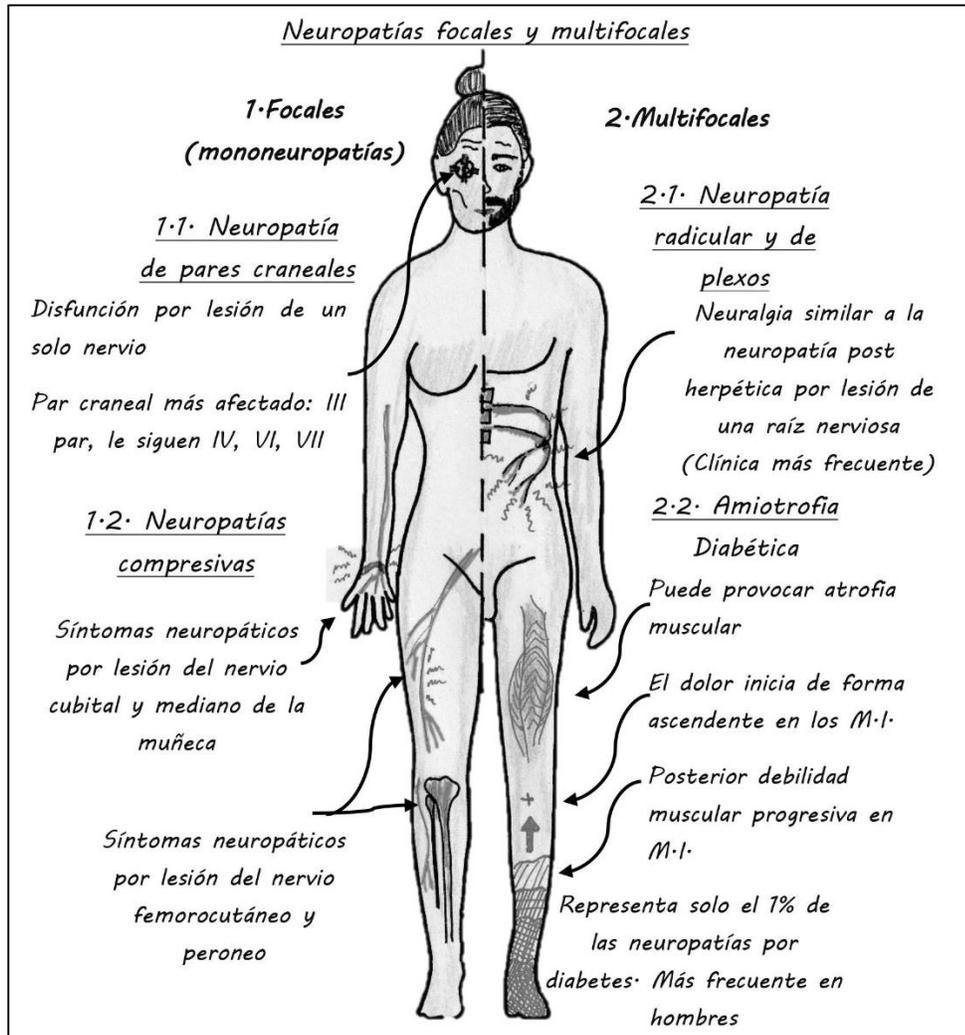
También conocida como neuropatía motora proximal o síndrome de Bruns-Garland, es un tipo de neuropatía multifocal poco frecuente afectando a menos del 1% de todos los diabéticos, principalmente adultos varones arriba de los cincuenta años.<sup>32</sup>

La sintomatología del paciente inicia con dolor en miembros inferiores, que en algunos casos se extiende a los muslos y a la cintura pélvica, unas semanas después aparece debilidad asimétrica en miembros inferiores que se hace progresiva, atrofia muscular y pérdida de peso que es característico de este síndrome.<sup>26,32</sup> En los hallazgos clínicos se observa hiporreflexia en el reflejo rotuliano y aquiliano asociado a debilidad asimétrica, pese a esto la sensibilidad suele estar conservada, a menos que el paciente presente otra forma de PND que la disminuya. Por lo general este síndrome remite al mejorar la glicemia de forma constante.<sup>26,32</sup>

#### 1.5.2.3. Neuropatía radicular y de plexos

En ocasiones especiales la neuropatía diabética simula síndromes compresivos, dolor tipo herpético y dolor abdominal de otras causas, secundario al daño causado a los plexos lumbosacros, toracoabdominales y/o cervicales desarrollando un cuadro clínico de dolor y otros síntomas sensitivos localizados. Lo más común en este tipo de radiculopatía es el daño unilateral de los nervios intercostales, desencadenando un cuadro doloroso agudo de una sola raíz nerviosa a nivel toracoabdominal confundiendo con neuralgia post herpética.<sup>26</sup>

Figura No. 2. Presentación clínica de las neuropatías focales y multifocales.



Fuente: Elaboración propia, con datos de Vázquez F, Puente P, Viadé J. Neuropatía diabética y pie diabético [en línea]. 2016 [citado 25 Mar 2020]; 12(17):971–81. Doi:10.1016/j.med.2016.09.004  
Abreviaturas: M.I: miembros inferiores

### 1.5.3. Neuropatía autonómica

A pesar de que es tan frecuente como la neuropatía distal simétrica, la neuropatía autonómica es infradiagnosticada, debido a la poca especificidad de los síntomas o la ausencia de los mismos y el inicio insidioso de su clínica.<sup>26</sup> La presencia de este tipo de neuropatía se relaciona con una menor esperanza de vida, demostrando una mortalidad tres veces más alta a los cinco años en comparación con pacientes que no la padecen.<sup>33</sup>

La presencia de la neuropatía diabética autonómica afecta la actividad vasomotora, provocando alteraciones en la microcirculación de la piel; este tipo de pacientes presentan

hiperhidrosis o anhidrosis, lo que es un factor de riesgo para que la piel se agriete.<sup>26,34</sup> La pérdida de respuesta a las hormonas contrarreguladoras tales como la adrenalina, que se observa en la neuropatía autonómica, provocan una baja o nula respuesta sintomatológica a episodios de hipoglicemia, es decir que las manifestaciones se verán disminuidas y pasarán desapercibidas para quien la padece.<sup>26,34</sup> Existen trastornos más complejos con relación a la neuropatía autonómica que se han estudiado y descrito a profundidad como los que se presentan a continuación y se resumen en la figura número 3.

#### 1.5.3.1. Neuropatía autonómica cardiovascular

En la presentación clínica de la neuropatía diabética autonómica cardiovascular predominan los síntomas secundarios a la disfunción parasimpática debido al daño provocado al nervio vago;<sup>35</sup> entre los síntomas parasimpáticos se encuentra la intolerancia al ejercicio la cual provoca un aumento desproporcionado de la frecuencia cardiaca y elevación de la tensión arterial. Durante el ejercicio moderado, situaciones de estrés y otros estímulos leves, la frecuencia cardiaca puede no modificarse, lo cual se asocia a una neuropatía autonómica más severa.<sup>35</sup> Las alteraciones en el sistema nervioso simpático se presentan como hipotensión ortostática que en algunas ocasiones se acompaña de mareos, sensación de debilidad y en casos severos de síncope.<sup>26,34,35</sup>

#### 1.5.3.2. Neuropatía autonómica gastrointestinal

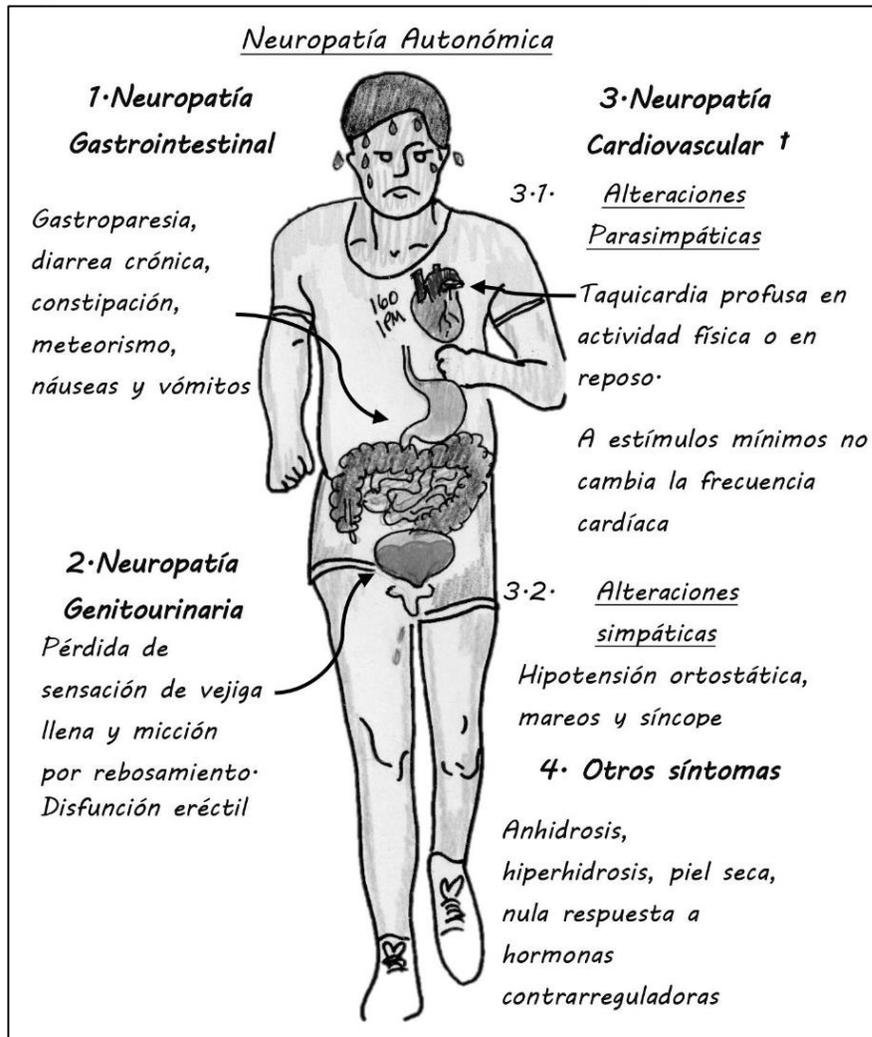
Los síntomas varían según la porción del tracto gastrointestinal dañado, por ejemplo, cuando el estómago es el afectado se observa un síndrome llamado gastroparesia diabética, el tipo más frecuente de neuropatía diabética gastrointestinal que afecta a más del 50% de los diabéticos de larga duración; los síntomas están asociados al vaciado gástrico lento y suelen ser sensación de plenitud, meteorismo, náuseas y vómitos.<sup>26,36</sup>

La diarrea crónica se observa con mayor frecuencia en pacientes con afectación del intestino delgado; el daño neurológico está involucrado en la etiopatogenia, pero se ha observado que la diarrea crónica en diabéticos es multifactorial, entrando en juego el sobrecrecimiento bacteriano y los medicamentos consumidos por el paciente, por otra parte, la constipación e incontinencia fecal se asocia al daño del intestino grueso.<sup>34,36</sup>

#### 1.5.3.3. Neuropatía autonómica genitourinaria

La afectación del sistema urinario se presenta como alteración en la percepción del llenado de la vejiga provocando micción por rebosamiento e hidronefrosis y en varones la disfunción eréctil puede estar asociada a neuropatía autonómica genitourinaria.<sup>26,34</sup>

Figura No. 3. Presentación clínica de la neuropatía autonómica



Fuente: Elaboración propia, con datos de Vázquez F, Puente P, Viadé J. Neuropatía diabética y pie diabético [en línea]. 2016 [citado 25 Mar 2020]; 12(17):971–81. Doi:10.1016/j.med.2016.09.004

† Pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular tienen más riesgo de padecer isquemia e infarto agudo al miocardio silente.

## 1.6. Diagnóstico

El diagnóstico de la neuropatía diabética periférica debe ser por exclusión ya que neuropatías de otras causas también se presentan en el paciente diabético.<sup>5,34</sup> Este trabajo se centra en el diagnóstico de la polineuropatía distal simétrica al ser la más frecuente y por ende la más estudiada en cuanto a su tratamiento sintomático.

La *American Diabetes Association* (ADA) recomienda que todo paciente con DM tipo uno de más de cinco años de evolución y todo paciente con DM tipo dos, tiene que ser evaluado por

lo menos una vez al año para descartar algún tipo de neuropatía diabética periférica.<sup>34</sup> El diagnóstico se realiza utilizando la historia clínica y pruebas clínicas simples, apoyándose con distintas escalas que permitan una mejor certeza en el diagnóstico, tales como la escala “*Douleur Neuropathique 4 Questions*” (DN4), la escala “*Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms*” (LANSS), la escala “*Michigan Neuropathy Screening Instrument*” (MNSI), entre otros cuestionarios validados para el diagnóstico de esta enfermedad; estas escalas brindan una especificidad y sensibilidad de más del 80% al momento de realizar el diagnóstico.<sup>5,10</sup> (anexos 5, 6 y 7)

También es importante medir el impacto en la calidad de vida de los pacientes con cuestionarios como “*painDETECT Questionnaire*”, la Prueba de Ansiedad y Estrés, la escala “*Profile of Mood States*”, entre otras escalas. La medición del impacto de la calidad de vida, ayudará a evaluar la necesidad de derivar al paciente a un profesional en salud mental, lo que afectará positivamente al resultado del tratamiento.<sup>5,10,34</sup>

A pesar que la historia clínica muestra un buen porcentaje de sensibilidad en el diagnóstico de la neuropatía, siempre es necesario realizar un examen físico para evaluar la posibilidad de otras causas de dolor, también un examen neurológico bien dirigido tiene la capacidad de diferenciar el tipo de fibras nerviosas que están afectadas lo que ayuda a observar el nivel de lesión neuronal del paciente.

#### 1.6.1. Evaluación de fibras nerviosas de pequeño tamaño

Se sugieren dos exámenes clínicos para dicha evaluación; el primer examen revisa la sensibilidad superficial utilizando la prueba de Pinprick, prueba que consiste en utilizar un alfiler con punta roma para presionar distintas áreas de la región dorsal de las falanges, sugiriendo lesión de las pequeñas fibras nerviosas cuando el paciente sea incapaz de percibir el estímulo; la segunda prueba es utilizar objetos fríos y calientes para examinar la sensibilidad térmica del paciente ya que en la lesión neuronal suele estar disminuida.<sup>5,26,34</sup>

#### 1.6.2. Evaluación de fibras nerviosas largas

Para el examen físico de las fibras nerviosas largas se evalúan principalmente tres parámetros: la propiocepción, la vibración y la sensibilidad protectora.<sup>5</sup> En la evaluación de la vibración se debe utilizar un diapason de 128 Hz, colocándolo en la punta del primer dedo o en el maléolo externo de ambos pies.<sup>7,26</sup> Para la evaluación de la sensibilidad protectora se recomienda utilizar un monofilamento de diez gramos,<sup>34</sup> aplicándolo de forma aleatoria en varios puntos de la región plantar y dorsal de los pies, evitándose las zonas de hiperqueratosis; el

monofilamento se tiene que doblar al presionarlo contra la superficie y el paciente tendría que percibir el filamento, de lo contrario se considera positivo para lesión neuronal.<sup>26,34,37</sup> Los reflejos osteotendinosos muestran una alta sensibilidad pero baja especificidad para examinar la lesión de las fibras nerviosas largas; se recomienda evaluar sobre todo el reflejo aquileo que es el más afectado.<sup>7</sup>

Todas estas pruebas no solo indican lesión neuronal, también tienen la capacidad de predecir complicaciones futuras de la PND como las úlceras y el pie diabético.<sup>34</sup> Por otra parte los exámenes electrofisiológicos no están indicados como estudios de rutina para diagnosticar la PND, únicamente se recomiendan en casos excepcionales en donde la sospecha de neuropatía es alta y la clínica es atípica.<sup>34</sup>

Como se mencionó anteriormente, en la polineuropatía distal simétrica así como en otros tipos de neuropatía diabética los síntomas positivos tales como las disestesias, parestesias, dolor urente, alodinia e hiperestesias son los más molestos para el paciente y por lo tanto el tratamiento farmacológico actual va dirigido a disminuir estos síntomas.<sup>26</sup> A continuación, se presentan las tres líneas de tratamiento actual para el manejo sintomático de pacientes con neuropatía diabética periférica.

## CAPÍTULO 2: TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CONVENCIONAL

### SUMARIO

- **Primera línea de tratamiento**
- **Segunda línea de tratamiento**
- **Tercera línea de tratamiento**
- **Consideraciones generales**

En este capítulo se expone cada una de las familias farmacológicas de las primeras líneas del tratamiento convencional de la neuropatía diabética periférica; se presenta la descripción de cada familia de medicamentos, su mecanismo de acción, dosis iniciales sugeridas y cómo se recomienda realizar la titulación para llegar a dosis máximas. En el anexo número 8 se presenta una tabla de resumen del régimen de este tratamiento para que el lector pueda visualizar de manera más sencilla las dosis de cada fármaco.

### 2.1. Primera línea de tratamiento

La primera línea de tratamiento de la neuropatía diabética periférica incluye antidepresivos y anticonvulsivantes; actualmente agentes tópicos como la capsaicina y la lidocaína se consideran parte de la primera línea y su uso como monoterapia ha sido efectivo en algunos casos.

#### 2.1.1. Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos son una familia de fármacos cuyo efecto analgésico en el dolor neuropático se da al inhibir la recaptación de noradrenalina y serotonina en la neurona pre sináptica. Esta familia de fármacos incluye la imipramina, amitriptilina, desipramina y nortriptilina, pero es la amitriptilina la molécula más utilizada en la PND.<sup>38</sup>

##### 2.1.1.1. Amitriptilina:

La amitriptilina es el fármaco más estudiado de esta clase de medicamentos, ha demostrado ser eficaz en el alivio del dolor neuropático, pero la poca tolerancia asociada a sus efectos adversos limita su uso. La dosis inicial recomendada es de 10-25 mg antes de dormir, se evalúa cada semana y si es necesario se puede incrementar 10 mg semanalmente hasta una dosis máxima de 150 mg/día.<sup>9,19,39,40</sup> Se sugiere administrar la dosis de diez a doce horas previo a la

hora de despertar para evitar la somnolencia durante el día, síntoma que con frecuencia provoca abandono terapéutico.<sup>41</sup>

### 2.1.2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Tanto la serotonina como la noradrenalina son neurotransmisores que juegan un papel importante en la regulación de los mecanismos endógenos inhibitorios del dolor, por lo que el desequilibrio de estas monoaminas conduce a una sobre estimulación del sistema nervioso central provocando dolor persistente. De esta manera los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) logran la inhibición de las señales dolorosas al evitar la recaptación de serotonina y noradrenalina, con esto se logra mantener una mayor concentración de estos neurotransmisores en la sinapsis nerviosa.<sup>42</sup> Los fármacos más estudiados de esta clase son la duloxetina y la venlafaxina.

#### 2.1.2.1. Duloxetina:

La duloxetina es uno de los tres fármacos que la *American Diabetes Association* (ADA) recomienda como tratamiento inicial en la PND; además, junto con la pregabalina son aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), por la *Health Canada* y la Agencia Europea de Medicamentos, para el manejo de dolor neuropático en DM.<sup>34,42</sup>

La duloxetina presenta una mayor tolerancia en comparación con los antidepresivos tricíclicos, esto es secundario a la afinidad escasa con receptores histamínicos, dopaminérgicos, opioides, gabaérgicos, de glutamato y de acetilcolina que son responsables de los efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos.<sup>42,43</sup> En estudios comparativos, la duloxetina no muestra un mayor efecto analgésico en comparación con la pregabalina y la amitriptilina, sin embargo, es mejor tolerada que estos dos últimos.<sup>43</sup> Se sugiere iniciar con una dosis de 30-60 mg una vez al día, e ir titulando la dosis aumentando 30 mg cada semana, si es necesario, hasta una dosis máxima de 120 mg/día.<sup>9,19,39,40</sup>

#### 2.1.2.2. Venlafaxina:

La venlafaxina no cuenta con la aprobación de la FDA para tratamiento del dolor neuropático,<sup>44</sup> sin embargo, existe evidencia sobre su eficacia, seguridad y adecuada tolerancia en la neuropatía diabética.<sup>45</sup> La dosis sugerida es de 37.5 mg dos veces al día; se puede incrementar 37.5 mg cada semana hasta tener el efecto analgésico deseado, llegando hasta una dosis máxima de 300 mg/día.<sup>9,19,39,40</sup> La venlafaxina es capaz de provocar anomalías de la conducción cardíaca, representando una de las limitantes de su uso en pacientes diabéticos con

riesgo cardiovascular.<sup>42,45</sup> En caso de suspender el tratamiento se hará de manera progresiva para evitar el síndrome de discontinuación o retirada.<sup>45</sup>

### 2.1.3. Bloqueadores de canales de calcio o gabapentinoides

Esta familia de fármacos incluye la pregabalina y la gabapentina, los cuales son los más utilizados por presentar una adecuada eficacia y tolerancia en el manejo del dolor neuropático en la PND.

#### 2.1.3.1. Pregabalina:

La pregabalina es un ligando que se une de forma selectiva a la subunidad proteica  $\alpha 2\delta$  de los canales de calcio dependientes de voltaje, localizados en las terminales presinápticas de las neuronas cerebrales y de la médula espinal; al unirse a estos canales provoca la inhibición de la liberación de los neurotransmisores excitatorios, mitigando la transmisión del dolor.<sup>5,44,46</sup>

Este fármaco se considera la mejor opción terapéutica para los pacientes diabéticos, ya que, comparada con la duloxetina y la gabapentina, ha demostrado mayor eficacia en el alivio del dolor neuropático además de mejorar la calidad del sueño.<sup>34,47,48</sup> La guía de práctica clínica basada en la evidencia en el tratamiento de la PND de la Academia Americana de Neurología recomienda con un nivel A el uso de pregabalina como primera elección para el manejo del dolor neuropático.<sup>48</sup> La dosis inicial sugerida es de 75 mg dos veces al día que se debe evaluar cada semana para valorar el aumento de la dosis de 25-150 mg semanalmente, sin sobrepasar los 600 mg/día.<sup>9,19,39,40</sup>

#### 2.1.3.2. Gabapentina:

A pesar de compartir el mismo mecanismo de acción con la pregabalina, la gabapentina aún no está aprobada por la FDA para tratar el dolor en la PND, sin embargo, la ADA recomienda su uso como tratamiento inicial.<sup>34,44,48</sup> La gabapentina muestra un efecto analgésico más rápido comparado con la duloxetina, pero la duloxetina tiene menos efectos adversos; esta es una de las razones por lo que la duloxetina ya está aprobada por la FDA para su uso en la PND y la gabapentina aún no.<sup>49</sup>

La dosis inicial sugerida es de 300 mg dos veces al día o bien antes de dormir. Se puede incrementar la dosis de 100-300 mg cada semana, evitando sobrepasar una dosis de 3600 mg/día. En el paciente anciano se recomienda una dosis de 100-300 mg/día.<sup>9,19,39,40</sup>

En algunos casos, el uso de los fármacos mencionados anteriormente se ve limitado por la baja tolerancia, efectos adversos sistémicos, interacciones farmacológicas, entre otros

factores. Esta situación es muy frecuente en pacientes ancianos, ya que las comorbilidades que presentan lo llevan a la polifarmacia, haciendo más difícil elegir el tratamiento a utilizar. Esta situación ha aumentado el interés por el uso de terapias tópicas que proporcionen alivio disminuyendo la aparición de efectos secundarios.<sup>50,51</sup>

#### 2.1.4. Agentes tópicos

Dos son los agentes tópicos que se incluyen en la primera línea de tratamiento en la neuropatía diabética periférica, los cuales se describen a continuación.

##### 2.1.4.1. Capsaicina

La capsaicina es un alcaloide natural extraído del ají rojo o pimiento picante, que actúa como un potente y altamente selectivo agonista de los *Receptores de Potencial Transitorio Vaniloide del Subtipo Uno (TRPV1* por sus siglas en inglés). Los *TRPV1* son una subfamilia de los *Receptores de Potencial Transitorio (TRP* por sus siglas en inglés), que son canales iónicos que se encuentran en las terminaciones nerviosas de los nociceptores y juegan un rol importante en la detección y transducción de las señales dolorosas al Sistema Nervioso Central (SNC).<sup>44,52</sup> Al presentarse un estímulo doloroso, ya sea por un evento mecánico, químico o térmico, se genera una señal nociceptiva que activa los TRP, lo que permite la apertura de los canales iónicos logrando la despolarización de la membrana y generando los potenciales de acción, para conducirlos al SNC.<sup>52</sup> Los efectos analgésicos de la capsaicina se deben a una desensibilización funcional o taquifilaxia de los nociceptores que disminuyen la capacidad de las neuronas sensitivas para transmitir señales hacia el SNC por la sobresaturación.<sup>44,50-53</sup>

Existen varias presentaciones de capsaicina cuyas concentraciones van desde 0.025% al 8%. En el 2011, la guía de práctica clínica basada en la evidencia de la Asociación Americana de Neurología, recomendó el uso de crema de capsaicina al 0.075% para el tratamiento del dolor en la PND, sin embargo, esta opción terapéutica aún no está aprobada por la FDA para esta indicación.<sup>48</sup>

En el 2019, la Unión Europea aprobó el uso del parche de capsaicina al 8% en la PND como monoterapia o como coadyuvante al tratamiento oral,<sup>54</sup> ya que es eficaz tanto en el alivio del dolor neuropático así como en la reducción en las interferencias del sueño.<sup>50</sup> Los parches de capsaicina al 8% han demostrado una analgesia similar a la que se obtiene con el uso de la pregabalina a dosis óptimas, lo que hace a estos parches una opción terapéutica para aquellos pacientes que no toleren los fármacos orales;<sup>55</sup> sin embargo, debido a la alta concentración de capsaicina, el uso de estos parches se asocia a efectos adversos locales en el área de aplicación

tales como: escozor, eritema y edema, por lo que se están estudiando parches de capsaicina a concentraciones menores, como el parche de capsaicina al 0.625% que hasta el momento presenta una respuesta y seguridad adecuada.<sup>51,55</sup>

#### 2.1.4.2. Lidocaína

Es un anestésico local que logra un efecto analgésico mediante el bloqueo de canales de sodio, esto evita la despolarización de las neuronas sensitivas y por lo tanto no se generan potenciales de acción que lleguen al SNC.<sup>44</sup>

La Academia Americana de Neurología en el 2011, recomendó el uso de los parches de lidocaína al 5% para el alivio del dolor en la PND, sin embargo, la lidocaína no está aprobada por la FDA para esta indicación.<sup>48</sup> Se recomienda el uso diario de parches de lidocaína al 5%, colocando el parche en el área afectada por un tiempo no mayor a doce horas y se debe esperar mínimo otras doce horas para la aplicación de un nuevo parche.<sup>7,9,38,39,44</sup>

Además de demostrar eficacia en la reducción del dolor, se ha evidenciado que los parches de lidocaína mejoran la calidad de vida y aumenta la sensación de satisfacción en el paciente, por lo que son una opción muy atractiva para el manejo de los síntomas de esta enfermedad.<sup>56</sup>

## 2.2. Segunda línea de tratamiento

Los fármacos que conforman la segunda línea de tratamiento de la neuropatía diabética periférica son los opioides, los cuales se clasifican en dos grandes grupos como se describen a continuación.

### 2.2.1. Opioides Menores

El tramadol es un opioide menor de acción central que proporciona sus efectos nociceptivos a través de dos mecanismos: el primero, como agonista de los *receptores opioides  $\mu$*  reduciendo el *Adenosín Monofosfato cíclico* (AMPc) intracelular y modulando la liberación de neurotransmisores como la sustancia P, la dopamina, la acetilcolina y noradrenalina. El segundo mecanismo es a través de la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina, impidiendo así la transmisión del dolor;<sup>38,40,44,57</sup> pero su eficacia en el dolor neuropático se ha relacionado principalmente con la inhibición de la recaptación de serotonina.<sup>40</sup>

Los datos actuales sobre la eficacia del tramadol en el dolor neuropático son limitados. En el 2011, la Academia Americana de Neurología recomendó con un nivel B el uso de tramadol en la PND, a pesar de esto, aún no es aprobada por la FDA para esta indicación.<sup>48</sup>

La dosis inicial recomendada es de 50 mg cuatro veces al día, hasta una dosis máxima de 400 mg/día. En el paciente anciano se recomienda una dosis de 12.5 a 25 mg cuatro o tres veces al día, sin sobrepasar una dosis de 300 mg/día. <sup>9,19,39,40</sup>

### 2.2.2. Opioides Mayores:

Existe evidencia que los opioides mayores han demostrado eficacia en disminuir del 30% al 50% del dolor neuropático, además de disminuir la discapacidad que este provoca. <sup>38,48,58</sup> Los opioides más utilizados para el dolor neuropático son la morfina, oxicodona, metadona y tapentadol; <sup>38,58-60</sup> estos opioides presentan un buen nivel de analgesia, pero su uso se ve limitado debido a los efectos adversos que presentan y el alto riesgo de abuso y adicción.

El tapentadol es el único opioide aprobado por la FDA desde el 2011 para su uso en la PND. <sup>34,61</sup> Este fármaco presenta dos mecanismos de acción que proporcionan su efecto analgésico, el primero es a través de un efecto agonista débil de los *receptores opioides  $\mu$*  y el segundo al inhibir la recaptación de noradrenalina. <sup>44,61</sup> Debido a su menor afinidad por los *receptores opioides  $\mu$* , el tapentadol presenta menos efectos adversos y en menor intensidad que los demás opioides, haciendo más atractivo su uso; <sup>40</sup> sin embargo, la ADA recomienda utilizarlo con cautela por el riesgo a dependencia y adicción. <sup>34</sup>

La dosis inicial recomendada de tapentadol es de 100 mg dos veces al día y se sugiere ir aumentando paulatinamente hasta alcanzar una dosis de 250 mg dos veces al día. En el paciente anciano se recomienda una dosis menor que consiste en 25 mg dos veces al día. <sup>9,19,39,40</sup>

## 2.3. Tercera línea de tratamiento

La tercera línea de tratamiento incluye anticonvulsivantes de otras familias ajenas a los gabapentinoides. Se recomienda que sea un médico especialista del dolor quien dé seguimiento a pacientes que requieran iniciar alguno de estos fármacos.

### 2.3.1. Anticonvulsivantes:

Entre los anticonvulsivantes que son utilizados para el manejo del dolor neuropático se encuentran la carbamazepina, oxcarbamazepina, topiramato y el ácido valproico. No existe evidencia de alta calidad sobre la eficacia y seguridad de estos medicamentos a largo plazo en el manejo del dolor neuropático, por lo que se recomienda el uso cauteloso de estos anticonvulsivantes debido a las interacciones farmacológicas que presentan. <sup>41,44</sup>

La carbamazepina se ha estudiado desde hace varios años en el manejo del dolor neuropático, sin embargo, la evidencia no es suficiente para recomendarlo en el tratamiento de

la neuropatía diabética periférica.<sup>41,44,62</sup> Si se inicia terapia con este fármaco, es necesario considerar la realización de laboratorios control regularmente por el riesgo a leucopenia o hiponatremia inducida por la carbamazepina.<sup>63</sup> La dosis sugerida es de 100 mg/día, y puede aumentarse paulatinamente de 100-200 mg cada semana hasta alcanzar una dosis máxima de 1200 mg/día.<sup>9,19,39,40</sup>

La oxcarbamazepina es mejor tolerada que la carbamazepina, pero al igual que el ácido valproico, la evidencia actual sobre su eficacia y seguridad aún no está bien determinada.<sup>44,48,63</sup> El topiramato por su parte ha mostrado un efecto analgésico similar al de la gabapentina, sin embargo, la Academia Americana de Neurología no recomienda su uso en esta indicación por falta de datos.<sup>48,64</sup>

### 2.3.2. Antagonistas de los receptores N-metil-D-aspartato:

El fármaco más estudiado de esta familia para la PND es el dextrometorfano.<sup>44,65</sup> La Academia Americana de Neurología en el 2011 sugirió que el uso de este medicamento es efectivo tanto para disminuir el dolor como para mejorar la calidad de vida del paciente.<sup>48</sup> La dosis recomendada es de 100 mg cuatro veces al día y puede incrementarse paulatinamente si es necesario hasta una dosis máxima de 960 mg/día.<sup>9,19,39,40</sup> El inconveniente con el dextrometorfano es que se metaboliza rápidamente por el *citocromo P450 2D6* por lo que se requieren de dosis altas para mantener el efecto analgésico, por lo que puede combinarse con quinidina, la cual inhibe al *citocromo P450 2D6* para aumentar la duración de la analgesia.<sup>66</sup>

## 2.4. Consideraciones generales del tratamiento farmacológico convencional

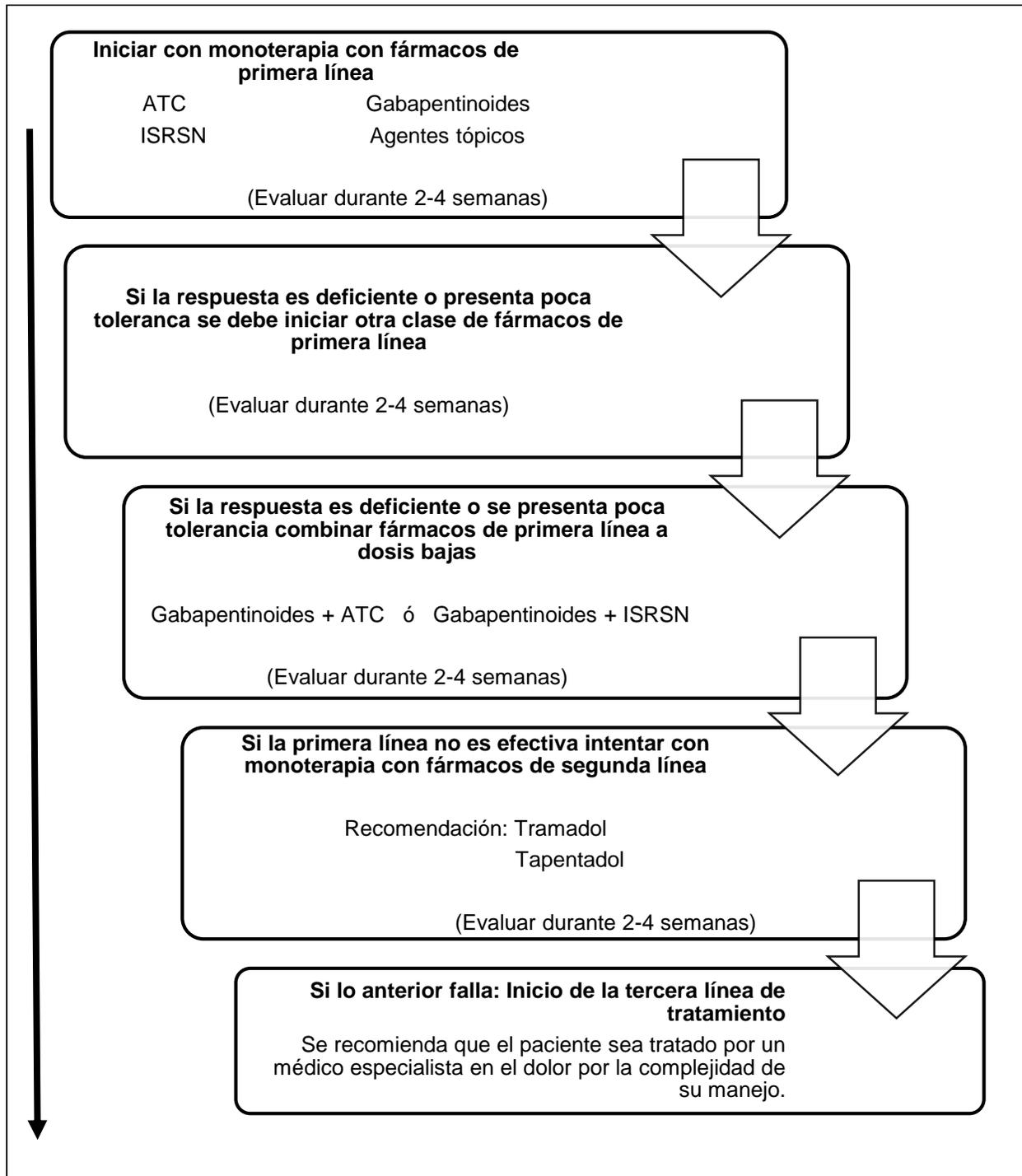
Al hacer diagnóstico de la PND, se recomienda iniciar monoterapia oral con algún fármaco de la primera línea de tratamiento, se sugiere evaluar al paciente de dos a cuatro semanas luego de iniciado el tratamiento para determinar la respuesta al mismo; si la respuesta es adecuada, el tratamiento continúa y si se logra mantener una respuesta apropiada por tres meses se debe valorar disminuir la dosis gradualmente. Si los síntomas neuropáticos reaparecen, se regresa a la dosis efectiva (ver figura no. 4).<sup>10,39,59</sup> Por otro lado, si luego de dos a cuatro semanas se evidencia una respuesta parcial al tratamiento, es necesario considerar aumentar la dosis de dicho fármaco, si la respuesta es deficiente o se muestra poca tolerancia se debe de iniciar otra clase de medicamento de primera línea, combinarlos o pasar a la segunda línea de tratamiento.<sup>10,39,59</sup> Se recomienda evitar las combinaciones de medicamentos de la primera línea en pacientes ancianos, debido a que esto aumenta la aparición de efectos secundarios, tales como somnolencia, mareos, estreñimiento, etc., así mismo, puede presentarse interacciones medicamentosas que pongan en riesgo la vida del paciente, por ejemplo, la mayoría de los

fármacos de las primeras líneas, al combinarlos, pueden incrementar los efectos tóxicos de los depresores del SNC. De manera similar recomienda evaluar el tratamiento con los fármacos de la segunda línea, valorando de dos a cuatro semanas cada medicamento y si no se tiene el efecto esperado se avanza a la tercera línea de tratamiento.<sup>10,59</sup>

El manejo multidisciplinario ha demostrado ser una parte importante en el tratamiento de la neuropatía diabética periférica, por lo que se recomienda que junto al tratamiento farmacológico de esta enfermedad, se brinde al paciente terapia física así como terapia psicológica; este manejo multidisciplinario contribuye a que las estrategias farmacológicas tengan un mejor impacto en el alivio del dolor y como consecuencia se mejore la calidad de vida del paciente.<sup>10</sup>

Los tratamientos abordados en este capítulo, cuentan con una gran diversidad de efectos secundarios que limitan su uso de forma considerable, provocan abandono terapéutico y en ciertas ocasiones no tienen buena respuesta. En el capítulo siguiente se describen con mayor detalle los efectos adversos e interacciones farmacológicas de estos fármacos resumiéndose en los anexos 9 y 10.

Figura No 4. Algoritmo de tratamiento de la neuropatía diabética periférica dolorosa.



Fuente: Elaboración propia con información de: 10,59

Abreviaturas: ATC: Antidepresivos tricíclicos; ISRSN: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina.

Se sugiere dar seguimiento por terapia física y terapia psicológica para obtener mejores resultados.

## **CAPÍTULO 3: EFECTOS ADVERSOS E INTERACCIONES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CONVENCIONAL**

### **SUMARIO**

- **Efectos adversos de la primera línea de tratamiento**
- **Efectos adversos de la segunda línea de tratamiento**
- **Efectos adversos de la tercera línea de tratamiento**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define efecto adverso como “una respuesta nociva y no intencionada, que ocurre a dosis usadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o la modificación de una función fisiológica”.<sup>67</sup> En este capítulo se describen los aspectos más importantes a considerar sobre los efectos adversos e interacciones de los fármacos que integran las primeras líneas de tratamiento de la neuropatía diabética periférica; en la sección de anexos se presenta una tabla en la cual se enumeran los efectos adversos y contraindicaciones de cada fármaco, así como una tabla con las interacciones farmacológicas, para una visualización práctica para el lector.

### **3.1. Efectos adversos de la primera línea de tratamiento**

Como se mencionó anteriormente la primera línea de tratamiento cuenta con tres familias diferentes de antidepresivos y un grupo de fármacos tópicos, a continuación, se describen aspectos importantes sobre los efectos adversos de cada familia.

#### **3.1.1. Antidepresivos tricíclicos**

Los efectos adversos más comunes de esta familia de fármacos son resultado de su acción anticolinérgica, por lo que en pacientes de la tercera edad la amitriptilina está contraindicada debido sus efectos anticolinérgicos y cardiotoxicidad a dosis elevadas.<sup>40</sup> Cuando se planea utilizar este medicamento en pacientes mayores de cuarenta años se recomienda realizar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento.<sup>44,68</sup>

Los efectos secundarios más comunes son los siguientes: estreñimiento, somnolencia, insomnio, mareo, fatiga, boca seca, visión borrosa, cefalea, taquicardia, hipotensión ortostática y retención urinaria; <sup>9,19,39</sup> el inicio con dosis bajas e incremento paulatino de estos medicamentos disminuye la probabilidad de presentar estos efectos, así mismo se debe evitar suspender de forma brusca el tratamiento luego del uso prolongado ya que puede provocar náuseas, cefalea y malestar general. <sup>9,19,39,67</sup>

Entre las contraindicaciones para esta familia de fármacos están: pacientes con angina inestable, antecedente de infarto al miocardio reciente, insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares y síndrome de QT largo.<sup>9,19,39</sup>

### 3.1.2. Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y noradrenalina

Esta familia de medicamentos presenta mejor tolerancia en comparación con los antidepresivos tricíclicos, esto secundario a su afinidad escasa con receptores histamínicos, dopaminérgicos, opioides, gabaérgicos, de glutamato y de acetilcolina que son responsables de los efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos.<sup>42,43</sup>

Los efectos más comunes son: náusea, boca seca, somnolencia, mareo, insomnio, dispepsia, diarrea, estreñimiento, hiperhidrosis, disminución del apetito, astenia e hipertensión dependiente de la dosis;<sup>9,19,39</sup> además se ha evidenciado que el uso prolongado y/o dosis altas de duloxetina o venlafaxina puede provocar hipercolesterolemia, disfunción eréctil, disminución del libido y eyaculación anormal.<sup>67</sup> Las contraindicaciones para el uso de los ISRSN son: insuficiencia hepática, hipertensión no controlada y el uso concomitante con inhibidores de la *mono-amino-oxidasa* (MAO).<sup>9,19,39</sup>

La venlafaxina es capaz de provocar anomalías de la conducción cardíaca, representando una de las limitantes de su uso en pacientes diabéticos debido al riesgo cardiovascular que estos presentan.<sup>42,45</sup> En caso de suspender el tratamiento se hará de manera progresiva para evitar el síndrome de discontinuación o retirada.<sup>45</sup>

### 3.1.3. Bloqueadores de los canales de calcio o gabapentinoides

Los efectos adversos más frecuentes de esta familia de fármacos son: mareo, desequilibrio, fatiga, somnolencia, edema periférico, cefalea, aumento de peso, náusea, boca seca y astenia;<sup>9,19,39</sup> estos efectos son más intensos en pacientes ancianos y se pueden evitar con el inicio del fármaco a dosis bajas y un incremento paulatino de la posología.<sup>16,34</sup> La pregabalina y gabapentina se consideran en Gran Bretaña como medicamentos de clase C debido a su capacidad por inducir dependencia y abuso, por lo que se deben recetar con precaución.<sup>16,34</sup>

### 3.1.4. Agentes tópicos

El uso de los fármacos mencionados anteriormente se ve limitado en muchos casos por los efectos adversos a nivel sistémico, especialmente en pacientes ancianos debido a las comorbilidades que padecen; por lo que los tratamientos tópicos como los parches de capsaicina y lidocaína representan una opción segura ya que se limitan a efectos adversos a nivel local tales

como eritema, hematomas, despigmentación, dermatitis, prurito, dolor y escozor en el área de aplicación.<sup>9,19,39,50,51</sup>

### **3.2. Efectos adversos de la segunda línea de tratamiento**

La segunda línea de tratamiento de la neuropatía diabética periférica está conformada por opioides, los cuales son buenos agentes analgésicos pero su capacidad para inducir adicción y dependencia son las principales causas que limitan su uso; además se asocian a otros efectos secundarios tales como: estreñimiento, náusea, vómitos, diarrea, somnolencia, mareos, sedación, ataxia e hipotensión ortostática.<sup>9,19,39</sup>

Los opioides mayores están contraindicados en pacientes con íleo paralítico y deben utilizarse con precaución en pacientes con problemas gastrointestinales y problemas biliares; en cuanto a los opioides menores se sugiere reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.<sup>9,19,39</sup>

### **3.3. Efectos adversos de la tercera línea de tratamiento**

Los anticonvulsivantes que forman parte de esta línea de tratamiento pueden provocar efectos adversos tales como: mareos, fatiga, náusea, somnolencia, visión borrosa, leucopenia y síndrome de Steven Johnson.<sup>9,19,39</sup> El uso de carbamazepina y oxcarbamazepina se asocia a leucopenia e hiponatremia, sin embargo, cabe resaltar que a pesar que la oxcarbamazepina es mejor tolerada, esta provoca más episodios de hiponatremia severa en comparación con la carbamazepina, por lo que se requiere de un control estricto por parte del médico tratante; por su parte, el ácido valproico se ha relacionado con disfunción hepática, aumento en los niveles de triglicéridos, colesterol y glucosa.<sup>63,65</sup> Se debe tener precaución con el uso de estos fármacos en pacientes con enfermedades hepáticas y alcoholismo.<sup>39</sup>

Los efectos adversos e interacciones farmacológicas del tratamiento convencional han despertado el interés por la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas que representen opciones más seguras y efectivas para los pacientes que padecen esta enfermedad, en el siguiente capítulo se realiza una descripción detallada de los tratamientos alternativos que se estudian en la actualidad.

## **CAPÍTULO 4: ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CONVENCIONAL**

### **SUMARIO**

- **Ácido alfa-lipoico**
- **L-acetilcarnitina**
- **Vitaminas del complejo B**
- **Benfotiamina**
- **Inhibidores de la aldosa reductasa**
- **Cannabis y sus derivados**
- **Acupuntura manual y electroacupuntura**
- **Estimulación eléctrica nerviosa transcutánea**
- **Estimulación de la médula espinal**
- **Otras terapias**

En este capítulo se describen las alternativas terapéuticas a las tres primeras líneas de tratamiento farmacológico convencional; los tratamientos alternativos han mostrado cierto nivel de eficacia en el manejo del dolor neuropático secundario a diabetes mellitus y menos efectos adversos en comparación a la terapia farmacológica convencional. Estas terapias se centran en el alivio de los síntomas molestos provocados por la polineuropatía distal simétrica, principalmente el dolor, seguidos por otros síntomas como ardor, disestesias, parestesias, entumecimiento entre otros.

Cada terapia farmacológica o intervencionista expone sus generalidades, mecanismo de acción, estudios de eficacia, posología y efectos secundarios; en el apartado de estudios de eficacia se muestra la evidencia de cada tratamiento disponible hasta la fecha. El orden en el que se exponen los tratamientos alternativos no tiene significado en jerarquía de uno sobre otro.

En el apartado de cannabinoides y sus derivados se realiza un análisis más profundo del papel que juega el sistema endocannabinoide en la DM, por ser el consumo de cannabis controversial en este tipo de pacientes. De igual forma en el apartado de la Estimulación Nerviosa Transcutánea (TENS) y acupuntura se describe el tiempo de aplicación de cada terapia, lo que vendría siendo la posología en los fármacos.

## 4.1. Ácido alfa lipoico

Como se mencionó en el primer capítulo, el estrés oxidativo está involucrado en la patogenia de la neuropatía diabética periférica, causando la sobre producción de radicales libres secundario al exceso de glucosa,<sup>11,20,44</sup> por lo tanto, se ha tomado en cuenta al *ácido alfa lipoico*, un potente antioxidante, como tratamiento alternativo o coadyuvante en el alivio del dolor en esta enfermedad.

### 4.1.1. Mecanismo de acción del ácido alfa lipoico

El *ácido alfa lipoico* actúa en la mitocondria como coenzima en el ciclo de Krebs, su función como antioxidante se da a través de la neutralización de las EROs inhibiendo a las enzimas que propician la formación de éstas;<sup>11,69</sup> además se ha demostrado que incrementa la concentración de glutatión reducido, el cual es un antioxidante endógeno, intensificando así su efecto en la neutralización de EROs.<sup>69</sup> El efecto analgésico que brinda el *ácido alfa lipoico* se relaciona a su capacidad de bloquear selectivamente los canales de calcio tipo T en las neuronas nociceptivas, esto demostrado en estudios preclínicos recientes.<sup>20,21</sup>

### 4.1.2. Estudios de eficacia del ácido alfa lipoico

El mayor conocimiento acerca de los mecanismos patogénicos de la neuropatía diabética periférica ha despertado el interés de investigar la eficacia de este antioxidante e incluirlo en el tratamiento del dolor neuropático, por ejemplo, en el año 2011 la Academia Americana de Neurología en su guía de práctica clínica sobre el tratamiento de la neuropatía diabética, sugirió que no existía suficiente evidencia para descartar el uso del *ácido alfa lipoico* en la neuropatía diabética periférica,<sup>48</sup> de hecho, estudios más recientes han demostrado la eficacia y seguridad del *ácido alfa lipoico* en esta indicación como se muestra a continuación.<sup>11,20,21</sup>

En el 2012 Mijnhout et al.<sup>20</sup> realizaron un metaanálisis donde se incluyeron cuatro ensayos clínicos aleatorizados (ECA), con la finalidad de evaluar la efectividad del *ácido alfa lipoico* en la neuropatía diabética periférica, aplicando la molécula por vía intravenosa (IV) o por vía oral. Los resultados obtenidos evidenciaron que la administración IV de 600 mg al día de *ácido alfa lipoico* por tres semanas presentaba una disminución de los síntomas clínicamente relevante en la escala Total Symptom Score (TSS) con Diferencia de Medias Estandarizada (DME) de -2.81; 95% de Intervalo de Confianza (IC): -4.16 a -1.46; P = 0.0001; I<sup>2</sup> = 81%). Se consideró una reducción relevante del dolor si el puntaje de la escala disminuía más del 30% del puntaje inicial.

Los autores de este metaanálisis concluyeron que con los datos recolectados en este trabajo se tiene suficiente soporte para considerar como alternativa terapéutica al *ácido alfa lipoico* administrado de forma IV, en pacientes que no toleren la terapia convencional; por otra parte, la administración oral de *ácido alfa lipoico* no obtuvo resultados concluyentes y no se logró determinar si la mejoría del dolor era estadísticamente significativa comparado con el placebo. Cabe mencionar que la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en este metaanálisis fueron realizados por empresas que comercializan esta molécula.<sup>20</sup>

A pesar de que la mayoría de la evidencia obtenida en los ensayos clínicos y revisiones sistemáticas indicaban que el *ácido alfa lipoico* era eficaz únicamente vía IV, pruebas recientes sugieren lo contrario,<sup>11,21</sup> por ejemplo, un estudio prospectivo publicado en el año 2018 por Agathos et al.<sup>11</sup> demostró en una población de 72 pacientes que al dar 600 mg/día vía oral de este antioxidante se obtenía una reducción estadísticamente significativa de los síntomas positivos que caracterizan la PND.<sup>11</sup>

En el estudio de Agathos et al.<sup>11</sup> mejoraron las puntuaciones en la Escala *Neuropathy Symptom Score* (NSS), la escala *Subjective Peripheral Neuropathy Screen Questionary* (SPNSQ) y la escala DN4; disminuyendo la puntuación en la escala NSS de 7.9 a 5.3 puntos en el día cuarenta de tratamiento, de 8.8 a 4.4 puntos en la escala SPNSQ y finalmente en la escala DN4 se obtuvo una reducción de 5 a 2.8 puntos al finalizar el periodo de observación; demostrando que existe una reducción significativa de los síntomas al usar el *ácido alfa lipoico* por vía oral; sin embargo en este estudio el *ácido alfa lipoico* no fue comparado con placebo y los participantes continuaron con el tratamiento farmacológico convencional de la PND tales como pregabalina, gabapentina y duloxetina.<sup>11</sup>

Una revisión sistemática realizada en el 2018 por Nguyen et al.<sup>21</sup> donde se incluyeron cinco ECA y tres estudios de etiqueta abierta, también apoya la efectividad del *ácido alfa lipoico* por vía oral en dosis de 600 mg/día por un mínimo de tres semanas de tratamiento. En uno de los estudios de etiqueta abierta se mencionaban reducciones de hasta el 60% de los síntomas en la escala TSS y una reducción del 50% del uso de analgésicos por parte de los pacientes. NATHAN 1, uno de los ECA dio seguimiento hasta un periodo de cuatro años, evidenciando una buena tolerancia a largo plazo y mejoras en la sintomatología en este periodo de tiempo.<sup>21</sup>

Actualmente Alemania es el único país donde el *ácido alfa lipoico* está aprobado como tratamiento para la neuropatía diabética periférica, incluso el sistema de salud y las compañías aseguradoras cubren dicho tratamiento;<sup>7,20</sup> en el continente americano la Asociación

Latinoamericana de Diabetes (ALAD) en su guía 2019, ya incluye al *ácido alfa lipoico* como un tratamiento modificador de la enfermedad en la neuropatía diabética periférica, sin embargo, sigue siendo poco utilizado.<sup>70</sup>

A pesar de que existe evidencia que respalda la eficacia del *ácido alfa lipoico* para tratar el dolor neuropático en pacientes diabéticos, es importante realizar más ensayos clínicos sobre su utilidad en tratamientos a largo plazo, ya que la neuropatía diabética provoca cuadros de dolor crónico que difícilmente desaparecen.

#### 4.1.3. Posología del ácido alfa lipoico

El esquema recomendado por la ALAD es iniciar con 600 mg/día vía intravenosa de *ácido alfa lipoico* diluido en 250 ml de solución salina, cinco días a la semana durante tres semanas seguidas, luego se continúa con 600 mg/día vía oral, en ayunas.<sup>70</sup> En los pacientes que no deseen utilizar la vía intravenosa, se recomienda iniciar directamente con 600 mg/día vía oral, ya que se tienen datos de eficacia utilizando este método; dosis superiores no evidencian un mayor beneficio.<sup>21</sup>

#### 4.1.4. Seguridad y tolerancia del ácido alfa lipoico

El *ácido alfa lipoico* ha demostrado adecuada tolerancia en sus dos presentaciones y con las dosis antes mencionadas;<sup>11,20,21,44</sup> los efectos adversos reportados de este fármaco son leves y en su mayoría gastrointestinales, tales como náusea, vómitos y en ocasiones mareos.<sup>44</sup>

### 4.2. L-acetilcarnitina

La *carnitina* es un aminoácido de cadena larga producido en el cerebro, riñón e hígado humano en forma de *L-carnitina*; este aminoácido también se obtiene de forma exógena al consumir carnes o de forma sintética como *acetil L-carnitina*, fármaco aprobado por la FDA para tratar la deficiencia de carnitina.<sup>24,71</sup>

La carnitina juega un papel importante en la producción de energía a nivel mitocondrial, también potencia las acciones del factor de crecimiento nervioso, participa en la regeneración de nervios periféricos y ha demostrado ser un importante neuroprotector en estudios realizados con animales vivos.<sup>24,71</sup>

Se ha estudiado la posibilidad de utilizar la *L-acetilcarnitina* para tratar neuropatías de diferentes etiologías tales como las inducidas por fármacos antirretrovirales, por quimioterapia, por compresión crónica del nervio ciático y la provocada por DM, entre otras causas, debido a su efecto neuroprotector y el papel que juega en la regeneración neuronal.<sup>24</sup> Este fármaco junto al

*ácido alfa lipoico* es otro ejemplo de los nuevos medicamentos dirigidos a la patogenia de la neuropatía diabética periférica.<sup>24</sup>

#### 4.2.1. Mecanismo de acción de la L-acetilcarnitina

En el dolor, la *L-acetilcarnitina* cuenta con un mecanismo de acción epigenético, al mejorar la expresión de los *Receptores Metabotrópicos de Glutamato Tipo dos (mGluR2)*, localizados en los ganglios de la raíz dorsal y los cuernos dorsales de la médula espinal; este tipo de receptores están involucrados en la plasticidad neuronal y su estimulación provoca una disminución de la actividad de las neuronas.<sup>22,24,72</sup>

El efecto epigenético consiste en la acetilación por parte de la *L-acetilcarnitina* a la proteína *p65/RelA*, que forma parte de la familia de los factores de transcripción *NFkB* (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), siendo el resultado de esta acetilación un aumento en la expresión de los *mGluR2* y en la reducción de la liberación de glutamato (uno de los principales neurotransmisores excitadores del cerebro), lo que provoca disminución de la transmisión del dolor por parte de las fibras nerviosas aferentes primarias.<sup>22,24,72</sup>

Al inhibir farmacológicamente el factor *NFkB*, el efecto analgésico de la *L-acetilcarnitina* desaparece, debido a la reducción de la expresión de los *mGluR2*, lo que comprueba el papel de este medicamento en la disminución del dolor; de la misma manera, los medicamentos que inhiben la histona desacetilasa (una enzima que elimina los grupos acetilo de la proteína *p65/RelA*) imitan el efecto analgésico de la *L-acetilcarnitina*.<sup>22,24,72</sup>

Se ha comprobado que una hipoacetilación de la *histona H3* provoca inhibición del efecto analgésico brindado por los *mGluR2*, por lo tanto, la *L-acetilcarnitina* tiene la capacidad de acetilar a grupos de *histona H3*, que están ligados al promotor del gen de codificación del *mGluR2*, en la corteza prefrontal y en el hipocampo, esto representa otro mecanismo por el cual la *L-acetilcarnitina* aumenta la expresión de los receptores de los *mGluR2*.<sup>72</sup>

Como se sabe, los cambios provocados por receptores metabotrópicos en las neuronas son de larga duración, por lo que el efecto analgésico de la *L-acetilcarnitina* ha durado hasta dos semanas en modelos de ratas con dolor de tipo inflamatorio y más de un mes en ratas con dolor neuropático; además este fármaco brinda un aumento mantenido de los niveles de receptores de glutamato en la médula espinal alrededor de 37 días después de haber retirado la dosificación.<sup>72</sup>

La administración de *L-acetilcarnitina* en estudios preclínicos ha demostrado un aumento en la expresión del factor de crecimiento nervioso, siendo el mecanismo por el cual se desarrolla

una regeneración neuronal y se reduce la degeneración de la vaina de mielina en el sistema nervioso periférico,<sup>22</sup> efecto neuroprotector que también se ha estudiado en humanos, obteniendo como resultado un aumento del número de fibras nerviosas regeneradas, sobre todo en fibras de tipo mielinizadas.<sup>73</sup> Debido a estos mecanismos epigenéticos se cree que el tratamiento con *L-acetilcarnitina* en el manejo del dolor neuropático crónico brindaría un efecto analgésico y neuroprotector de larga duración aparte de actuar como antioxidante.<sup>72</sup>

#### 4.2.2. Estudios de eficacia de la L-acetilcarnitina

En el 2017 Veronese et al.<sup>22</sup> publicaron los resultados de una revisión sistemática y metaanálisis sobre el uso de *L-acetilcarnitina* en el tratamiento de la neuropatía diabética periférica. En este estudio se incluyeron tres ensayos clínicos aleatorizados con un total de 658 participantes diabéticos, de los cuales 340 pacientes recibieron *L-acetilcarnitina*, 115 metilcobalamina y 203 recibieron placebo. Con un seguimiento de alrededor de 48 semanas, los resultados mostraron un efecto analgésico moderado en los 340 participantes que recibieron la *L-acetilcarnitina* a comparación del grupo control; dicho efecto analgésico fue medido con la escala analógica visual y la escala NSS presentando una DME de -0.45; 95% de IC: - 0.86 a - 0.04; P= 0.03; I<sup>2</sup> = 85%; por lo que Veronese et al. concluyeron que la *L-acetilcarnitina* podría ser efectiva para reducir los síntomas de la PND. <sup>22</sup>

Se han realizado otros metaanálisis en los cuales se incluyen neuropatías de distintas etiologías, mostrando resultados favorables en el grupo de pacientes con PND, probablemente por el mecanismo de acción de la *L-acetilcarnitina*. Por ejemplo, el metaanálisis de Li et al. <sup>23</sup> publicado en el 2015 incluyó cuatro ECA, tres de ellos realizados en pacientes con PND y uno realizado en neuropatía secundaria al uso de antiretrovirales; encontrando una reducción en el puntaje de la escala analógica visual con una Diferencia de Medias (MD por sus siglas en inglés) de 1.47 (95% de IC: 1.06 a 1.87; P< 0.00001) en el grupo de pacientes diabéticos, a diferencia de los pacientes no diabéticos, que obtuvieron una reducción con MD de 0.71 (95% de IC: -0.01 a 1.43; P=0.05); lo que se traduce a un mejor efecto analgésico por parte de la *L-acetilcarnitina* en cuadros de neuropatía periférica secundarios a DM, probablemente por la asociación directa que existe entre la deficiencia de carnitina y la aparición de las complicaciones micro vasculares de la diabetes mellitus, junto al mecanismo de acción ya mencionado. <sup>23, 73.</sup>

Recientemente, Di Stefano et al. <sup>24</sup> realizó un nuevo metaanálisis con los mismos ensayos clínicos aleatorizados incluidos en el trabajo de Li et al. <sup>23</sup> obteniendo resultados similares a los presentados previamente, ya que se obtuvo una reducción del dolor medida con la escala

analógica visual, del 24.6% (95% de IC:12.4%-36.8%;  $P<0.0001$ ) en pacientes con neuropatía diabética periférica frente al placebo.<sup>24</sup>

Un hallazgo interesante encontrado en los distintos ensayos clínicos es que el efecto analgésico varía entre diabéticos de distintos tipos, ya que la analgesia parece ser superior en pacientes con DM tipo dos que en diabéticos tipo uno, independientemente de un control glicémico deficiente y un mal cumplimiento terapéutico; también se ha descrito que la capacidad de respuesta al tratamiento es superior en pacientes que cuentan con una menor duración de la DM.<sup>73</sup>

Aunque el efecto analgésico parece ser consistente en todos los ECA, hay autores que presentan conclusiones diferentes; por ejemplo, en el 2019 Rolim et al.<sup>74</sup> publicaron una revisión sistemática y metaanálisis con un total de 907 pacientes, incluyendo prácticamente los mismos ensayos clínicos que se han comentado anteriormente, con algunas variantes, sin embargo, los autores de este metaanálisis señalan que es incierto que la *L- acetilcarnitina* tiene algún efecto analgésico en la PND, haciendo alusión a que la mayoría de ECA realizados hasta la fecha generalmente están financiados por fabricantes del fármaco o uno de sus investigadores está involucrado de alguna manera con estas farmacéuticas, lo que genera cierto sesgo al momento de publicar la información; por lo tanto, no se puede generar una conclusión a favor sobre este medicamento.<sup>74</sup>

A pesar de la conclusión descrita por Rolim et al. su metaanálisis mostró que la *L- acetilcarnitina* era superior al placebo mejorando el puntaje en la escala analógica visual con una DM de -9.16 (95% de IC: -16.76 a -1.57;  $P=0.02$ ,  $I^2= 56\%$ ), siempre y cuando la dosis fuera superior a los 1500 mg/día; sin embargo la certeza de la evidencia obtenida en los ECA fue baja.<sup>74</sup>

El pequeño tamaño de los ECA realizados hasta la fecha, no permiten generar una conclusión concreta sobre este fármaco, sin embargo, la disminución del dolor mostrada por los participantes es consistente en todos los estudios; sin mencionar que se reportaron mejoras en la velocidad de conducción nerviosa en los participantes, que es uno de los parámetros principales para evaluar la eficacia de los fármacos que están destinados a tratar los síntomas de la neuropatía periférica, por lo tanto es necesario realizar más ECA para realizar una recomendación sobre el uso de este medicamento.<sup>74</sup>

#### 4.2.3. Posología de la L-acetilcarnitina

Aunque no se ha esclarecido totalmente, se ha demostrado eficacia frente al placebo en posologías que superan los 1500 mg/día; dosis inferiores son inefectivas para provocar un efecto

analgésico.<sup>74</sup> Por lo tanto se recomienda una dosis de 1500 a 3000 mg/día repartidos en tres tomas (dosis superiores no se han estudiado).<sup>24,74</sup>

#### 4.2.4. Seguridad y tolerancia de la L-acetilcarnitina

No se reportan efectos secundarios graves en los ensayos clínicos incluidos en los metaanálisis y revisiones sistemáticas abordados previamente; <sup>22-24,74</sup> únicamente se han asociado efectos secundario leves tales como cefalea, náusea, vómitos, dolor epigástrico, parestesia facial, cólico biliar, anorexia, xerostomía y molestias gastrointestinales en general, paradójicamente se han reportado algunos síntomas neuropáticos tras consumir este medicamento.<sup>23,74</sup>

Los reportes de los efectos adversos son escasos debido a la corta duración de los ensayos clínicos, incluso en algunas ocasiones sucedió que los efectos secundarios se reportaban con una frecuencia similar a la del placebo.<sup>23,74</sup>

### 4.3. Vitaminas del Complejo B

Las vitaminas del complejo B son sustancias hidrosolubles con diferentes estructuras químicas y con una amplia variedad de funciones biológicas, presentando un papel importante en la nutrición, transporte axonal, excitabilidad neuronal, síntesis de neurotransmisores y metabolismo celular. <sup>75,76</sup>

Las vitaminas que integran el complejo B son: *tiamina* (vitamina B1), *riboflavina* (vitamina B2), *niacina* (vitamina B3), *ácido pentatónico* (vitamina B5), *piridoxina* (vitamina B6), *biotina* (vitamina B7), *ácido fólico* (vitamina B9) y *cobalamina* (vitamina B12), <sup>75</sup> sin embargo, las vitaminas más estudiadas para utilizarlas en la neuropatía periférica son la *tiamina*, *piridoxina* y *cobalamina*. Estas vitaminas de manera individual han mostrado un efecto analgésico que se incrementa al utilizarlas de forma combinada.<sup>76-78</sup>

#### 4.3.1. Mecanismo de acción de las vitaminas del complejo B

Como se mencionó anteriormente cada vitamina que integra el complejo B tiene funciones biológicas diferentes, pero la mayoría de ellas actúan como coenzimas en varias vías metabólicas para la generación de energía y el mantenimiento del estado óxido reducción del organismo;<sup>75,76</sup> por ende, las vitaminas del complejo b en la neuropatía diabética periférica tienen un mecanismo en conjunto, desviando el metabolismo celular de las rutas patológicas que provocan el estrés oxidativo.<sup>75</sup>

Cada tipo de vitamina b cuenta con mecanismos de acción individual, por ejemplo, el *difosfato de tiamina*, la forma activa de la vitamina B1, actúa como coenzima en la vía de la pentosa fosfato que es la principal vía que produce el cofactor *nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en su forma reducida (NADPH<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)*, necesario para la mayoría reacciones de óxido/reducción.<sup>76,77,79</sup> La *tiamina* ha mostrado tener efectos en la excitabilidad neuronal y en la conducción nerviosa,<sup>75,76,78</sup> disminuyendo la hiper excitabilidad, suprimiendo la hiperalgesia térmica y revirtiendo parcialmente las alteraciones de las corrientes de sodio provocadas por la lesión nerviosa.<sup>76</sup>

El *fosfato de piridoxina* (forma activa de la vitamina B6), juega un papel crucial en la síntesis de neurotransmisores como la *dopamina*, *serotonina* y el *ácido γ-aminobutírico (GABA)*,<sup>77,78</sup> provocando una mayor disponibilidad de estos neurotransmisores que actúan como inhibidores en la nocicepción;<sup>76</sup> así mismo, el *fosfato de piridoxina* está implicado en la síntesis de esfingolípidos, lo que ayuda a la formación de mielina, brindado un efecto neuroprotector.<sup>75</sup> Las formas activas de la vitamina B12 (*metilcobalamina* y *la adenosilcobalamina*) también actúan en la síntesis de mielina y en la remielinización que se da luego de un daño neuronal, ayudando al proceso de regeneración neuronal.<sup>77,78,80</sup>

La primera combinación de *tiamina*, *piridoxina* y *cobalamina* se hizo en Alemania en el año de 1962, desde entonces varios estudios han evaluado su eficacia en alivio de dolor neuropático;<sup>76</sup> en teoría el efecto analgésico sería el resultado de la sinergia de los mecanismos de acción de cada vitamina, la *tiamina* con un efecto antioxidante, la *piridoxina* con su efecto neuroprotector y la *cobalamina* favoreciendo la regeneración neuronal.<sup>78</sup>

#### 4.3.2. Estudios de eficacia de las vitaminas del complejo B

En el año 2008 Ang et al.<sup>75</sup> publicaron una revisión sistemática que incluía once ensayos clínicos aleatorizados y cuasi aleatorios realizados en pacientes con DM, en donde uno solo de los ensayos clínicos incluidos demostró que la administración a dosis altas de complejo B por vía oral (*tiamina*, *piridoxina* y *cobalamina*) se asociaba a una reducción significativa del dolor, posterior a dos semanas de tratamiento. Sin embargo, los demás ensayos clínicos incluidos en esta revisión sistemática carecían de suficientes datos para apoyar la efectividad de la vitamina B en el dolor neuropático por DM, incluso otras sustancias tales como el *ácido alfa lipoico* obtuvo mejores resultados en la reducción del dolor.<sup>75</sup>

Recientemente en China se han realizado estudios en donde se evalúa la efectividad y seguridad de la terapia combinada de *ácido alfa lipoico* en conjunto con metilcobalamina. En el

2013 Xu et al.<sup>81</sup> realizaron un metaanálisis, que incluyó 17 estudios con un total de 1106 pacientes, para comparar la eficacia de esta combinación frente al uso de *metilcobalamina* como monoterapia, los resultados de este metaanálisis demostraron que la combinación de *ácido alfa lipoico* (300-600 mg por vía IV) más metilcobalamina (500-1000 mg vía IV o intra muscularz) al día, presentaron una mejoría significativa de los síntomas neuropáticos con una razón de riesgo (RR) de 1.47; (95% IC:1.37 a 1.58) en comparación con la *metilcobalamina* sola.<sup>81</sup> También se ha estudiado la suplementación con vitamina B12 sin combinarla con las demás vitaminas, obteniendo malos resultados para el tratamiento del dolor neuropático.<sup>82</sup>

En el año 2018 Hakim et al.<sup>77</sup> publicaron un estudio prospectivo, observacional, realizado en Indonesia, que evaluó la efectividad y seguridad de la combinación de vitaminas B1, B6 y B12 en 411 pacientes con polineuropatía periférica, de los cuales 104 participantes padecían de PND; se excluyeron a pacientes que consumían antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y otros medicamentos dirigidos a tratar el dolor neuropático. En el estudio de Hakim et al.<sup>77</sup> se obtuvieron buenos resultados; demostrando una mejoría significativa en los síntomas (dolor, parestesias, escozor y entumecimiento) documentando una disminución del 62.9% en el puntaje inicial en la escala TSS, sin embargo, este estudio observacional incluyó pacientes con neuropatías de distintas etiologías lo que dificulta hacer conclusiones acerca de la efectividad del tratamiento en la PND.<sup>77</sup>

La combinación de la vitamina B1, B6 y B12 parece tener una mayor eficacia al momento de tratar los síntomas del dolor neuropático, probablemente por la sinergia de los distintos mecanismos de acción; su buena tolerancia y accesibilidad ofrecen una opción atractiva para el manejo del dolor secundario a DM, sin embargo, la falta de ensayos clínicos aleatorizados a largo plazo impide que el complejo B pueda ser recomendado actualmente, además no ha mostrado efectos analgésicos considerables en los pacientes diabéticos.<sup>75,82</sup>

#### 4.3.3. Posología de las vitaminas del complejo B

Las dosis que han mostrado ser efectivas para el tratamiento del dolor neuropático son: tiamina 100 mg/día; piridoxina 100 mg/día y cobalamina 5000 mcg/día por vía oral durante tres meses. Generalmente, en el mercado están disponibles combinaciones en dosis fijas de estas vitaminas.<sup>77</sup>

#### 4.3.4. Seguridad y tolerancia de las vitaminas del complejo B

Las vitaminas del complejo B han mostrado un nivel de seguridad adecuado siempre y cuando no se sobrepasen las dosis recomendadas. Los efectos secundarios comunes que se asocian con su uso son: cefalea, náusea y dispepsia.<sup>75-77</sup>

#### 4.4. Benfotiamina

La *benfotiamina* es un derivado lipófilo de la *tiamina* o vitamina B1; la *tiamina* juega un papel muy importante en el metabolismo energético y es conocida como “*aneurin*” que se origina del inglés: *anti polyneuritis vitamin*, que se traduce al español como vitamina anti polineuritis, esto por su función en el sistema nervioso central como se comentó anteriormente en el apartado de Complejo B.<sup>83,84</sup>

Respecto a su papel en el metabolismo energético, la tiamina actúa como coenzima de la transcetolasa, una enzima que actúa en la segunda fase, fase no oxidativa, de la vía de las pentosas fosfato,<sup>79,83,84</sup> una ruta metabólica muy relacionada con la glicólisis, cuyo objetivo es producir el cofactor  $NADPH^+ + H^+$  encargado de todas las reacciones de reducción del metabolismo, es decir, mantiene el estado REDOX del cuerpo.<sup>79</sup>

Se ha demostrado que en pacientes diabéticos es frecuente encontrar niveles bajos de *tiamina*, provocado por su alta depuración,<sup>83,84</sup> por esta razón en la práctica clínica, los suplementos de tiamina forman parte del tratamiento de la neuropatía diabética desde décadas atrás, sin embargo, para obtener beneficios de esta vitamina es necesario administrarla en dosis altas para alcanzar una adecuada concentración tisular.<sup>84</sup>

La *benfotiamina* es un derivado de la *tiamina* que muestra una mayor biodisponibilidad en comparación con la tiamina; este beneficio está dado por la característica de ser una molécula liposoluble, lo que permite su absorción pasiva alcanzando una mayor concentración en plasma, eritrocitos y tejidos.<sup>44,83-85</sup>

##### 4.4.1. Mecanismo de acción de la benfotiamina

La *benfotiamina* actúa a través de la activación de la *trascetolasa* que introduce el exceso de *gliceraldeído-3-fosfato* en la vía de las pentosas fosfato; esta acción logra inhibir o limitar las siguientes cuatro vías por las que se causa daño microvascular asociado a hiperglicemia: uno, síntesis de productos finales de glicosilación avanzada (AGE por sus siglas en inglés), dos, vía de los polioles, tres, vía de las hexosaminas y la cuarta vía que consiste en la activación de proteínas C quinasas.<sup>44,83-85</sup>

#### 4.4.2. Estudios de eficacia de la benfotiamina

Entre la evidencia que brinda soporte al uso de la *benfotiamina* en esta enfermedad está el estudio BENDIP, un estudio de fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo realizado en el 2008.<sup>85</sup> Este estudio evaluó la eficacia y seguridad de este fármaco como monoterapia en la polineuropatía diabética, en una muestra de 165 pacientes, divididos en tres grupos: al primer grupo con 47 pacientes se le administró 600 mg/día de *benfotiamina*, al segundo grupo con 45 participantes se les dio 300 mg/día y al tercero se le administró placebo; evidenciando que los dos grupos tratados con *benfotiamina* mostraron una reducción de los síntomas neuropáticos en comparación con el placebo, pero la dosis de 600 mg/día obtuvo mejores resultados. La reducción en el puntaje inicial en la escala NSS fue del 17% con dosis de 600 mg/día comparado con el 8.3% del placebo, lo que se traduce en el alivio completo de al menos uno de los síntomas evaluados. El síntoma que mejoró en mayor proporción fue el dolor, seguido de las parestesias, ardor y entumecimiento. Cabe mencionar que en este estudio se excluyeron a pacientes que utilizaban las tres primeras líneas de tratamiento farmacológico convencional al igual que pacientes con diagnóstico de neuropatía mayor a dos años.<sup>85</sup>

En el estudio BENDIP se concluyó que la *benfotiamina* podría representar otra opción terapéutica para pacientes con neuropatía diabética periférica, tomando en cuenta que es frecuente que el paciente diabético curse con deficiencia de tiamina, aparte el mecanismo de acción relacionado con la reducción de los síntomas neuropáticos hacen atractivo a este tratamiento; sin embargo, se consideró que es necesario la realización de más ensayos clínicos para confirmar los beneficios de la *benfotiamina* en esta patología a largo plazo.<sup>85</sup>

Un estudio prospectivo, no controlado con placebo publicado en el año 2019 por Popa et al.<sup>86</sup> evaluó la eficacia de la *benfotiamina* y el ácido *alfa-lipoico* en 120 pacientes con neuropatía diabética periférica dolorosa.<sup>86</sup> Durante ocho semanas se evaluaron las terapias de 300 mg/día de *benfotiamina*, 600 mg/día de ácido *alfa lipoico* y la terapia combinada de estos dos medicamentos.<sup>86</sup> Los resultados de este estudio mostraron que los tres tratamientos mejoraron los síntomas de neuropatía diabética periférica, obteniendo mejores resultados con el tratamiento combinado, además, doce semanas después de la finalización del tratamiento, los pacientes fueron evaluados nuevamente y se observó que la intensidad de los síntomas había aumentado hasta valores iniciales.<sup>86</sup>

La ALAD en su guía de práctica clínica del 2019, ya recomienda el uso de la *benfotiamina* como tratamiento patogénico de la neuropatía diabética periférica, con el fin de retrasar o evitar la progresión del daño neuronal,<sup>70</sup> pero su efectividad para aliviar el dolor sigue en debate.

#### 4.4.3. Posología de la benfotiamina

La Asociación Latinoamericana de Diabetes recomienda iniciar con dosis de 300 mg de *benfotiamina* vía oral cada 12 horas durante cinco semanas, luego se continua con 300 mg/día. Se recomienda tomarla previo a las comidas.<sup>70</sup>

#### 4.4.4. Seguridad y tolerancia de la benfotiamina

El uso de *benfotiamina* se ha relacionado con pocos efectos adversos los cuales son de intensidad leve, entre los que se pueden mencionar: náusea, cansancio, mareo y reacciones alérgicas; siempre y cuando sean dosis de 300 a 600 mg/día.<sup>85,86</sup>

### 4.5. Inhibidores de la aldosa reductasa

La *aldosa reductasa* es una enzima citosólica que cataliza la reducción irreversible de hexosas, como la glucosa a sorbitol, también participa en el primer paso de la vía de los polioles y constituye la enzima limitante de esta vía.<sup>44,87-90</sup> Esta enzima se encuentra en células de varios tejidos oculares, renales y en nervios periféricos, que constituyen los órganos diana del daño secundario a la hiperglicemia.<sup>88-90</sup>

#### 4.5.1. Mecanismo de acción de los inhibidores de la aldosa reductasa

Los inhibidores de la *aldosa reductasa* (IAR) actúan disminuyendo la producción de sorbitol a través de la inhibición de la vía de los polioles.<sup>89</sup> En estados de hiperglicemia, se incrementa la afinidad de la *aldosa reductasa* por la glucosa y se desvía el metabolismo de ésta hacia la vía de los polioles; esta activación da como resultado la producción de sorbitol, que por sus características moleculares difunde con dificultad a través de la membrana celular, por lo tanto, aumenta su concentración dentro de la célula, provocando de esta manera mayor estrés osmótico, culminando esta cascada de acontecimiento en citólisis.<sup>89,90</sup>

Además, la activación de la vía de los polioles provoca un gasto desmedido del cofactor  $NADPH^+ + H^+$ , lo que limita la acción de las enzimas antioxidantes *glutación* y *catalasa*, que son dependientes de esta coenzima, generando mayor estrés oxidativo.<sup>88-90</sup> Por otra parte, el producto final de la vía de los polioles provoca una activación anormal de la proteína quinasa C, la cual estimula a otros mecanismos que ocasionan daño endotelial. Por ende, el efecto principal de los IAR es evitar la cascada de acontecimientos antes mencionada y las complicaciones micro vasculares existentes en la DM por el daño endotelial.<sup>89</sup>

#### 4.5.2. Estudios de eficacia de los inhibidores de la aldosa reductasa

Debido a su mecanismo de acción, desde hace varias décadas se han estudiado a los IAR para el tratamiento de la neuropatía diabética periférica, lo que culmina en el desarrollo de

varias moléculas, pero sólo las siguientes han sido utilizadas en estudios clínicos: Epalrestat, Ranirestat, Fidarestat, Ponalrestat, Sorbinil, Tolrestat, Zenarestat y Zopolrestat, sin embargo, el Epalrestat y el Ranirestat, son los que han mostrado un beneficio significativo, adecuada tolerancia y seguridad en el tratamiento de esta enfermedad, por lo que se han seguido estudiando para su uso clínico.<sup>87,90</sup>

Una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados realizada por Chalk et al.<sup>87</sup> en el 2010 evaluó la efectividad de los IAR en la progresión de los síntomas, signos y la discapacidad funcional en la neuropatía diabética periférica, con un total de 879 pacientes tratados con IAR y 909 controles. En esta revisión se incluyeron estudios con ocho IAR (epalrestat, ranirestat, fidarestat, ponalrestat, sorbinil, tolrestat, zenarestat y zopolrestat), los cuales tuvieron una duración mínima de seis meses de tratamiento. Chalk et al.<sup>87</sup> concluyeron que, a pesar de los argumentos teóricos, el uso de IAR no mostraba diferencia estadísticamente significativa comparado con el control; incluso, se intentó analizar de forma separada cada tipo de IAR obteniendo el mismo resultado.<sup>87</sup> Los autores hacen énfasis durante la revisión sistemática que gran parte de los estudios no presentaban suficientes datos para realizar un metaanálisis y recomendaban que los próximos estudios deberían evaluar un tratamiento mínimo de un año para estudiar mejor los beneficios de esta familia de fármacos.<sup>87</sup>

A lo largo del estudio de los IAR, algunas moléculas mostraron efectos adversos severos que provocaron su salida del mercado, por ejemplo, el Tolrestat fue incluido en el tratamiento de neuropatía diabética periférica en algunos países, pero fue retirado debido a que se asoció a daño hepático severo; el Sorbinil se asoció a reacciones de hipersensibilidad severa y el Zenarestat se asoció a daño renal.<sup>44,87,90</sup>

Como se mencionó anteriormente, en la actualidad el Epalrestat y Ranirestat son los compuestos que muestran resultados prometedores. El Epalrestat es el IAR más estudiado en esta complicación de la DM y ha demostrado ser efectivo y relativamente seguro. En 1992, fue aprobado en Japón para su uso en el tratamiento sintomático y manejo de la neuropatía diabética periférica,<sup>91</sup> seguidos de India y China.<sup>90,91</sup>

Entre la evidencia que apoya el uso de Epalrestat, se encuentra un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y de etiqueta abierta, realizado por Hotta et al. en Japón publicado en el año 2003, el cual consistió en la administración de 150 mg/día de Epalrestat en 289 pacientes durante un periodo de tres años; el grupo control tuvo un total de 305 participantes. En este estudio se evidenció que el grupo tratado con Epalrestat, presentó una disminución

estadísticamente significativa de los síntomas tales como entumecimiento, parestesias, hiperestesias y calambres, medidos con la escala analógica visual, presentando un mayor beneficio los pacientes con un mejor control glicémico. Aparte, el Epalrestat a comparación del grupo control fue efectivo para retrasar el deterioro de la velocidad de conducción nerviosa motora del nervio mediano y el umbral de percepción vibratoria; entre otros parámetros que sirven para medir la función somática de los nervios periféricos, lo que se traduce en una disminución el deterioro de la neuropatía diabética periférica.<sup>91</sup> Al igual que el Epalrestat, el Ranirestat ha mostrado mejorar la velocidad de conducción nerviosa y el umbral de percepción vibratoria en pacientes con neuropatía diabética periférica, sin embargo, no se han obtenido beneficios en cuanto al alivio de los síntomas neuropáticos.<sup>90,92-94</sup>

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, los IAR representan una buena opción para prevenir y retardar la evolución de la neuropatía diabética periférica iniciando dicho tratamiento de forma temprana al diagnóstico; sin embargo, sigue sin estar claro si la prescripción aporta beneficios a largo plazo en la reducción de los síntomas.

#### 4.5.3. Posología de los inhibidores de la aldosa reductasa

La dosis recomendada de Epalrestat es de 150 mg/día repartido en tres tomas.<sup>90,91</sup> Respecto al Ranirestat, se recomiendan dosis de 20 a 40 mg/día.<sup>90,92,94</sup>

#### 4.5.4. Seguridad y tolerancia de los inhibidores de la aldosa reductasa

Los estudios clínicos con Epalrestat y Ranirestat han mostrado una adecuada tolerancia, los efectos adversos que se han asociado al uso de estos dos compuestos van de leves a moderados, como síntomas gastrointestinales y erupciones cutáneas. No se ha evidenciado que el uso de estos dos fármacos provoque alteraciones en pruebas de laboratorios, como el nivel de enzimas hepáticas o nivel de creatinina tal como los otros IAR retirados del mercado.<sup>87,90,91,93,94</sup>

### 4.6. Cannabis y sus derivados

El cannabis o comúnmente conocido como marihuana, es una planta con propiedades psicoactivas que aparece documentada por primera vez en el centro de Asia alrededor del año 5000 antes de Cristo y sus usos medicinales se reportan desde el año 2900 antes de Cristo.<sup>95,96</sup>

El nombre cannabis hace referencia a un género de plantas que Schultes et al.<sup>96</sup> clasificaron en tres especies en el año 1974: Cannabis sativa, Cannabis índica y Cannabis ruderalis; sin embargo en la actualidad la domesticación de la planta ha generado más sub especies lo que hace una taxonomía más grande y compleja.<sup>96,97</sup>

El término cannabis se acepta como monotípico y pertenece solo a una especie que es cannabis sativa.<sup>96</sup> Este género de planta produce varias sustancias llamadas cannabinoides (más de cien cannabinoides entre otros compuestos), siendo el *delta-9-tetrahidrocannabinol* (THC) el principal componente psicoactivo y al cual se adjudican varios efectos medicinales. Otros cannabinoides con importancia médica son el *canabidiol* (CBD), *cannabinol* (CBN) y *Delta 9-Tetrahydrocannabivarin* (THCV), que en conjunto con el THC son investigados y producidos de forma sintética para el uso médico.<sup>95-97</sup> La cantidad de THC que se encuentra en cada planta de cannabis va desde el 1% hasta el 15%, pero en plantas cultivadas bajo luces artificiales en invernaderos han llegado a concentraciones del 20%.<sup>97</sup>

#### 4.6.1. Rol del cannabis y el sistema endocannabinoide en la diabetes mellitus

El estudio del consumo de cannabis permitió el descubrimiento de dos receptores ligados a proteína G llamados receptor cannabinoide tipo uno (CB1), asociado a los efectos psicotrópicos del cannabis y receptor cannabinoide tipo dos (CB2), asociado a los efectos inmunomoduladores del cannabis, quienes forman parte de un sistema de señalización llamado endocannabinoide.<sup>98,99</sup>

Los receptores CB1 y CB2 son fuertemente estimulados por el THC y otros cannabinoides; también son estimulados por la *araquidonoiletanolamida* o también llamada *anandamida* (AEA) y *2-araquidonilglicerol* (2-AG), que son dos de los muchos cannabinoides endógenos derivados del ácido araquidónico que produce el cuerpo humano.<sup>98,99</sup>

El rol que juega el consumo del cannabis en la DM es tema de debate, debido a la poca comprensión actual del sistema endocannabinoide, relativamente recién descubierto. Este sistema forma parte de una red más grande de señalización lipídica llamada endocannabinoide, sistema que responde mediante receptores a cannabinoides exógenos, herbarios o a ligandos internos que juegan un papel importante en la modulación de la inflamación, el dolor, el apetito, el estado de ánimo, la migración celular, entre otras funciones, activándose mediante distintos procesos enzimáticos como cualquier otra vía metabólica.<sup>98,99</sup>

Un sistema endocannabinoide muy activo se ha relacionado con un aumento del apetito, lo que incrementa el consumo de alimentos y posteriormente potencia el almacenamiento de energía activando vías anabólicas periféricas.<sup>97</sup> También niveles elevados de endocannabinoides contribuyen a la acumulación de grasa corporal, principalmente en los depósitos viscerales, lo que se asocia a anomalías metabólicas relacionadas a la obesidad, tales como la resistencia a la insulina y las dislipidemias; además se ha encontrado que los pacientes

con DM tipo dos tienen niveles de endocannabinoides (AEA y 2-AG) más elevados que las personas sin DM.<sup>98</sup>

La inhibición del receptor CB1 con rimonabant ha mostrado efectos benéficos en pacientes diabéticos, al aumentar la pérdida de peso, disminuir la circunferencia abdominal, reducir niveles de triglicéridos en sangre y mejorar la resistencia a la insulina.<sup>97</sup> El rimonabant fue el primer y único antagonista del receptor CB1 que salió a la venta, pero fue retirado del mercado debido a sus efectos adversos asociados a depresión y a trastornos de ansiedad, probablemente al inhibir los receptores CB1 a nivel central.<sup>98</sup>

Sin embargo, el consumo de cannabis y su efecto en pacientes diabéticos es mucho más complejo y controversial que lo mencionado anteriormente. Los receptores involucrados que se estimulan al consumir cannabinoides no solo son los CB1 y CB2; además algunos cannabinoides exógenos tienen la capacidad de inhibir la actividad de los receptores cannabinoides (efecto similar al rimonabant).<sup>97,98</sup> A la discusión también entran algunos estudios epidemiológicos que han demostrado una relación inversa entre el consumo de marihuana y DM, mencionando que mejora la resistencia a la insulina entre otros beneficios.<sup>98,100</sup>

Recientemente y por primera vez Jadoon et al.<sup>101</sup> en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo en fase II, evaluó el efecto del CBD y THCV sobre los niveles de glicemia y lípidos, en pacientes con DM tipo dos tratados únicamente con hipoglucemiantes orales.<sup>101</sup> En dicho estudio se obtuvo una reducción de la glicemia en ayunas, en pacientes que recibieron THCV, en comparación con el placebo, además, se reportó una mejora de la función de las células beta pancreáticas y niveles más elevados de *adiponectina* y *apolipoproteína A*, sin alterar los niveles de endocannabinoides; sin embargo, los mecanismos por los cuales el THCV realiza estos cambios metabólicos siguen siendo desconocidos.<sup>101</sup> En modelos pre clínicos en ratones diabéticos se han descrito efectos similares con el CBD, además de mejorar la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina.<sup>98,101</sup>

La discrepancia entre los niveles elevados de endocannabinoides, su asociación con obesidad, hiperglucemia y aumento de grasa visceral, a diferencia de los efectos del CBD y THCV, se debe a que el CBD y THCV actúan como antagonistas parciales del receptor CB1 a dosis bajas y estos cannabinoides son mejores tolerados que el rimonabant, al no estimular receptores de cannabinoides a nivel central.<sup>101</sup> Sin embargo el uso del cannabis y sus derivados en pacientes diabéticos seguirá siendo tema de debate.

#### 4.6.2. Mecanismo de acción de los cannabinoides en el dolor

Los mecanismos por los cuales los cannabinoides producen analgesia se han estudiado en su mayoría en ratones; así mismo se ha descubierto que el sistema endocannabinoide se expresa en las vías del dolor ascendentes y descendentes.<sup>99</sup>

Los receptores CB1 se encuentran normalmente en neuronas presinápticas de las terminaciones nerviosas periféricas en las láminas superficiales de la médula espinal, localizadas en el ganglio de la raíz dorsal y en varias regiones cerebrales encargadas del procesamiento y la modulación del dolor.<sup>99</sup> Los receptores CB2 a diferencia de los CB1 son de localización periférica, hallándose en las células de los sistemas cardiopulmonar, digestivo, reproductivo y sistema inmune; en el cerebro se puede encontrar receptores CB2 pero en escasa cantidad y comúnmente en situaciones de inflamación. En las mismas localizaciones se encuentran las enzimas y endocannabinoides que estimulan tanto los receptores CB1, CB2 y otro tipo de receptores asociados a esta vía de señalización llamados *receptor acoplado a proteínas G 55 (GPR-55)* y *TRPV1*.<sup>99</sup>

En modelos de ratones con dolor neuropático, se ha descrito que la lesión nerviosa aumenta la expresión de CB2 en la microglía espinal y en los astrocitos, pero su estimulación por medio de agonistas exógenos reduce la actividad microglial, limita la producción de citoquinas proinflamatorias y aumenta las citoquinas antiinflamatorias lo que provoca la reducción del dolor en los roedores.<sup>99</sup> La inhibición de las enzimas *hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH)* por sus siglas en inglés) y *monoacélglicerol lipasa (MAGL)*, las cuales hidrolizan endocannabinoides, ha demostrado mejorar el dolor neuropático; efecto mediado por la regulación indirecta de los receptores CB1 y TRPV1 por cannabinoides endógenos, mostrando un efecto benéfico en el dolor.<sup>99</sup>

En ratas con constricción crónica del nervio ciático, los niveles de CB2 aumentaron a nivel del ganglio de la raíz dorsal al igual que en las células gliales y su estimulación redujo la hiperalgesia inducida por la lesión nerviosa, lo que sugiere un posible efecto neuroprotector por parte de los receptores CB2 al ser estimulados por cannabinoides exógenos.<sup>99</sup>

La inhibición reversible e irreversible de FAAH en modelos de ratones con constricción crónica nerviosa, también han mejorado la alodinia.<sup>99</sup> Otro mecanismo de acción en la analgesia se demuestra a nivel periférico, ya que los receptores CB1 han demostrado ser capaces de inhibir la liberación de neuropéptidos sensoriales, al ser estimulados por cannabinoides exógenos.<sup>99</sup>

Ambos receptores juegan un papel importante en la modulación del dolor y su distribución amplia en el cuerpo demuestra la regulación de la nocicepción en varios niveles al estimularlos con agonistas externos o facilitar la unión por parte de los cannabinoides endógenos.<sup>99</sup>

#### 4.6.3. Estudios de eficacia de los cannabinoides

El estudio de los cannabinoides sintéticos o herbarios en humanos se ha obstaculizado por ser un producto ilegal en la mayoría de países, además los efectos secundarios indeseados a nivel cognitivo y la capacidad de inducir adicción dificultan su aplicación en ensayos clínicos.<sup>102</sup>

La poca evidencia en modelos de dolor neuropático secundario a DM radica en pequeños ensayos clínicos aplicados en una población muy específica (sin patologías cardiovasculares concomitantes o trastornos psiquiátricos, por ejemplo).<sup>102</sup> Se muestra un mayor avance en estudios realizados en el campo de la oncología, en donde ya ha sido aprobado el uso de los cannabinoides para mitigar el dolor y las náuseas provocados por la quimioterapia; igualmente, se utiliza en el tratamiento del dolor neuropático secundario a esclerosis múltiple y en el síndrome de Wasting por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>102</sup>

En el año 2012, Toth et al.<sup>103</sup> publicaron el resultado de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con distribución paralela a cerca de la eficacia de nabilone, un cannabinoide sintético agonista de los receptores CB1, como tratamiento coadyuvante en la neuropatía diabética dolorosa.<sup>103</sup> En este estudio se incluyeron a pacientes que presentaban más de cuarenta puntos en una escala analógica visual de cien puntos. Finalmente fueron aleatorizados únicamente 26 sujetos, quienes recibieron una dosis variable de nabilone, desde 1mg hasta 6mg/día dividido en dos tomas; obteniendo como resultado que un 85% de pacientes mostró una mejora de más del 30%, a comparación de solamente el 38% del grupo placebo; y sólo un 31% de pacientes mejoró más del 50%, mostrando un alivio significativo a comparación del 8% del placebo. Todos los sujetos que recibieron nabilone fueron clasificados como mejorados, obtuvieron una menor tasa de interrupción del sueño y mejoraron su calidad de vida.<sup>103</sup>

El cannabinoide sintético nabilone podría ser efectivo como coadyuvante para tratar el dolor neuropático en la DM y su efecto analgésico es comparable con el de la codeína; por otra parte, se obtienen otros efectos que benefician a los pacientes diabéticos, como la mejora en la calidad del sueño, la disminución de la ansiedad por dolor y una mejor calidad de vida.<sup>103</sup>

Otro fármaco que se ha investigado es el Sativex®, un extracto de cannabis sativa en forma de spray de aplicación oral que contiene 2.7 mg de THC por cien microlitros y 2.5mg de CBD por cien microlitros. Selvarajah et al.<sup>104</sup> el año 2010 publicaron los resultados de un ensayo

clínico aleatorizado doble ciego, donde se evaluaba la eficacia del Sativex para aliviar el dolor en la PND. En el estudio se aleatorizaron únicamente a treinta pacientes clasificados en pacientes con depresión (diez participantes) y sin depresión (dieciocho participantes). A diferencia del nabilone, Sativex no mostró efectividad para aliviar este modelo de dolor neuropático, ya que no se obtuvo una analgesia estadísticamente significativa ni mejoría en la calidad de vida de los participantes, en comparación con el placebo.<sup>104</sup> Llama la atención que los pacientes clasificados con depresión mostraron niveles basales de dolor más altos en comparación con el grupo sin depresión además los participantes con depresión mostraron alivio con el placebo y también con los cannabinoides, siendo la depresión un probable factor de confusión al momento de interpretar los resultados.<sup>104</sup>

El uso del cannabis herbario para tratar el dolor ha sido de mayor complejidad al momento de estudiarlo a comparación de los cannabinoides sintéticos, debido a la dificultad de establecer dosis exactas al momento de inhalarlo, ya sea por medio de combustión o vaporización, que son los métodos más comunes para consumirlo.

En el 2015 Wallace et al.<sup>105</sup> publicaron los resultados de un ensayo clínico piloto aleatorizado doble ciego controlado con placebo de diseño cruzado, acerca de la eficacia del cannabis inhalado en el dolor secundario a la neuropatía diabética en 16 pacientes con DM tipo uno y tipo dos.<sup>105</sup> Los participantes fueron sometidos a cuatro sesiones, en donde se consumía el cannabis herbario en dosis de 1, 4 y 7% de THC; cada sesión separada por un intervalo de dos semanas para evitar algún efecto retardado.<sup>105</sup> A pesar que el estudio de Wallace et al.<sup>105</sup> fue con una muestra pequeña, se obtuvo valiosa información acerca del cannabis vaporizado para el manejo del dolor neuropático, por ejemplo, se descubrió que el efecto analgésico es dependiente de la dosis, ya que los resultados mostraron que con un porcentaje de 7% de THC, se logró alcanzar un 69.6% en la reducción del dolor a comparación del 52.8% que se obtuvo del placebo (el placebo consistía en material vegetal sin cannabinoides).<sup>105</sup>

La concentración plasmática de THC alcanzada con una dosis al 7% fue alrededor de 15 ng/ml y se obtuvo una relación estrecha entre analgesia y concentraciones plasmáticas desde 5ng/ml hasta 15 ng/ml, perdiéndose el efecto analgésico arriba de los 15 ng/ml y debajo de los 5 ng/ml, datos que sugieren la existencia de una ventana terapéutica para los efectos analgésicos del THC inhalado.<sup>105</sup> Por lo tanto, se asume que un aumento en el consumo de cannabis no representará un mayor alivio del dolor si ya existen niveles plasmáticos dentro de este rango sugerido, incluso el dolor puede ser desencadenado por dosis altas de cannabis.<sup>105,106</sup> El efecto

analgésico dependiente de la dosis ya había sido estudiado en otros modelos de dolor neuropático, pero no se especificaba la posibilidad de la existencia de una ventana terapéutica.

Otro dato obtenido durante este estudio fue acerca del inicio de acción del THC inhalado, con una curva que demuestra que a los quince minutos de administrada la dosis, el dolor disminuyó de forma drástica, para después descender gradualmente a lo largo de 240 minutos. El efecto analgésico fue mayor en el dolor espontáneo que en el dolor evocado.<sup>105</sup>

No existen revisiones sistemáticas ni metaanálisis acerca de la efectividad y seguridad del cannabis herbario inhalado en modelos de neuropatía diabética periférica, sin embargo, otras revisiones sistemáticas como la de Deshpande et al.<sup>107</sup> que incluyeron ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con dolor crónico no oncológico, predominando el dolor neuropático, propuso que la marihuana fumada en dosis bajas es efectiva para aliviar el dolor, principalmente en pacientes con dolor refractario al tratamiento convencional y puede ser efectiva como terapia coadyuvante.<sup>107</sup>

Otra forma de consumo ha sido por medio de extractos para su aplicación tópica, método que ha mostrado cierta efectividad en el manejo del dolor. Xu et al.<sup>108</sup> en el primer ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, conocido hasta la fecha, investigó el uso tópico del CBD para mitigar el dolor neuropático y mostró en una población de 29 pacientes cierta efectividad del CBD para reducir el dolor intenso, dolor agudo, sensación de frío y escozor en pacientes con dolor con neuropático de múltiples causas; concluyendo que el uso tópico de CBD disminuyó los efectos secundarios típicos de los demás cannabinoides (el canabidiol únicamente estimula receptores CB2 de predominio periférico).<sup>108</sup>

Existe discrepancia acerca del uso clínico del cannabis en el dolor neuropático en general y será tema de debate por un largo tiempo. En países como Canadá ya se recomienda el uso de los medicamentos a base de cannabis como terapia de tercera línea para el tratamiento del dolor neuropático crónico, siempre y cuando fallen las terapias convencionales, mientras que otros autores indican que no existe ningún efecto benéfico al utilizar esta clase de medicamentos debido a sus múltiples efectos secundarios.<sup>109</sup>

A pesar de que la mayoría de estudios reportan eficacia al presentar cierto efecto analgésico sobre el dolor neuropático crónico, la disminución del dolor no es significativa (superior al 50% de disminución). Además, una gran parte de estudios son financiados por empresas farmacéuticas productoras de medicamentos derivados del cannabis, lo que provoca riesgo de sesgo de publicación.<sup>109</sup>

La aplicabilidad del cannabis y sus derivados para la neuropatía diabética es limitada, ya que gran parte de los ensayos clínicos actuales excluyen a pacientes con patologías cardiovasculares, enfermedades psiquiátricas, enfermedades autoinmunes y antecedente de consumo de marihuana recreativa entre otros criterios de exclusión, antecedentes que son de común convivencia en pacientes diabéticos. La mayoría de países considera los derivados de esta planta como ilegales, limitando la realización de estudios de eficacia; aparte los efectos secundarios a nivel del sistema nervioso central son comunes y son causa frecuente de abandono terapéutico.<sup>109</sup>

Por lo tanto, no es adecuado recomendar el uso de medicamentos derivados del cannabis para el tratamiento de la neuropatía diabética periférica hasta este momento; idealmente la decisión de utilizar o no estos fármacos deberá ser tomada por un médico especialista en el manejo del dolor y en el uso de cannabinoides, ya que un médico inexperto podría inducir adicción en el paciente de forma involuntaria.<sup>107,109</sup>

#### 4.6.4. Posología de los cannabinoides

La dosificación depende del tipo de cannabinoide a utilizar. Por ejemplo, el Nabilone obtuvo resultados satisfactorios con dosis de 6 mg/día repartido en dos tomas. Con relación al consumo de cannabis herbario la dosis no está establecida dada su difícil cuantificación, por lo tanto, no se puede realizar sugerencias sobre su posología.<sup>103</sup>

#### 4.6.5. Seguridad y tolerancia de los cannabinoides

Los efectos indeseados de los medicamentos derivados de cannabis o cannabinoides sintéticos por lo general son leves. Los principales son somnolencia, náusea, vómitos, mareos, xerostomía, confusión y euforia. Los efectos psicotrópicos como alteraciones psicomotoras, alteración en la percepción de los sentidos, alucinaciones, delirios y alteraciones cognitivas son comunes en dosis altas de cannabinoides. Cabe mencionar que a nivel psicológico es frecuente observar este tipo de efectos adversos cuando se utiliza el cannabis herbario inhalado como medio de consumo.<sup>102</sup>

Uno de los mayores impedimentos para el uso clínico del cannabis, es la asociación del consumo de la planta con trastornos psiquiátricos, por ejemplo, los consumidores frecuentes de marihuana tienen más posibilidad de padecer esquizofrenia en la adultez en comparación con pacientes no consumidores; también se ha asociado el consumo de cannabis a la precipitación de psicosis y trastornos de ansiedad.<sup>97,102</sup>

El neurodesarrollo es afectado en neonatos hijos de madres consumidoras de este estupefaciente, al igual que en los consumidores jóvenes, especialmente los menores de veintiún años; los cambios se observan en la disminución de su capacidad intelectual y la poca motivación para el aprendizaje.<sup>102</sup> En el adulto, principalmente en las personas de edad avanzada, se ha observado efectos adversos cardiovasculares como hipotensión ortostática, taquicardia y bradicardia; además se ha observado una asociación con el consumo de cannabis y desarrollo de infarto agudo al miocardio y evento cerebrovascular.<sup>110</sup> A nivel pulmonar el cannabis fumado provoca exacerbación de enfermedades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis y asma.<sup>110</sup>

Se desconoce la asociación de consumo de cannabis con patologías neoplásicas, pero existe cierto nivel de preocupación por consumir sustancias carcinógenas derivadas de la combustión, al fumar la planta como medio de dosificación;<sup>102</sup> se debe tomar en cuenta que el consumidor promedio de cannabis suele usar otras sustancias como el tabaco, por lo que no se considera únicamente a la marihuana como agente causal de estas patologías en estos estudios observacionales.<sup>110</sup>

Los efectos secundarios varían dependiendo de qué cannabinoide se consume y con frecuencia se comparan a los efectos indeseados de los opioides, incluso ambas familias de medicamentos son causa frecuente de accidentes automovilísticos. Por lo general, los cannabinoides sintéticos y derivados que son comercializados en dosis controladas reportan efectos adversos leves y son bien tolerados; a diferencia del consumo del cannabis herbario en donde se aumenta la tasa de efectos indeseados, especialmente a nivel del sistema nervioso central.<sup>107,109,110</sup>

#### **4.7. Acupuntura manual y electroacupuntura**

En la actualidad el uso de la acupuntura va en constante aumento, incluso esta opción terapéutica ya ha sido aceptada y regulada en muchos países occidentales para su aplicación en la medicina moderna. En Estados Unidos en el año 2007 se calculó que 3.1 millones de adultos utilizaron esta práctica tradicional y en el Reino Unido aproximadamente 4 millones de sesiones fueron llevadas a cabo.<sup>111</sup>

La acupuntura practicada en la medicina occidental deriva de la medicina tradicional china, pero se apoya en conocimientos anatómicos y fisiopatológicos para tratar un gran espectro de enfermedades, sobre todo patologías que provocan dolor constante y/o crónico. Los buenos resultados obtenidos en ensayos clínicos han provocado que la acupuntura sea aprobada por

instituciones como la OMS y la Sociedad Americana del Dolor, entre otras instituciones para diversas indicaciones.<sup>112,113</sup>

Acupuntura proviene del griego *acus* (aguja) y *punctura* (pinchar) y los registros escritos dictan que esta práctica se lleva a cabo desde el siglo dos antes de Cristo. Existen varios tipos de acupuntura; el primer tipo es la acupuntura tradicional China, que consiste en aplicar pequeñas agujas en la piel en puntos establecidos, llamados puntos de acupuntura, estos puntos según la filosofía tradicional de la medicina China, ayudan a regular el flujo de energías del cuerpo (llamado Qi), siendo la alteración de este flujo la causa de las enfermedades. El procedimiento por lo general lo realiza un manipulador capacitado con la intención de causar una sensación de dolor leve o de plenitud en el sitio de inserción (sensación *DeQi*).<sup>113-116</sup>

La acupuntura occidental de la medicina moderna se basa en la evidencia científica de los mecanismos de acción (ver más adelante) y los estudios realizados en humanos; este tipo de acupuntura sigue utilizando los puntos acupunturales descritos por la medicina tradicional china, con la diferencia de que se utilizan con más frecuencia los puntos que mejor resultado han documentado en las distintas investigaciones.<sup>115,116</sup>

Otro tipo de acupuntura más reciente es la electroacupuntura, la cual tiene los mismos fundamentos que la acupuntura tradicional con las exigencias científicas de la acupuntura occidental; este modelo difiere en que se aplican corrientes eléctricas en las agujas insertadas que van desde los dos a los cien Hertz (Hz) de frecuencia.<sup>115,116</sup>

Otros tipos de acupuntura menos utilizados son la acupuntura láser y acupuntura con aguijón de abejas.<sup>115</sup> En este trabajo únicamente se incluye la electroacupuntura y acupuntura manual para el tratamiento del dolor neuropático secundario a la DM.

#### 4.7.1. Mecanismo de acción de la acupuntura

El efecto placebo que se creía era el responsable de la analgesia, fue descartado al tener evidencia que al aplicar acupuntura en animales se obtenía un efecto analgésico similar al de los humanos. Además, la estimulación de puntos que no son de acupuntura no activan las áreas cerebrales encargadas de la percepción del dolor, estos datos fueron obtenidos por medio de estudios realizados con tomografía de emisión de positrones y resonancia magnética funcional.<sup>117</sup>

Cada mecanismo de acción que será descrito no actúa de forma aislada; para facilitar la comprensión, se presenta el modelo propuesto por Quiroz et al.<sup>113</sup> llamado modelo de biocircuitos, el cual realiza una analogía del procesamiento del dolor similar a cómo un computador ejecuta

cualquier información. Por ejemplo, al recibir el mensaje por medio de los receptores periféricos, la señal es llevada por medio de cables, los cuales representan las fibras nerviosas en el humano, hacia el sistema integrador o CPU (encéfalo) que es el encargado de almacenar y procesar la información para dar la orden de realizar alguna acción por medio de neuronas eferentes hacia órganos diana.<sup>113</sup>

Toda la cascada de efectos inicia con la inserción de la aguja en la piel, ya que esta acción libera neuromoduladores involucrados en la disminución de la nocicepción tales como: óxido nítrico, substancia P, noradrenalina, y citosinas proinflamatorias, al mismo tiempo que se estimulan receptores de adenosina tipo A1, receptores polimodales y receptores N.-metil-D-aspartato (NMDA) entre otros.<sup>113,117</sup> A nivel local, se produce vasodilatación provocada por la liberación de histamina por parte de los mastocitos, células que se activan por señales proinflamatorias al dañar el tejido puncionado, lo que mejora la circulación local; aparte las células inflamatorias segregan endorfinas, que provocan analgesia local por varios días después de aplicado el tratamiento. Se ha evidenciado que tras varias sesiones de acupuntura hay una reducción de la densidad de las fibras nerviosas en los puntos de punción, mecanismo llamado desensibilización periférica, lo que provoca una reducción del dolor a largo plazo.<sup>117</sup>

Al estimular receptores periféricos se activan dos tipos de fibras nerviosas sensoriales, el primer tipo consiste en las fibras encargadas de transmitir estímulos como la presión, la vibración y el tacto (estímulos no dolorosos) por medio del fascículo ventrolateral; este fascículo también transmite el dolor y sensación térmica por el segundo tipo fibras nerviosas, que son de menor diámetro y con una velocidad de conducción más lenta en comparación con las fibras encargadas de la sensación del tacto.<sup>117</sup> Al aplicar las agujas en los puntos acupunturales se estimulan las neuronas encargadas de la transmisión de la presión, vibración y tacto, las cuales llevan señales a la sustancia gelatinosa antes que sea recibida la transmisión completa del dolor, esta señal activa interneuronas inhibitorias que suprimen señales nociceptivas que serían enviadas posteriormente a la corteza e hipotálamo, que son los centros encargados de la conciencia del dolor.<sup>117</sup>

Las fibras que están involucradas en el efecto analgésico son las de tipo A $\alpha$ , A $\beta$ , A $\delta$  y tipo C,<sup>113</sup> en donde un mecanismo de bloqueo presináptico sobre las fibras nerviosas tipo A $\delta$  y tipo C, probablemente mediado por la inactivación de los canales de calcio en las membranas de las terminaciones nerviosas sensitivas, parece estar involucrado en la supresión prolongada del dolor.<sup>117</sup> En la electroacupuntura, la constante electroestimulación de las fibras nerviosas antes mencionadas tiene la capacidad de reducir la cantidad de los receptores N-metil-D-aspartato, en

las membranas post sinápticas horas o días después de ser aplicada, prolongando así el efecto analgésico.<sup>117</sup>

La integración de las señales que se realiza a nivel cerebral es de mayor complejidad que los mecanismos mencionados anteriormente, entrando en juego el sistema límbico y áreas de la corteza cerebral para la interpretación del estímulo doloroso. Se ha demostrado que al aplicar electroacupuntura o acupuntura manual se produce una disminución de la actividad neuronal de áreas límbicas encargadas de la emoción, nocicepción, motivación y memoria, al igual que partes de la corteza cerebral encargadas de la cognición; a este mecanismo se le llama reposo neuronal.<sup>113,117</sup> El tálamo también lleva a cabo parte de la integración del estímulo provocado por la inserción de las agujas de acupuntura, desencadenando señales inhibitorias desde el núcleo ventromedial al núcleo parafascicular provocando una interrupción de la nocicepción, ya que el núcleo parafascicular normalmente llevaría los estímulos dolorosos hacia la corteza <sup>113,117</sup>

Finalmente, los estímulos provocados por la inserción de las agujas o por el estímulo eléctrico desencadenan señales eferentes hacia distintos órganos diana, por ejemplo, el hipotálamo al ser estimulado por la acupuntura segrega la hormona liberadora de corticotropina, que continúa su camino hacia la adenohipófisis en donde se libera adrenocorticotropina, concluyendo esta señalización endócrina con la liberación de cortisol, hormona que disminuye la actividad celular proinflamatoria y las señales dolorosas provocadas por los mediadores inflamatorios.<sup>117</sup>

A nivel central y medular se modifica la secreción de neurotransmisores implicados en la transmisión del dolor tales como la *serotonina*, que está involucrada en la analgesia del dolor crónico; la *substancia P*, que al disminuir sus niveles eleva el umbral doloroso del paciente; el *GABA* (*ácido gammaaminobutírico*), la *noradrenalina* y los opioides endógenos que desempeñan un papel importante en la disminución del dolor agudo.<sup>113,117</sup>

#### 4.7.2. Estudios de eficacia de la acupuntura

En el 2013, Chen et al.<sup>114</sup> publicaron los resultados de una revisión sistemática con el objetivo de evaluar los daños y beneficios de la acupuntura manual en la PND. En dicha revisión se incluyeron 25 ECA de diseño paralelo con un total de 1649 participantes, en los que se evaluaba el efecto analgésico de la acupuntura manual (lo que excluye la electroacupuntura), comparándola con ningún tratamiento, con la vitamina B1 y vitamina B12; todos los ensayos clínicos fueron realizados en China. <sup>114</sup> Los autores obtuvieron como resultado una mejora global de los síntomas neuropáticos y también se evidenció que la acupuntura tradicional era superior

en el alivio del dolor que las vitaminas B1, B12 y metilcobalamina, pero su eficacia aumentaba al combinarla con la metilcobalamina.<sup>114</sup> La acupuntura manual mejoró la velocidad de conducción nerviosa, sensitiva y motora, dato que es constante en catorce de los 25 estudios incluidos en la revisión sistemática; lo que difiere entre un ensayo y otro es el nervio utilizado para evaluar la velocidad de conducción.<sup>114</sup>

El estudio de Chen et al.<sup>114</sup> sugiere que la acupuntura podría ser útil en el alivio del dolor secundario a PND, sin embargo los autores de esta revisión sistemática mencionan que la metodología de los ensayos clínicos es deficiente ya que no es posible cegar a los participantes que reciben el tratamiento, lo que puede provocar falsos resultados positivos ligados a la expectativa del participante.<sup>114</sup>

Otra revisión sistemática publicada en el 2016 por Xiong et al.<sup>118</sup> acerca de los efectos de la electroacupuntura en la neuropatía diabética, mostró resultados positivos a favor de este tratamiento. En este trabajo se incluyeron doce ECA con un total de 837 participantes, en donde comparaba la electroacupuntura con el ácido alfa lipoico y las vitaminas del complejo B, combinando ambos tratamientos en algunos ensayos clínicos.<sup>118</sup> Los autores de este trabajo describieron que todos los estudios incluidos, a excepción de uno, demostraron una mejora global de los síntomas, ocho de los doce estudios reportaron mejoras en la velocidad de conducción sensorial y se obtuvo cierta superioridad por parte de la electroacupuntura para mejorar los síntomas en comparación con la metilcobalamina. Al igual que con la acupuntura manual, la analgesia fue superior al combinar la electroacupuntura con los otros tratamientos tales como el ácido alfa lipoico.<sup>118</sup>

Nash et al.<sup>119</sup> en su revisión sistemática del 2019 coincide con las revisiones sistemáticas previas, al decir que la acupuntura aparenta mejorar los síntomas ligados a la PND.<sup>119</sup> Esta revisión sistemática incluyó no solamente ensayos clínicos aleatorizados, sino también se tomaron en cuenta ensayos clínicos aleatorizados en fase piloto, ensayos clínicos no controlados, un cuasi ensayo clínico aleatorizado y un estudio de serie de casos. Un total de diez investigaciones fueron incluidas en las que se utilizaron las escalas MNSI, *Neuropathy Disability Score* (NDS), *Neuropathy Total Symptom Score – 6-items* (NTSS-6), la escala del dolor de LANSS y la escala analógica visual para medir el dolor.<sup>119</sup> En esta revisión la acupuntura mostró un impacto positivo en el alivio del dolor en la totalidad de los estudios, independientemente de su diseño y escala de medición, incluso se demostró una reducción considerable de seis a cuatro puntos en la escala MNSI (cuatro puntos es la puntuación mínima para hacer diagnóstico de PND).<sup>119</sup>

Todos los estudios incluidos en las revisiones antes mencionadas fueron realizados en China, únicamente la revisión de Nash et al.<sup>119</sup> incluyó estudios realizados fuera de este país. Un hallazgo interesante fue que los ensayos clínicos realizados en países como Estados Unidos, Corea del Sur, Islandia y el Reino Unido, mostraron una menor proporción de efectos positivos, comparados con los estudios realizados en China.; la diferencia encontrada fue que los participantes en China utilizaban la acupuntura todos los días, a diferencia de los demás países que utilizaban la terapia de una a dos veces por semana.<sup>119</sup> También la acupuntura realizada en China obtuvo una mejor puntuación en la escala NICMAN-STRICTA, escala utilizada para evaluar la calidad de la aplicación de la acupuntura. A pesar de estos hallazgos, no se encontró una relación directamente proporcional entre analgesia y mayor frecuencia de uso; probablemente la cosmovisión de la cultura china está íntimamente relacionada con el mayor alivio del dolor.<sup>119</sup>

A pesar de los resultados que ha demostrado la acupuntura y electroacupuntura en el dolor neuropático aún no se recomienda su uso en la práctica clínica habitual; tomarla en cuenta como primera o única línea para el tratamiento del dolor neuropático crónico no está justificado.<sup>114,119</sup> La mayoría de estudios actuales no realizan un análisis de la calidad de la acupuntura aplicada, tampoco se discute la frecuencia, duración de las terapias y los puntos de inserción para el modelo de dolor neuropático, aunque son datos importantes para la recomendación de un tratamiento. <sup>114,119</sup> La deficiente calidad metodológica por parte de la mayoría de ensayos clínicos existentes hasta la fecha dan espacio a un alto riesgo de sesgo, además la falta de estandarización que existe al momento de aplicar la técnica, el sitio y el tiempo de punción, dificultan aún más el unificar todos los resultados encontrados. <sup>114,118,119</sup>

Al no ser un fármaco, la acupuntura se convierte en una opción terapéutica difícil de estudiar. El éxito que tenga esta terapia para la reducción del dolor depende en parte de un técnico bien capacitado que elija el tiempo correcto de aplicación de cada aguja, la frecuencia de las terapias y los puntos de acupuntura.<sup>119</sup>

A pesar de no llegar a una conclusión sólida para su recomendación, la mejora global de los síntomas es un hallazgo constante en los ensayos clínicos, independientemente del lugar en donde se investigue. Estos hallazgos deben ser interpretados con cautela, y el uso como parte del tratamiento del dolor en pacientes diabéticos debe estar indicado idealmente por un especialista en el tema.

#### 4.7.3. Tiempo de aplicación de la acupuntura

Datos consistentes en distintos ensayos clínicos señalan que para un manejo efectivo del dolor crónico se recomienda al menos seis terapias, ya sea una o dos sesiones por semana.<sup>115,119</sup> Las agujas deben mantenerse entre quince y treinta minutos en los distintos puntos de acupuntura para tener un adecuado efecto.<sup>119</sup> Los sitios de inserción difieren entre cada técnico encargado de aplicar la acupuntura, pero la mayoría de ensayos clínicos coinciden en la utilización de los puntos SP6 y ST36 ubicados en las extremidades inferiores, para el alivio del dolor neuropático en esta región.<sup>119</sup>

#### 4.7.4. Seguridad y tolerancia de la acupuntura

Los efectos adversos comúnmente reportados son leves, lo que en teoría hace la acupuntura un tratamiento bastante seguro,<sup>114,118,119</sup> pero existe un pequeño porcentaje de efectos secundarios graves que incluso ponen en riesgo la vida del paciente.<sup>111</sup>

Los efectos secundarios de la acupuntura y electroacupuntura se clasifican en lesiones a órganos o tejidos, efectos adversos infecciosos y reacciones locales.<sup>111</sup> Cualquier órgano o tejido es susceptible a ser lesionado con las agujas de acupuntura, pero se ha reportado al neumotórax como la lesión más frecuente, siguiendo sin un orden específico hemorragia intracraneal, lesión cardíaca con o sin taponamiento cardíaco, lesión de tejidos blandos y pseudoaneurisma. Este grupo de efectos adversos cuenta con el mayor riesgo de mortalidad para los usuarios.<sup>111</sup>

Dentro del grupo de complicaciones infecciosas es probable provocar abscesos, celulitis entre otras infecciones más severas como la artritis séptica y tétanos.<sup>111</sup> Los efectos locales más frecuentes son: dermatitis por contacto, reacciones alérgicas locales, sangrado local, dolor en el sitio de punción y hematomas de pequeño tamaño.<sup>111</sup> Otros efectos menos comunes que se han asociado a la práctica de la acupuntura son: mareos, síncope, náusea, vómitos, epilepsia, reducción de las deposiciones, bloqueo auriculoventricular, paniculitis, aumento de la parálisis de Bell, galactorrea, reacción vasovagal y afonía.<sup>111</sup>

No se conoce con exactitud la frecuencia de estos efectos adversos a un nivel global, pero uno de los estudios observacionales más grandes llevado a cabo en Alemania por Linde et al.<sup>120</sup> brinda algunos datos interesantes acerca de este tema. El estudio incluyó a 503 397 pacientes quienes recibían tratamiento con acupuntura por distintas patologías. En este estudio un 7.8% de sujetos presentó al menos un efecto secundario asociado esta práctica, cabe mencionar que todas las sesiones fueron llevadas a cabo por médicos entrenados.<sup>120</sup> La mayoría de los efectos adversos reportados fueron leves siendo los más frecuentes en orden de aparición: dolor anormal

en el sitio de punción, hematomas, hemorragias y aguja olvidada. Otros efectos menos comunes fueron: eritema, reacciones alérgicas, cefaleas, náuseas, sensación de calor, empeoramiento de las molestias, angustia y fatiga.<sup>120</sup> Los efectos adversos clasificados como graves se reportaron con una incidencia de alrededor del 0.0026%, siendo el neumotórax el evento indeseado más común, siguiendo con erisipela, síncope vasovagal y artritis séptica.<sup>120</sup>

Para esta terapia existen ciertas contraindicaciones. Entre las contraindicaciones absolutas se encuentran: fobia a las agujas, hemorragia severa, sepsis, paciente inquieto, infección en el sitio de punción y heridas en el sitio de punción. La electroacupuntura está contraindicada en la cabeza y en la región precordial, tampoco debe utilizarse en pacientes con marcapasos.<sup>115</sup>

Las contraindicaciones relativas son las siguientes: se prefiere evitar la acupuntura durante el embarazo, además, se recomienda no insertar en sitios muy sensibles como en los pezones y en el ombligo, entre otros sitios. Se debe de tener especial precaución en pacientes que utilizan anticoagulantes.<sup>115</sup>

#### **4.8. Estimulación Eléctrica Nerviosa Transcutánea**

La estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS por sus siglas en inglés) es un tipo de electroterapia que ha mostrado eficacia para disminuir el dolor neuropático. La electroterapia consiste en la aplicación de corrientes eléctricas (un flujo de partículas cargadas en forma de electrones o iones) que se utilizan para controlar el dolor, entre otros usos.<sup>121</sup>

La electroterapia para el alivio del dolor se empezó a utilizar en los años setenta, apoyada por la teoría de la compuerta propuesta por Melzack y Wall, la cual describe que el estímulo doloroso tiene una transmisión compleja regulada en varios niveles, siendo la médula espinal un sitio importante de la regulación.<sup>121-123</sup> La compuerta descrita por Melzack está ubicada en las astas dorsales de la médula espinal, ésta es capaz de abrirse (permitir el estímulo doloroso) o cerrarse (inhibir la nocicepción) dependiendo de qué tipo de fibra nerviosa sea estimulada, por ejemplo, al activarse las fibras A $\beta$  (fibras de grueso calibre y mielinizadas) se cierra la compuerta al estímulo por medio de interneuronas inhibitorias a nivel medular y al estimularse las fibras tipo A $\delta$  y tipo C se transmite el estímulo doloroso con fuerza.<sup>121-123</sup> Los efectos fisiológicos que se obtienen por las corrientes eléctricas se dan creando potenciales de acción y dependiendo qué tan potentes sean los estímulos eléctricos se activan los distintos tipos de fibras nerviosas.<sup>121</sup>

El TENS utiliza corrientes eléctricas transmitidas de forma transcutánea por medio de parches pegados a la piel del paciente.<sup>123</sup> Para utilizar el TENS es indispensable conocer dos

términos principales a la hora de la aplicación; el primer término es la frecuencia, que hace referencia al número de pulsos por segundo que el paciente recibe, la cual es medida en unidades Hertz (Hz); el segundo término es la amplitud o voltaje, que se refiere a la magnitud de la corriente aplicada, siendo sus sinónimos más utilizados: fuerza, intensidad o corriente.<sup>123</sup> Estos dos términos son parámetros que pueden combinarse de distintas formas con el fin de estimular distintos grupos de fibras nerviosas, dando origen a los diferentes tipos de TENS que existen, los cuales cuentan con su propio mecanismo de acción que se mencionan a continuación.<sup>15</sup>

#### 4.8.1. Estimulación eléctrica nerviosa transcutánea convencional

Este tipo de TENS se caracteriza por utilizar una alta frecuencia que suele colocarse entre los cien y 150 Hz y va acompañado de una baja intensidad. Dicha fuerza debe provocar únicamente una sensación de hormigueo en el sitio de colocación.<sup>15,123</sup>

##### 4.8.1.1. Mecanismo de acción de la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea convencional

En el TENS convencional predominan dos tipos de mecanismo de acción; el primero es conocido como segmentario, debido a que los parámetros con los que se aplica este tipo de TENS activan selectivamente las fibras nerviosas A $\beta$ , que tienen la capacidad de bloquear la transmisión del dolor (el cual es dado por fibras nerviosas tipo A $\delta$  y tipo C amielínicas) mediante interneuronas inhibitoras a nivel medular específicamente localizadas en el cuerno dorsal. Este mecanismo fue descrito anteriormente con la teoría de la compuerta.<sup>15,123</sup> El segundo mecanismo de acción llamado periférico sugiere que el TENS convencional presenta un efecto antidrómico en los nervios aferentes del sistema nervioso periférico; es decir, los estímulos provocados por la corriente eléctrica tienen la capacidad de provocar potenciales de acción que viajan del sistema nervioso central hacia la periferia a lo largo del axón, chocando con los impulsos transmitidos por fibras nerviosas aferentes derivados del tejido dañado, provocando un efecto de línea ocupada que logra la inhibición de la nocicepción.<sup>15</sup>

##### 4.8.1.2. Tiempo de aplicación de la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea convencional

Debido a que el efecto analgésico dura únicamente mientras el TENS está colocado, se utiliza cuando el paciente presenta dolor; incluso hay autores que indican que podría colocarse las 24 horas del día si fuese necesario. Es importante variar cualquiera de los parámetros de estimulación para evitar una adaptación por parte de los receptores periféricos al estímulo eléctrico, lo que teóricamente disminuye el efecto.<sup>123</sup>

#### 4.8.2. Estimulación eléctrica nerviosa transcutánea parecida a la acupuntura

Este tipo de TENS también conocido como de baja frecuencia y alta intensidad, se caracteriza por utilizar pulsos de dos a no más de diez Hz y un alto voltaje que no supera el umbral doloroso. Al utilizar este tipo de corriente eléctrica se debe producir contracciones musculares o fasciculaciones repetitivas y breves al igual que un leve dolor tipo punzante en la zona de colocación de los parches.<sup>15,123</sup>

##### 4.8.2.1. Mecanismo de acción de la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea parecida a la acupuntura

El mecanismo por el cual se induce analgesia por el TENS parecido a la acupuntura es mediante la producción y liberación de opioides endógenos en la sustancia gris periacueductal y en el núcleo ventromedial de la médula espinal. Este mecanismo está dado por la estimulación de fibras nerviosas tipo A $\delta$  y tipo C, encargadas de la nocicepción lo que se conoce como Control Inhibitorio Nocivo Difuso (DNIC por sus siglas en ingles). Se ha comprobado este mecanismo de acción al inyectar naloxona y otros bloqueadores de los receptores opiáceos que provocan la inhibición de los efectos analgésicos del TENS parecido a la acupuntura.<sup>15,123</sup>

Agregado al mecanismo mediado por opioides endógenos, existen otros neurotransmisores como la serotonina y norepinefrina cuyos receptores juegan un importante papel en el efecto analgésico inducido por la estimulación eléctrica. Debido a estos mecanismos, el TENS de baja frecuencia tiene la capacidad de controlar el dolor durante cuatro a cinco horas después de cada sesión debido a la vida media de los opioides endógenos liberados.<sup>15</sup>

##### 4.8.2.2. Tiempo de aplicación de la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea parecida a la acupuntura

Se recomienda aplicar el TENS de baja frecuencia durante veinte a treinta minutos con un intervalo de dos horas entre cada terapia; no se debe aplicar por más de 45 minutos seguidos ya que se asocia a mialgias tardías que empeoran el cuadro clínico.<sup>123</sup>

Es importante variar los parámetros utilizados al aplicar este tipo de TENS, ya que existe evidencia que del cuarto al quinto día de tratamiento se puede crear una tolerancia a los opioides endógenos si se aplica con la misma intensidad y frecuencia en cada ocasión.<sup>123</sup>

#### 4.8.3. Estimulación eléctrica nerviosa transcutánea intensa

Como su nombre lo indica en este tipo de TENS se aplica un alto voltaje y una alta frecuencia que no supera los doscientos Hz. El mecanismo de acción es similar al TENS tipo

acupuntura activando las fibras nerviosas tipo A $\delta$ .<sup>15</sup> Se recomienda el uso del TENS intenso solo en cortos períodos de tiempo debido a que tiene la capacidad de provocar dolor.<sup>15</sup>

#### 4.8.4. Estimulación eléctrica nerviosa transcutánea en modo ráfaga

Este tipo de TENS envía pulsos en cada ráfaga con un mayor voltaje que el TENS convencional; parece actuar de la misma manera que el TENS tipo acupuntura y no ha mostrado ser superior al TENS convencional para aliviar el dolor.<sup>123</sup>

#### 4.8.5. Estudios de eficacia sobre la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea

Los ensayos clínicos aleatorizados con relación a la efectividad del TENS en el tratamiento de la neuropatía diabética periférica y neuropatías en general son escasos, los existentes normalmente son ensayos de baja calidad con un alto riesgo de sesgo y con poblaciones pequeñas.<sup>124</sup> A pesar de esto, los resultados que se obtienen son favorables para este tipo de terapia.<sup>125,126</sup>

En el 2010 Jin et al.<sup>126</sup> publicaron una revisión sistemática sobre el efecto del TENS en la polineuropatía diabética periférica sintomática, en la cual se incluían tres ensayos clínicos aleatorizados con un total de 78 participantes; en los ensayos incluidos se comparaba el efecto del TENS versus el tratamiento farmacológico convencional que utilizaban los pacientes, TENS versus placebo o TENS como único tratamiento.<sup>126</sup> Los resultados demostraron que el TENS fue superior únicamente al placebo en un 70%, comparándolo con el 29% del grupo control. Además, el 100% de los participantes a los que se les aplicó la electroterapia recomendaron utilizar el TENS al grupo placebo.<sup>126</sup> Un ensayo clínico incluido en la revisión de Jin et al.<sup>126</sup> reportó que la electroterapia fue efectiva en pacientes en quienes falló la monoterapia con amitriptilina; en este grupo el TENS mostró una mejoría sintomatológica de un 16.6%, pero en combinación con amitriptilina el efecto analgésico fue superior con un 36%. Además, este estudio mostró que la terapia con TENS presentó una respuesta temprana en el alivio del dolor y tardíamente se observó mejoría de los demás síntomas asociados a la neuropatía.<sup>126</sup>

Nabi et al.<sup>127</sup> publicaron en el año 2015, un ensayo clínico en el que se comparaba el TENS con la simpatectomía por radiofrecuencia pulsada para el tratamiento de la neuropatía diabética periférica, en una muestra de sesenta pacientes adultos. En este estudio el TENS mostró una reducción en la escala analógica visual de 6.10 a 3.96 en la primera semana, para subir gradualmente en las puntuaciones a 5.23 al mes y 5.90 a los tres meses de tratamiento, cabe mencionar que todos los pacientes eran tratados al mismo tiempo con 300 a 600 mg de pregabalina al día. Aunque el TENS fue efectivo para aliviar el dolor, la simpatectomía por

radiofrecuencia pulsada fue levemente superior a la estimulación eléctrica transcutánea para el manejo del dolor a lo largo de los tres meses que duró el ensayo clínico, sin embargo, la diferencia estadística fue mínima.<sup>124,127</sup>

En el 2016 Serry et al.<sup>128</sup> publicaron un ensayo clínico que incluía a sesenta pacientes con DM tipo dos y neuropatía diabética dolorosa en el que se comparaba el TENS con el ejercicio aeróbico para aliviar los síntomas neuropáticos y como era de esperarse el TENS mostró una mejoría en la escala analógica visual del 41.67% en los veinte pacientes que utilizaron este tipo de terapia, en comparación con un 16% de mejoría en el grupo de ejercicio aeróbico.<sup>128</sup>

La electroestimulación nerviosa transcutánea parece ser una herramienta fiable para la reducción del dolor en la PND, sin embargo, una revisión sistemática más reciente realizada por Gibson et al.<sup>124</sup> en la cual se evaluaba la eficacia del TENS en el tratamiento de varios tipos de neuropatía, no brindó resultados concluyentes, debido a que los estudios incluidos en la revisión sistemática se consideraron por su tamaño de baja calidad y con un alto riesgo de sesgo.<sup>124</sup> A pesar de esto el TENS se considera por la mayoría de autores como un probable tratamiento para la neuropatía periférica, sobre todo en pacientes en quienes falla la terapia farmacológica habitual. El TENS ha demostrado ser una buena terapia coadyuvante además de ser seguro y fácil de utilizar; cualquier paciente entrenado puede adquirir una unidad TENS portátil y utilizarla cuando le sea conveniente. Además, la Academia Americana de Neurología considera con un nivel de recomendación B el utilizar una unidad TENS para el manejo del dolor crónico sin especificar el origen de este.<sup>125-128</sup>

#### 4.8.6. Seguridad y tolerancia de la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea

La mayoría de corrientes eléctricas causan efectos adversos leves como irritación en la zona de los electrodos, mialgias de aparición tardía y dolor en general siempre y cuando se sigan las recomendaciones descritas a continuación.<sup>121,123</sup>

Todo tipo de corrientes eléctricas con fines terapéuticos deben evitarse en pacientes con marcapasos, con patologías cardiovasculares en general, con arritmias inestables, en pacientes con deterioro mental y en pacientes con tumores malignos. Los electrodos no deben colocarse sobre el seno carotideo, en zonas con tromboflebitis, trombosis arterial o trombosis venosa, en zonas de irritación cutánea o en heridas abiertas.; tampoco deben colocarse en el abdomen, pelvis, o en la región lumbar en mujeres embarazadas.<sup>121,123</sup>

#### 4.9. Estimulación eléctrica de la médula espinal

La estimulación eléctrica de la médula espinal (EME) consiste en la aplicación de electrodos de plomo en el espacio epidural para su electroestimulación directa.<sup>129</sup> Desde el año 1967 se empezó a utilizar la EME para controlar el dolor, sobre todo en el dolor provocado por el síndrome de la cirugía espinal fallida, pero con la consecuente mejora de las unidades de EME (en *software* y *hardware*) también se ha utilizado en pacientes con síndrome doloroso regional complejo, dolor neuropático secundario a tumores, neuropatía diabética, neuropatía causada por VIH, entre otras causas de dolor crónico. Más recientemente ha crecido el interés por utilizar la EME para rehabilitar a pacientes con trauma medular y otros trastornos del movimiento.<sup>14,129,130</sup>

Las personas que optan por este tipo de terapia generalmente han fracasado en el tratamiento conservador y el dolor permanece de forma considerable; la adecuada elección del candidato para utilizar la EME es de vital importancia para un alivio del dolor efectivo. Debido a que se involucra directamente al paciente en el cuidado de su implante, la persona que sea elegida para utilizar un estimulador debe comprometerse a seguir estrictamente todas las indicaciones médicas, esto genera la necesidad de determinar que el paciente sea psicológicamente estable para manejar un módulo.<sup>129</sup>

El usuario de una unidad de EME es capaz de controlar la estimulación eléctrica que recibe por medio de un control remoto, por lo tanto, el plan educacional que se brinde al paciente influirá en el éxito de la terapia. El manejo multidisciplinario que implica el procedimiento quirúrgico y el mantenimiento del *hardware*, es de un costo elevado, lo que reduce aún más el grupo de pacientes a quienes pueda ofrecerse esta alternativa terapéutica.<sup>129</sup>

El proceso por el cual se implanta una unidad de EME se hace en dos fases: primero se realiza una prueba de efectividad que dura alrededor de siete a diez días, en la cual se implanta un dispositivo temporal al participante, durante este período de tiempo el paciente evalúa qué tan efectivo es el estimulador según la localización anatómica y la programación del *software*; si es necesario se reprograma el dispositivo y se prolonga el periodo de prueba. Si el paciente mejora significativamente el dolor (más del 50% de la línea base inicial) se decide pasar a la segunda fase que consiste en colocar definitivamente la unidad de EME.<sup>129,130</sup>

Las unidades de EME que se implantan en el paciente se componen de tres partes: un par de electrodos en forma de pequeños cables que van implantados en la médula espinal, un generador de pulso o batería que va implantado en la cadera de los pacientes y finalmente un equipo de carga y programación de la unidad, en forma de control remoto.<sup>129</sup> Un generador de

pulso dura alrededor de los diez años y son recargables, lo que permite al paciente hacer recambios menos frecuentes y utilizar voltajes más altos para controlar el dolor.<sup>129</sup>

#### 4.9.1. Mecanismo de acción de la estimulación eléctrica de la médula espinal

El mecanismo de la EME es muy parecido al del TENS; la piedra angular de este mecanismo de acción se basa en la teoría de la compuerta propuesta por Melzack y Wall descrito en secciones anteriores. Los efectos de la EME difieren según los campos eléctricos que sean entregados a las diferentes estructuras espinales, por lo que se cuenta con distintos mecanismos de acción, dependiendo de la distancia entre los electrodos y el lugar anatómico donde son colocados.<sup>14</sup>

A un nivel molecular, la EME es capaz de modular el sistema de inhibición local mediado por el GABA, de esta forma libera otras sustancias inhibitoras como la serotonina y la sustancia P. La EME tiene la capacidad de regular otros neurotransmisores implicados en la transmisión del dolor, como el glutamato, aspartato, adenosina y acetilcolina y a diferencia de la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea parecida a la acupuntura, los opioides endógenos no parecen jugar un papel importante en el efecto analgésico de la EME.<sup>14</sup>

El mecanismo de acción se relaciona también a las distintas formas de sistematización del software; el estimulador se programa para entregar la corriente eléctrica en múltiples paradigmas o formas de estimulación, siendo los principales métodos, la estimulación placentera, en modo ráfaga, estimulación tónica o convencional y estimulación de reconocimiento (el cual es autoadaptable según la fisiología de la transmisión del paciente). En ocasiones, se suele mencionar la estimulación directa del ganglio de la raíz dorsal como otro paradigma de estimulación, pero esto difiere entre cada autor.<sup>14,130</sup>

El primer paradigma utilizado fue el modo tónico o convencional, que consiste en aplicar corrientes eléctricas con una frecuencia de 35 a ochenta Hz para provocar una estimulación placentera en forma de parestesias y de esta forma enmascarar el dolor. El modo convencional está relacionado íntimamente con el mecanismo de acción propuesto por la teoría de la compuerta.<sup>14,130</sup>

La estimulación en modo ráfaga o conocida como libre de parestesias es otro de los métodos de entrega de corriente utilizado; se desconoce exactamente su mecanismo de acción, pero se ha propuesto que el bloqueo de la transmisión de las fibras nerviosas de gran tamaño y el reclutamiento de las fibras nerviosas de mediano tamaño al estimularlos de forma eléctrica

alivian el dolor y bloquean las parestesias. De los demás paradigmas se desconoce su mecanismo de acción.<sup>14,130</sup>

#### 4.9.2. Estudios de eficacia de la estimulación de la médula espinal

El resultado de una revisión sistemática y metaanálisis realizado en el año 2020 por Raghu et al.<sup>16</sup> en donde se evaluaba la eficacia y seguridad de la EME en el tratamiento de la neuropatía diabética periférica, mostró resultados prometedores para esta terapia.<sup>16</sup> En la revisión sistemática se incluyeron 32 estudios y en el metaanálisis se incluyeron quince investigaciones de las cuales únicamente dos eran ensayos clínicos aleatorizados no cegados. Para considerarse un alivio significativo del dolor, la terapia debía mejorar en un 50% o más la intensidad del mismo.<sup>16</sup>

En el primer ensayo clínico multicéntrico incluido en la revisión sistemática de Raghu et al.<sup>16</sup> se analizaron a sesenta pacientes que fueron divididos en dos grupos de diferente tamaño. Al primer grupo (2/3 de los participantes) se le aplicó EME y al grupo control (1/3 de los pacientes) se le dio la mejor terapia convencional conocida hasta la fecha.<sup>16</sup> Los resultados mostraron una tasa de implantación exitosa del hardware del 93%, de los cuales el 60% mostró una mejora significativa del dolor en comparación con el 5% del grupo control, obteniendo estos resultados a los seis meses de tratamiento. En este ensayo clínico también se comparó la EME convencional con la EME modo ráfaga, obteniendo que el 67% de pacientes prefirió el modo ráfaga al tónico, debido a que no provoca parestesias.<sup>16</sup>

En otro ensayo clínico que Raghu et al.<sup>16</sup> incluyeron en la revisión sistemática, se comparó la EME con el mejor tratamiento convencional. En este estudio se reportó un éxito en la implantación del dispositivo del 77%, de los cuales un 59% de participantes mostró una mejora significativa del dolor a los seis meses en comparación con el 7% del grupo control; a los 24 meses de seguimiento se obtuvo una tasa de éxito del 65%.<sup>16</sup>

Los demás estudios incluidos en esta revisión sistemática fueron treinta series de casos, las cuales reportan similar eficacia entre sí. Entre las más relevantes se encontraron los siguientes: Una serie de casos prospectivo que reportó una tasa de éxito de implantación del 73%, con alivio significativo del dolor a los seis meses de tratamiento en el 82% de participantes, 91% al año, 55% a los dos años y 64% a los tres años de tratamiento.<sup>16</sup> Otra serie de casos mostró que la EME es efectiva en disminuir la intensidad del dolor, ya que obtuvo una variación en la escala analógica visual, iniciando con un nivel basal de 64.5 puntos que disminuyó a 35.6

puntos a los seis meses, a 27 puntos en tres años y a 42.3 puntos a los siete años de tratamiento, datos que son similares a otros estudios del mismo tipo incluidos en la revisión sistemática.<sup>16</sup>

Los resultados del metaanálisis de Raghu et al.<sup>16</sup> demostraron que la EME en modo convencional o tónico fue superior a los demás paradigmas de estimulación en el tratamiento de la neuropatía diabética periférica refractaria a medicamentos convencionales. Los otros métodos de entrega de electroestimulación son menos estudiados hasta la fecha, pero ofrecen similar eficacia entre sí y también han demostrado un alivio significativo del dolor.<sup>16</sup> Además, se concluyó que la EME ofrece un alivio del dolor a largo plazo, en comparación con el tratamiento farmacológico convencional. El tiempo de evolución del dolor neuropático mostró ser un factor importante en la eficacia de la EME, ya que pacientes con una larga duración del dolor muestran cambios psicológicos que disminuyen el efecto analgésico de este tratamiento.<sup>16</sup>

Otro estudio prospectivo, realizado por van Beeck et al.<sup>131</sup> en el cual se dio seguimiento a cuarenta pacientes, a quienes se les implantó de forma permanente el dispositivo, obtuvo resultados similares a los ya mencionados, ya que el 86% de los participantes logró un alivio significativo del dolor a un año de tratamiento, descendiendo paulatinamente con el tiempo hasta una tasa del 55% a los cinco años. En este estudio un 80% de pacientes refirieron mantener el uso del dispositivo a los cinco años de haber iniciado la terapia.<sup>16,131</sup>

La revisión sistemática de Pluijms et al.<sup>25</sup> realizada en el 2011, en la cual evaluaba la eficacia de la EME en la neuropatía diabética, incluyó tres series de casos prospectivos y un estudio retrospectivo de cohorte con un total de 25 participantes. Dicho estudio reportó una disminución clínicamente significativa en el 63% de pacientes al año de iniciar el tratamiento; lo interesante de esta revisión sistemática es que describe que la EME reduce el uso de analgésicos, de hecho, la mitad de los pacientes refirió haber suspendido dicho tratamiento durante el uso de la electroestimulación.<sup>25</sup>

La electroestimulación de la médula espinal ha mostrado ser un tratamiento bastante efectivo para el alivio del dolor en la neuropatía diabética, siempre y cuando se elija con cautela a los candidatos que la utilizarán. Lamentablemente los pacientes en quienes la neuropatía es más longeva tienden a fallar en el tratamiento.<sup>131</sup> De igual forma un puntaje mayor de tres puntos en la escala *Michigan Diabetic Neuropatic Score* (MDNS), que sugiere una lesión profunda de grandes fibras sensoriales, se relaciona con una mayor tasa de fracaso en el tratamiento con EME, sin embargo, esta asociación no es estricta, debido a que existe un porcentaje de pacientes

con un puntaje en la MDNS elevado que han mostrado alivio significativo; sin embargo, todas las personas que optan por este tipo de tratamiento corren el riesgo de que no sea efectivo.<sup>131</sup>

Un factor importante a tomar en cuenta es el costo de esta terapia (considerablemente elevado). La EME no es rentable a corto plazo, mostrando un beneficio económico únicamente si se utiliza por un largo período de tiempo (más de cuatro años en promedio).<sup>16,131</sup> A pesar de esto, el costo de este tipo de tecnología se reduce con el tiempo; las actualizaciones en el *hardware* y *software* permiten la creación de dispositivos más eficientes y baratos. Además, los nuevos tipos de paradigmas de electroestimulación invasiva como la estimulación de la raíz dorsal del ganglio y la EME en ráfaga, han mostrado similar efectividad y aceptación, con un menor consumo de energía, lo que se traduce a menos consultas para atención técnica y una rentabilidad aumentada por parte de los aparatos.<sup>16,131</sup>

Por lo tanto, la EME es una de las alternativas terapéuticas que muestran mayor efectividad para reducir el dolor, pero al ser un procedimiento invasivo y de gran costo no es accesible para todo tipo de pacientes.

#### 4.9.3. Seguridad y tolerancia de la estimulación eléctrica de la médula espinal

La tasa de fracaso del tratamiento se estima que es del 16% en promedio. Entre los efectos secundarios reportados se encuentra la infección en el 4% de los participantes, problemas relacionados con el plomo implantado con un riesgo del 4% por año de terapia, tales como desplazamiento del lugar de implantación que requieren de una reintervención.<sup>16</sup>

Otros efectos asociados a la unidad de estimulación son: dolor en la bolsa donde va colocada la unidad de carga, daño a los cables que van desde la batería a los electrodos de la médula espinal, desplazamiento del plomo, muerte y consulta por reprogramación del *software* entre otras dificultades técnicas.<sup>25,131</sup>

### 4.10. Otras terapias

A continuación, se exponen terapias alternativas que se han estudiado para tratar la neuropatía diabética periférica pero su evidencia es escasa a comparación de las antes mencionadas.

#### 4.10.1. Actovegin

El actovegin es un fármaco biológico, hemoderivado desproteínizado de sangre de ternero que presenta bajo peso molecular.<sup>44,132</sup> Ha sido utilizado desde hace varias décadas para diversas

patologías como, enfermedad cerebro vascular, enfermedad vascular periférica, trasplantes de piel, quemaduras, lesiones en la piel y mucosas por radiación y para la cicatrización de heridas.<sup>132</sup>

La principal acción del Actovegin es la estimulación del metabolismo energético celular, lográndolo a través de dos factores importantes: una mayor absorción y utilización de oxígeno y un aumento de la recaptación de glucosa.<sup>44,132,133</sup> Un estudio in vitro demostró que los efectos antes mencionados del Actovegin disminuyen el estrés oxidativo a nivel celular, uno de los mecanismos patológicos de la neuropatía diabética periférica.<sup>134</sup>

Se tiene evidencia que el Actovegin presenta una actividad similar a la insulina, ya que estimula el transporte de glucosa y activa enzimas importantes en el metabolismo oxidativo celular de la glucosa, por ejemplo, impulsa a la enzima piruvato deshidrogenasa. Los responsables de los efectos antes mencionados son los oligosacáridos de inositol fosfato que contiene el Actovegin; estos oligosacáridos son liberados de la membrana externa de los hepatocitos cuando se presenta un estímulo con insulina.<sup>132,133</sup>

Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en el 2009 evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con Actovegin en la polineuropatía sintomática en pacientes con DM tipo dos.<sup>133</sup> El tratamiento consistió en la administración de una infusión diaria de Actovegin al 20% o placebo vía intravenosa durante veinte días, seguido de 1800 mg de Actovegin o placebo vía oral repartidos en tres dosis durante 140 días.<sup>133</sup> Con los resultados del estudio se obtuvo una mejoría clínica y estadísticamente significativa de los síntomas neuropáticos, se observó una reducción en el umbral de percepción vibratoria y se mejoró la función nerviosa sensorial en el grupo tratado con Actovegin, además, se observó una leve mejoría en los niveles de hemoglobina glicosilada en este grupo de pacientes.<sup>133</sup>

A lo largo de los años en los que se ha utilizado el Actovegin para las indicaciones antes mencionadas no hay evidencia que se presente respuesta inmunológica contra este fármaco, debido a que es un hemoderivado; tampoco se han reportado casos de toxicidad o daños orgánicos por su uso crónico, por lo que se considera un fármaco bastante seguro.<sup>132</sup>

A pesar que el estudio mencionado previamente muestra que se obtiene un beneficio con el uso de Actovegin en la PND, no se han realizado estudios más recientes que confirmen y evidencien su eficacia en esta indicación.

#### 4.10.2. Descompresión quirúrgica

Desde hace varias décadas, se ha estudiado el efecto de la descompresión quirúrgica de varios nervios para el alivio del dolor neuropático secundario a DM. Esta práctica se fundamenta en el hecho de que el paciente diabético es susceptible a desarrollar neuropatías por atrapamiento.<sup>135</sup>

Las neuropatías por atrapamiento son secundarias a un mecanismo patológico denominado “*double crush*” o doble daño en su traducción al español, que afecta a los nervios periféricos en pacientes diabéticos. Este mecanismo establece que el daño causado por la alteración del metabolismo de glucosa provoca cambios tanto funcionales como estructurales (primer daño) que finalmente predispone a los nervios periféricos a ser lesionados por los factores propios de cada región anatómica (segundo daño); entre estos factores están el aumento de presión, tensión o tracción en la región anatómica que causan la compresión crónica de los nervios.<sup>135–137</sup>

Este mecanismo patológico es observado en las mononeuropatías, siendo los nervios más afectados en los miembros superiores, el nervio mediano de la muñeca que provoca síndrome del túnel carpiano; el nervio cubital o ulnar que ocasiona síndrome del túnel cubital y en miembros inferiores se afectan principalmente el nervio peroneo que causa atrapamiento a nivel de la cabeza fibular o en el túnel tarsal y finalmente el nervio tibial. Las neuropatías por atrapamiento afectan con mayor frecuencia a miembros superiores que miembros inferiores.<sup>135</sup>

No todos los pacientes con neuropatía diabética son candidatos para esta intervención, es necesario realizar estudios de la velocidad de conducción, con lo que se establezca el diagnóstico de neuropatía por atrapamiento.<sup>135,137</sup>

En el año 2006, la Academia Americana de Neurología realizó una revisión sistemática para evaluar la calidad de evidencia sobre la descompresión quirúrgica en la neuropatía diabética periférica. Los resultados de esta revisión mostraron que la información que existía hasta ese momento, era de baja calidad y con diseños no adecuados, por lo que no se apoyaba o negaba los beneficios de este tipo de intervención quirúrgica.<sup>137</sup>

En el año 2018 Zhu et al.<sup>136</sup> realizaron un metaanálisis para evaluar el efecto de los procedimientos de descompresión quirúrgica en el alivio de los síntomas y restauración sensorial en pacientes con neuropatía diabética. En este metaanálisis se incluyeron doce estudios, de los cuales únicamente un estudio fue aleatorizado y el resto fueron estudios observacionales prospectivos o retrospectivos; en los estudios se realizaron intervenciones quirúrgicas tanto en

miembros superiores como inferiores. En miembros superiores se liberaron los nervios mediano y cubital y en miembros inferiores se liberaron los nervios tibial y peroneo. Los resultados mostraron que luego de la descompresión quirúrgica, el cuestionario Boston de severidad de los síntomas en el síndrome del túnel carpiano y la velocidad de conducción sensorial del nervio mediano presentaron una mejora significativa en miembros superiores. Por otro lado, la escala analógica visual y la prueba de discriminación de dos puntos mejoraron clínica y estadísticamente en miembros inferiores luego de la intervención quirúrgica. Entre las complicaciones reportadas en los estudios fueron: la infección de la herida operatoria y dehiscencia de herida, ésta última fue más frecuente en miembros inferiores.<sup>136</sup>

A pesar de los resultados favorables que se obtuvieron en el metaanálisis mencionado anteriormente, la falta de estudios aleatorizados con adecuada calidad y diseño, no permiten obtener resultados concluyentes sobre el papel que juega la descompresión quirúrgica en el tratamiento de la neuropatía diabética periférica y su eficacia está íntimamente relacionada con el tipo de neuropatía compresiva que se presenta en las mononeuropatías.<sup>136</sup>

#### 4.10.3. N-acetilcisteína

La N-acetilcisteína (NAC) es un fármaco que se ha utilizado por décadas como mucolítico en el tratamiento de problemas respiratorios y como tratamiento en la intoxicación por acetaminofén.<sup>138</sup> Es bien conocido su papel como antioxidante celular, ya que a través de la activación del contra transportador de cisteína/glutamato en la membrana celular, la NAC permite que ingrese más cisteína a la célula para ser utilizada en la síntesis de glutatión, una de las principales defensas celulares contra el estrés oxidativo.<sup>138,139</sup>

Se ha descubierto que la NAC presenta un efecto analgésico a través de un mecanismo similar al de la *L-acetilcarnitina* ya que la activación del contra transportador de cisteína/glutamato a nivel del SNC genera una fuente extrasináptica de glutamato; este glutamato extrasináptico activa a los *mGluR2* que se encuentran en los axones terminales que logran una reducción de la liberación glutamato en las fibras primarias aferentes logrando la disminución de la transmisión de las señales nociceptivas.<sup>22,138,139</sup>

Debido a los dos mecanismos que presenta la NAC los cuales se relacionan con los procesos patológicos de la neuropatía diabética, se ha incrementado el interés por el estudio de este medicamento en pacientes diabéticos con dolor neuropático.

En el año 2019, Heidari et al.<sup>139</sup> realizaron un estudio aleatorizado doble ciego, controlado con placebo el cual tenía como objetivo evaluar el efecto de la NAC vía oral como tratamiento

coadyuvante en el alivio del dolor en pacientes con neuropatía diabética dolorosa. Así mismo, se evaluó el efecto antioxidante a través de la medición de biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo.<sup>139</sup> El tratamiento consistió en 150 mg de pregabalina antes de dormir, más 600 mg de NAC o placebo cada doce horas, durante ocho semanas.<sup>139</sup>

Los resultados de este estudio mostraron que las escalas de medición del dolor e interferencias en el sueño mejoraron significativamente en el grupo tratado con pregabalina más NAC, en comparación con el grupo control; igualmente, se obtuvo mejor percepción por parte del paciente del alivio de los síntomas neuropáticos. Los resultados de la medición de biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo confirmaron el efecto antioxidante de la NAC.<sup>139</sup> Los autores de este estudio concluyeron que la NAC muestra una adecuada eficacia como tratamiento coadyuvante en el alivio del dolor neuropático causado por DM, este efecto analgésico mediado, en parte, por el efecto antioxidante que presenta la NAC.<sup>139</sup>

No se han realizado ensayos clínicos donde se evalué la eficacia de la NAC como monoterapia en el tratamiento del alivio del dolor neuropático en DM, sin embargo, un estudio en ratas con diabetes inducida, mostró resultados prometedores con el uso de NAC en esta indicación.<sup>138</sup> Por lo que se requieren de ensayos clínicos que brinden apoyo y evidencia al uso de la NAC en humanos.

En la actualidad se estudian una gran cantidad de tratamientos alternativos para tratar la PND, los cuales intentan igualar el efecto analgésico de la terapia convencional con una menor cantidad de efectos secundarios. Cada una de estas alternativas terapéuticas, al pertenecer a distintas familias de medicamentos y ser diferentes en cuanto a su mecanismo de acción, cuentan con sus propias características y beneficios adicionales al alivio del dolor; lo que permite utilizarlas dependiendo de las necesidades de cada paciente. Los resultados actuales acerca del efecto analgésico de cada terapia alternativa son alentadores para aquellas personas en quienes el tratamiento farmacológico convencional no fue efectivo o no fue bien tolerado, sin embargo, se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados de mayor tamaño para confirmar los beneficios de cada alternativa terapéutica, sus efectos secundarios a largo plazo, así como estudios comparativos que confronten directamente al tratamiento farmacológico convencional.

## CAPÍTULO 5: ANÁLISIS

La neuropatía diabética periférica representa una carga considerable para el sistema de salud a nivel mundial y esta situación solo empeorará con el paso del tiempo debido a la creciente pandemia de la diabetes mellitus; actualmente la prevalencia de la PND oscila entre un 29 hasta un 95%, aunque solo un 34.5% de pacientes presentará dolor.<sup>2,3,26</sup> El principal factor de riesgo que induce daño neuronal y microvascular es la hiperglicemia, ya que esta provoca una sobreproducción de EROs que activan rutas pro apoptóticas como la vía de la caspasa tres; también se ha reportado que una glicemia permanentemente elevada causa glicosilación no enzimática de la mielina convirtiéndola en objetivo para los macrófagos causando así el daño estructural característico de esta enfermedad.<sup>5,7,27</sup>

Los síndromes clínicos que pueden encontrarse en el paciente con PND se dividen en neuropatías focales, multifocales, neuropatía autonómica y polineuropatía distal simétrica, siendo esta última la presentación clínica más frecuente, caracterizándose por síntomas positivos como parestesias, disestesias, alodinia, hiperestesias y dolor urente, así como por síntomas negativos tales como hipoestesia, hipoalgesia y anestesia, que son predictores para padecer pie diabético y aumentan el riesgo de amputación.<sup>7,26</sup> El diagnóstico de esta enfermedad es meramente clínico y por descarte, apoyándose en el uso de escalas aprobadas para aumentar la certeza del diagnóstico y medir la intensidad del dolor.<sup>5,10</sup>

El dolor que puede llegar a ser tan intenso e incapacitante para el paciente, es el principal objetivo del tratamiento en la PND, dicho esquema está conformado por tres líneas de medicamentos. Los antidepresivos y gabapentinoides forman la primera línea de tratamiento, de los cuales la duloxetina, la pregabalina y la gabapentina son recomendados por la ADA como fármacos de primera elección, ya que han mostrado mejores resultados analgésicos así como menos efectos secundarios e interacciones farmacológicas comparados con los otros fármacos de esta línea; sin embargo, solo la duloxetina y la pregabalina están actualmente aprobadas por la FDA y son ampliamente recomendadas con un nivel A por la Academia Americana del Dolor para el tratamiento de la PND, convirtiéndolas en las mejores opciones terapéuticas para esta indicación.<sup>34,42,48,49</sup> La segunda línea está conformada por opioides los cuales han demostrado ser efectivos en el alivio del dolor neuropático, pero su capacidad alta de inducir adicción y dependencia los hacen una opción poco viable para tratamientos a largo plazo;<sup>34,48</sup> finalmente, la tercera línea de tratamiento engloba anticonvulsivantes de varias familias pero estos fármacos presentan múltiples interacciones farmacológicas y teniendo en cuenta el perfil del paciente diabético hacen que su prescripción sea muy complicada.<sup>41,44,62</sup> Por lo anterior mencionado, los

fármacos de la segunda y tercera línea de tratamiento no cuentan con la recomendación de entidades expertas en la DM y en el dolor neuropático; una excepción es el tapentadol, un opioide mayor que es descrito por la ADA como efectivo en la PND, sin embargo, su uso debe ser cauteloso.<sup>34,61</sup>

El tratamiento farmacológico convencional es efectivo en el alivio del dolor, sin embargo, la mayoría de los fármacos presentan efectos adversos, los cuales interfieren con la vida diaria de los pacientes y en muchos casos conducen al abandono de la terapia, aparte no tienen ningún efecto sobre los procesos por los que se produce el daño neuronal. La poca tolerabilidad de estos medicamentos ha incentivado a la búsqueda de alternativas terapéuticas para el alivio del dolor neuropático, con una menor cantidad de efectos secundarios;<sup>20</sup> entre estas alternativas están fármacos con efecto antioxidante, vitaminas, terapias no farmacológicas, tratamientos quirúrgicos y cannabinoides, que han demostrado reducir el dolor entre otros beneficios.

Uno de los antioxidantes que ha adquirido mayor interés en esta indicación es el *ácido alfa lipoico*, el cual tiene la capacidad de neutralizar ERO que representa una de las principales causas del daño neuronal en la PND; así mismo, su efecto analgésico a corto plazo se ha ligado al bloqueo de los canales de calcio tipo T en las neuronas nociceptivas. Los estudios actuales han demostrado una reducción clínicamente relevante del dolor hasta en un 60% dado por la disminución del puntaje inicial en distintas escalas tales como TSS, NSS, SPNSQ y DN4, alcanzando un grado de recomendación A por algunos autores; por esta razón ya forma parte del esquema de tratamiento inicial para la PDN en el sistema de salud de Alemania.<sup>11,20,21</sup> Un beneficio adicional que se evidenció en uno de los estudios es la disminución del nivel de triglicéridos en sangre en pacientes que lo utilizaron.<sup>11</sup> El efecto analgésico se ha alcanzado con dosis de 600 mg/día, independiente de su vía de administración en un tiempo mínimo de 3 semanas, con efectos adversos leves tales como náusea, vómitos, otros síntomas gastrointestinales y mareos.<sup>6,11,20,21</sup>

La *L-acetilcarnitina* en conjunto con el *ácido alfa lipoico*, es otro medicamento que está dirigido a la patogenia de la PND; su función neuroprotectora al aumentar la expresión del factor de crecimiento nervioso y su efecto analgésico dado por el aumento de los receptores *mGluR2* explican los hallazgos descritos en los distintos metaanálisis, en los cuales los pacientes tratados con este fármaco presentaron una mejoría en la velocidad de conducción nerviosa, así como una reducción de la intensidad del dolor medida por la escala analógica visual y por la NSS, tal efecto analgésico se obtiene al administrar una dosis superior a 1500 mg/día y al igual que el *ácido alfa*

*lipoico*, los efectos adversos observados fueron leves y en su mayoría molestias gastrointestinales.<sup>22–24,73,74</sup>

Otra alternativa terapéutica que se ha estudiado en esta indicación son los IAR, de los cuales únicamente el Epalrestat demostró una reducción significativa de los síntomas neuropáticos tras ser administrado en dosis de 150 mg/día durante tres años.<sup>91</sup> Tanto el Epalrestat como el Ranirestat muestran mejoría en la velocidad de conducción nerviosa y en el umbral de percepción vibratoria, sin embargo, este último no presenta un efecto analgésico notable.<sup>87,90–94</sup> Una revisión sistemática que incluyó a otras seis moléculas de los IAR (fidarestat, ponarestat, sorbinil, tolrestat, zenarestat y zopolrestat) también concluyó que no existía diferencia significativa comparada con el grupo control en cuanto a la reducción de los síntomas neuropáticos<sup>87</sup>; a pesar de los resultados favorables en cuanto a la función nerviosa, el efecto analgésico de los IAR aún no está claro, sin embargo, teóricamente al ser capaces de retrasar la degeneración neuronal evitarían el deterioro del cuadro clínico.<sup>91</sup>

En la actualidad, el uso del cannabis y sus derivados sintéticos han adquirido gran interés en el tratamiento de cuadros de dolor crónico y la PND no es la excepción; uno de los frutos de la constante investigación acerca de los beneficios medicinales de la marihuana, es el descubrimiento de una de las rutas metabólicas más grandes del cuerpo humano llamado sistema endocannabinoide, que juega un papel importante en la analgesia, la regulación de la inflamación y en el metabolismo celular, entre otras funciones. La importancia del sistema endocannabinoide en la analgesia deriva del rol que desempeñan los receptores CB1, CB2, *TRPV1* y *GPR-55* en las vías ascendentes y descendentes de la transmisión del dolor, ya que su estimulación por cannabinoides exógenos tiene la capacidad de inhibir la liberación de neuropéptidos sensoriales y por lo tanto, la estimulación dolorosa.<sup>99</sup>

Una de las moléculas dirigidas a la estimulación de los receptores CB1 es el nabilone, un cannabinoide sintético que ha demostrado en un ECA de pequeño tamaño reducir moderadamente el dolor en la PND, así como mejorar la calidad del sueño; datos similares se han obtenido con el consumo inhalado de cannabis herbario con el cual se consiguió una reducción del 69.6% del dolor con una concentración al 7% de THC; pese a los resultados prometedores para esta indicación, los efectos psicotrópicos del cannabis herbario hacen difícil que su uso diario sea una opción viable para reducir los síntomas neuropáticos, y por lo tanto sería más adecuado considerarlo como un medicamento de rescate; por otro lado, el nabilone ha demostrado tener efectos secundarios leves y dependientes de la dosis. Lamentablemente debido a que los estudios en los que se evalúan los cannabinoides son de pequeño tamaño los

resultados tienden a magnificarse, impidiendo llegar a conclusiones claras sobre los beneficios de este tratamiento; además el cannabis herbario se ha asociado a la aparición de esquizofrenia, episodios de psicosis y trastornos de ansiedad en usuarios frecuentes, sin mencionar que puede precipitar enfermedades pulmonares y cardiovasculares al inhalar la sustancia, aparte de generar adicción.<sup>97,102,103,105,110</sup>

Por otra parte, las vitaminas del complejo B, ampliamente utilizadas para el tratamiento del dolor neuropático han sido estudiadas en cuadros de PND, en especial la combinación de tiamina, piridoxina y cobalamina; sin embargo, los estudios en pacientes diabéticos con PND no han mostrado una reducción significativa del dolor ni de otros síntomas; únicamente la benfotiamina, un derivado lipofílico de la tiamina, brindó un moderado efecto analgésico como monoterapia, esto lo evidenció el estudio BENDIP en el año 2008 al reducir en un 17% el puntaje inicial en la escala NSS.<sup>85</sup> Se han tenido mejores resultados en el alivio del dolor neuropático al combinar las vitaminas del complejo B con otras terapias alternativas, como el *ácido alfa lipoico*, la electroacupuntura y la acupuntura manual, sin ser superiores a estas terapias.<sup>81,86,114,118</sup>

Entre las alternativas terapéuticas también se cuenta con terapias no farmacológicas, que podrían brindar un efecto analgésico coadyuvante al tratamiento farmacológico convencional, evitando así el consumo de más fármacos. Una de estas terapias es la acupuntura, la cual se ha utilizado desde varios siglos atrás para el alivio del dolor crónico y actualmente cuenta con la aprobación de la OMS como tratamiento analgésico para varias indicaciones.<sup>112,113</sup> Distintos ensayos clínicos han estudiado el uso de la acupuntura manual y la electroacupuntura obteniendo resultados alentadores en la reducción del dolor y otros síntomas, efectos medidos con diferentes escalas utilizadas para el diagnóstico de la PND. La acupuntura parece ser superior a otras terapias alternativas tales como la metilcobalamina y las vitaminas del complejo B, presentando un efecto sinérgico al combinarlas;<sup>114,118</sup> a pesar de estos datos a favor de la acupuntura, no se puede dejar pasar ciertas debilidades, por ejemplo, la metodología que se utiliza en los ensayos clínicos que evalúan esta terapia generalmente es deficiente ya que no es posible cegar al paciente ni al tratante, tampoco hay un consenso sobre qué puntos acupunturales se deben usar para tratar la PND ni el tiempo de aplicación, además muy pocos autores utilizan criterios como los de NICMAN-STRICTA para evaluar la calidad de aplicación de la acupuntura en los ensayos clínicos realizados. Es importante mencionar el rol que tiene la cultura del paciente en el resultado de la terapia, ya que los estudios realizados en países como China presentan un mejor alivio del dolor a comparación de los países occidentales.<sup>119</sup> Por lo tanto, se considera que la acupuntura podría ser efectiva para el alivio del dolor en la PND ya que el efecto analgésico es una constante

en los distintos ECA independientemente de su lugar de estudio y la escala de medición; aunque es importante tomar en cuenta los puntos antes mencionados para elegir adecuadamente a los pacientes a los que se les sugiera este tipo de terapia.<sup>114,118,119</sup>

Las corrientes eléctricas son otra opción no farmacológica para el tratamiento de las neuropatías, partiendo de la teoría de la compuerta de Melzack y Wall, siendo al TENS y la EME terapias alternativas de este tipo. La Academia Americana de Neurología sugiere con un nivel de recomendación B el utilizar el TENS para el manejo del dolor crónico sin especificar la etiología de este, ya que la facilidad en la aplicación de este dispositivo permite al paciente utilizarlo en casa con previo entrenamiento; además esta terapia representa una buena opción como coadyuvante al tratamiento farmacológico convencional ya que ha demostrado ser efectivo en pacientes en quienes la amitriptilina ha fallado, con mejores resultados al combinarlos.<sup>126,128</sup> Por su parte, la EME parece ser la mejor alternativa no farmacológica disponible, presentando un mejor efecto analgésico en comparación con el TENS y la acupuntura,<sup>16,25</sup> esta es la única terapia que se asocia a una reducción considerable del consumo de analgésicos, incluso provocando la suspensión de estos;<sup>25</sup> sin embargo, los riesgos que conlleva una intervención quirúrgica a nivel medular para la implantación del *hardware* y el costo del tratamiento, hacen que la EME no sea aplicable a todo tipo de paciente y por lo tanto se ha estudiado solo en un número reducido de personas.<sup>16,131</sup>

El principal objetivo del actual tratamiento de la PND es disminuir los síntomas molestos que caracterizan a este padecimiento, sin embargo ningún tratamiento aprobado para esta indicación va dirigido a la fisiopatología ni modifica el curso de la enfermedad; por su parte alternativas terapéuticas tales como el ácido alfa lipoico, la L-acetilcarnitina, la benfotiamina y el Epalrestat han demostrado cierto efecto analgésico así como tratar los mecanismos por los cuales se produce lesión neuronal; sin embargo, el efecto analgésico no se ha confrontado con el del tratamiento farmacológico convencional en estudios comparativos de gran tamaño, por lo que se desconoce exactamente hasta qué punto estos nuevos medicamentos pueden sustituir a las tres primeras líneas de tratamiento. Por ende, con la información recolectada se considera más acertado utilizar estas alternativas terapéuticas como coadyuvantes, con el fin de crear un efecto sinérgico entre ambos tipos de terapias, produciendo un mayor beneficio para el paciente, pero pueden ser utilizadas en personas en quienes los tratamientos convencionales no son bien tolerados o no muestran un adecuado efecto analgésico.<sup>5,20,126</sup>

Un adecuado tratamiento de la neuropatía diabética periférica no solo debe buscar disminuir el dolor, también debe enfocarse en mejorar la calidad de vida del paciente y reintegrarlo

a sus actividades diarias; el conocer todos los tratamientos disponibles hasta la fecha permitirán al médico tener más herramienta para alcanzar este objetivo.

## CONCLUSIONES

La neuropatía diabética periférica es la complicación crónica sintomática más frecuente de la diabetes mellitus afectando a más de la mitad de los pacientes diabéticos, caracterizándose por causar cuadros de dolor crónico entre otros síntomas molestos que difícilmente desaparecen. Esta complicación microvascular de la diabetes es resultado del daño axonal producto del estrés oxidativo y la glicosilación no enzimática de las neuronas, entre otros mecanismos de lesión que son apenas comprendidos; dichos procesos patogénicos se presentan en múltiples síndromes clínicos de los cuales la polineuropatía distal simétrica es la más frecuente.

El objetivo principal del tratamiento farmacológico convencional de la PND es disminuir el dolor y otros síntomas neuropáticos, sin embargo, estos medicamentos no actúan en los mecanismos que provocan la lesión neuronal ni modifican el curso de la enfermedad. Actualmente se consideran tres líneas de medicamentos, la primera línea incluye a la pregabalina, gabapentina, duloxetina, amitriptilina y tratamientos tópicos como capsaicina y lidocaína; la segunda línea consta de opioides como el tramadol y el tapentadol, buenos analgésicos, pero al ser opioides tienen la capacidad de producir adicción y dependencia; por último, la tercera línea engloba anticonvulsivantes de distintas familias, sin embargo, su eficacia en la PND no ha sido bien estudiada y su prescripción debe ser reservada para casos especiales. De esta amplia gama de fármacos, únicamente la pregabalina y la duloxetina cuentan con la aprobación de la FDA y son recomendados por la ADA como tratamiento inicial en esta indicación.

Los efectos secundarios del tratamiento convencional difieren entre un medicamento y otro, siendo los más comunes la somnolencia, mareo, náusea, desequilibrio, estreñimiento, boca seca, cefalea, fatiga, entre otros, que con frecuencia son causa de abandono terapéutico. Con relación a las interacciones farmacológicas, todos los medicamentos a excepción de los tópicos pueden potenciar sus efectos indeseados si se combinan con depresores del sistema nervioso central.

Las alternativas terapéuticas que se estudian actualmente tratan de alcanzar un efecto analgésico clínicamente relevante con menos efectos adversos que el tratamiento convencional, entre estas terapias se han estudiado al *ácido alfa lipoico*, *L-acetilcarnitina*, vitaminas del complejo B, IAR, el cannabis y sus derivados, el TENS, la acupuntura y la EME, entre otras terapias; siendo las más sobresalientes el *ácido alfa lipoico*, la *L-acetilcarnitina*, la *benfotiamina* y el Epalrestat que han demostrado cierto efecto analgésico así como tratar los mecanismos fisiopatológicos que causan deterioro neuronal; sin embargo, su efecto analgésico no se ha confrontado con el del tratamiento farmacológico convencional en estudios comparativos de gran tamaño, por lo que se

desconoce exactamente hasta qué punto estos nuevos medicamentos puedan sustituir a las tres primeras líneas de tratamiento.

Las terapias no farmacológicas en conjunto con los medicamentos convencionales han demostrado mejorar los resultados respecto al alivio del dolor. El TENS y la acupuntura forman parte de este grupo de terapias, pero es el TENS el que recibe mejor aceptación; la acupuntura por su parte ha mostrado ser efectiva en alivio del dolor, haciendo que su popularidad se incremente en las últimas décadas, sin embargo, su uso es limitado en países ajenos a las culturas orientales. Por último, la EME es una de las mejores terapias no farmacológicas para mitigar el dolor, pero su elevado costo y la necesidad de médicos especializados en la implantación de los electrodos, impedirá por un largo tiempo que sea una de las primeras terapias a elegir.

Cada año surgen nuevos estudios pre clínicos y ensayos clínicos aleatorizados que intentan demostrar la eficacia y seguridad de estas alternativas con el objetivo de que algún día sean incluidas en el manejo inicial de esta enfermedad; sin embargo, actualmente no desplazan a las tres líneas de fármacos con relación al efecto analgésico, pero pueden ser utilizadas en pacientes que no toleran o no muestran una respuesta adecuada al tratamiento convencional.

## RECOMENDACIONES

Realizar estudios comparativos en los cuales se confronte las alternativas terapéuticas con los fármacos recomendados por la ADA y aprobados por la FDA para la PND, con el fin de evaluar la posibilidad de utilizar estas alternativas como monoterapia inicial.

Investigar si el tratamiento con dosis mínimas de fármacos convencionales combinados con alguna terapia alternativa, presenta la misma capacidad analgésica que la obtenida con dosis altas, evaluando si de esta forma se reducen los efectos secundarios.

Se recomienda estandarizar una escala de medición para evaluar la efectividad de los tratamientos utilizados para reducir los síntomas en la neuropatía diabética periférica para facilitar la comparación de estos fármacos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes: resumen de orientación. [en línea]. Ginebra, Suiza: OMS; 2016 [citado 26 Jul 2020]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204877/WHO\\_NMH\\_NVI\\_16.3\\_spa.pdf;jsessionid=1CA26CC96D75D1794C9DE47AD5EFF1D7?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204877/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf;jsessionid=1CA26CC96D75D1794C9DE47AD5EFF1D7?sequence=1)
2. Ibarra R, Rocha L J de J, Hernández O R, Nieves R RE, Leyva J R. Prevalencia de neuropatía periférica en diabéticos tipo 2 en el primer nivel de atención. *Rev Med Chile* [en línea]. 2012 Sept [citado 17 Mar 2020]; 140(9): 1126–31. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012000900004>
3. Ponirakis G, Elhadd T, Chinnaiyan S, Dabbous Z, Siddiqui M, Al-muhannadi H, et al. Prevalence and risk factors for painful diabetic neuropathy in secondary healthcare in Qatar. *J Diabetes Investig* [en línea]. 2019 Nov [citado 24 Mar 2020]; 10(6):1558–64. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13037>
4. Oliveros-Lijap L, Avila-Espinoza P, Ulloa V, Bernabe-Ortiz A. Calidad de vida en pacientes con neuropatía diabética periférica: estudio transversal en Lima, Perú. *Acta Med Perú* [en línea]. 2018 [citado 25 Mar 2020]; 35(3): 160–7. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v35n3/a04v35n3.pdf>
5. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers* [en línea]. 2019 Jun [citado 28 Mar 2020]; 5(41): [aprox. 50 pant.]. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1>
6. Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, et al. American geriatrics society 2019: updated AGS beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* [en línea]. 2019 Ene [citado 18 Mar 2020]; 67(4):674–94. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
7. Botas Velasco M, Cervell Rodríguez D, Rodríguez Montalbán AI, Vicente Jiménez S, Fernández de Valderrama Martínez I. An update on the diagnosis, treatment and prevention of diabetic peripheral neuropathy. *Angiol* [en línea]. 2017 [citado 25 Mar 2020]; 69(3):174–81. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.angio.2016.06.005>
8. Nascimento OJM, Pupe CCB, Cavalcanti EBU. Diabetic neuropathy. *Rev dor* [en línea]. 2016 [citado 18 Feb 2020]; 17(1):46–51. doi: <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160047>
9. Snyder MJ, Gibbs LM, Lindsay TJ. Treating painful diabetic peripheral neuropathy: An update. *Am Fam Physician* [en línea]. 2016 Ago [citado 28 Mar 2020]; 94(3):227–34. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2016/0801/p227.html>
10. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy KV, Deer TR, et al. A Comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. *Pain Med* [en línea]. 2019 Jun [citado 29 Jul 2020]; 20(1S):S2–12. doi: 10.1093/pm/pnz075
11. Agathos E, Tentolouris A, Eleftheriadou I, Katsaouni P, Nemtzas I, Petrou A, et al. Effect of  $\alpha$ -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *J. int. med. res.* [en línea]. 2018 Mar [citado 3 Mar 2020]; 46(5):1779–90. doi: 10.1177/0300060518756540

12. Ziegler D, Mesa-Pérez JA. Benfotiamina: un derivado liposoluble de la vitamina B1 para el tratamiento de la polineuropatía diabética. *Rev ALAD* [en línea]. 2018 [citado 3 Mar 2020]; 8:67-80. doi: 10.24875/ALAD.18000313
13. Ziegler D, Edmundson S, Gurieva I, Mankovsky B, Papanas N, Stokov I. Predictors of response to treatment with actovegin for 6 months in patients with type 2 diabetes and symptomatic polyneuropathy. *J Diabetes Complications* [en línea]. 2017 Jul [citado 5 May 2020]; 31(7):1181–7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.03.012
14. Tapia Pérez JH. Estimulación de la médula espinal: más allá del manejo del dolor. *Neurología* [en línea]. 2019 [citado 6 Mar 2020]; [aprox. 20 pant.]. doi:10.1016/j.nrl.2019.05.009
15. Mokhtari T, Ren Q, Li N, Wang F, Bi Y, Hu L. Transcutaneous electrical nerve stimulation in relieving neuropathic pain: basic mechanisms and clinical applications. *Curr Pain Headache Rep* [en línea]. 2020 Feb [citado 20 Jul 2020]; 24(14):1-14. doi:10.1007/s11916-020-0846-1
16. Raghu ALB, Parker T, Aziz TZ, Green AL, Hadjipavlou G, Rea R, et al. Invasive electrical neuromodulation for the treatment of painful diabetic neuropathy: systematic review and meta-analysis. *Neuromodulation* [en línea]. 2020 Jun [citado 28 Jul 2020]; 1: 1-9. doi: 10.1111/ner.13216
17. Dubinsky RM, Miyasaki J. Assessment: efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* [en línea]. 2010 [citado 20 Jul 2020]; 74(2):173–176. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c918fc>
18. Oliveros-Lijap L, Ávila-Espinoza P, Ulloa V, Bernabe-Ortiz A. Calidad de vida en pacientes con neuropatía diabética periférica: estudio transversal en Lima, Perú. *Acta Méd Peru* [en línea]. 2018 [citado 26 Mayo 2020]; 35(3):160–7. doi:10.35663/amp.2018.353.559
19. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* [en línea]. 2014 [citado 6 Ago 2020]; 19(6):328–35. doi:10.1155/2014/754693
20. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJG. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* [en línea]. 2012 Ene [citado 18 Abr 2020]; 2012:1–8. doi: 10.1155/2012/456279
21. Nguyen N, Takemoto JK. A case for alpha-lipoic acid as an alternative treatment for diabetic polyneuropathy. *J Pharm Pharm Sci* [en línea]. 2018 [citado 20 Abr 2020]; 21(1S):192s-199s. doi: 10.18433/jpps30100
22. Veronese N, Sergi G, Stubbs B, Bourdel-Marchasson I, Tessier D, Sieber C, et al. Effect of acetyl-L-carnitine in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med* [en línea]. 2017 Abr [citado 27 Abr 2020]; 8(2):117–122. doi: 10.1016/j.eurger.2017.01.002

23. Li S, Li Q, Li Y, Li L, Tian H, Sun X. Acetyl-L-carnitine in the treatment of peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* [en línea]. 2015 [citado 19 Abr 2020]; 10(3):1–10. doi:10.1371/journal.pone.0119479
24. Di Stefano G, Di Lionardo A, Galosi E, Truini A, Cruccu G. Acetyl-L-carnitine in painful peripheral neuropathy: a systematic review. *J Pain Res* [en línea]. 2019 Abr [citado 17 Abr 2020]; 12:1341–51. doi: 10.2147/JPR.S190231
25. Pluijmsl WA, Slangenl R, Joostenl EA, Kesselsl AG, Merkiesl ISJ, Schaperl NC, et al. Electrical spinal cord stimulation in painful diabetic polyneuropathy: a systematic review on treatment efficacy and safety. *Eur J Pain* [en línea]. 2011 Sept [citado 15 Jun 2020];15(8):783–8. doi: 10.1016/j.ejpain.2011.01.010
26. Vázquez San Miguel F, Mauricio Puente D, Viadé Julià J. Neuropatía diabética y pie diabético. *Medicine* [en línea]. 2016 Sept [citado 25 Mar 2020]; 12(17):971–81. doi:10.1016/j.med.2016.09.004
27. Powers AC. Diabetes mellitus: complicaciones. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo J, editores. *Harrison principios de medicina interna*. 19 ed. España: McGraw-Hill Interamericana; 2016: vol. 2 p. 2422–7.
28. The diabetes control and complications trial 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* [en línea]. 1993 [citado 26 Mar 2020]; 329:977–86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401
29. Olmos PR, Niklitschek S, Olmos RI, Faúndez JI, Quezada TA, Bozinovic MA, et al. Bases fisiopatológicas para una clasificación de la neuropatía diabética. *Rev Med Chile* [en línea]. 2012 [citado 20 Mar 2020]; 140(12):1593–1605. doi: 10.4067/S0034-98872012001200012
30. Pérez-Pevida B, Llaveró M, Gargallo J, Escalada J. Complicaciones microvasculares de la diabetes. *Medicine* [en línea]. 2016 Sept [citado 31 Mar 2020]; 12(17):958–970. doi: 10.1016/j.med.2016.09.003
31. López-Gavito E, Parra-Téllez P, Vázquez-Escamilla J. La neuroartropatía de Charcot en el pie diabético. *Acta Ortop Mex* [en línea]. 2016 [citado 5 Mayo 2020]; 30(1):33–45. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=67770>
32. Llewelyn D, Llewelyn JG. Diabetic amyotrophy: a painful radiculoplexus neuropathy. *Pract Neurol* [en línea]. 2019 Abr [citado 10 Abr 2020]; 19(2):164–167. doi: 10.1136/practneurol-2018-002105
33. Collado Márquez S, Vegas Jáudenes I, Delgado Cortés S, de Miguel Ballano A, Escortell Mayor E, Saá Requejo C. Neuropatía autonómica diabética diagnosticada mediante un test cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. *Aten Primaria* [en línea]. 2008 Oct [citado 7 May 2020]; 40(10):511–515. doi: 10.1157/13127232
34. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes - 2019. *Diabetes Care* [en línea]. 2019 [citado 9 Abr 2020]; 42 Suppl 1:S124-S138. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S011>

35. Santos Breder IS, Sposito AC. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [en línea]. 2019 Ene [citado 28 Abr 2020]; 65(1):56–60. doi: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.1.56>
36. Marulanda Sierra VA. Manifestaciones gastrointestinales de la diabetes mellitus. *Rev. colomb. gastroenterol.* [en línea]. 2006 Mar [citado 13 Abr 2020]; 21(1):39–56. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572006000100008&lng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572006000100008&lng=es)
37. Ball J, Dains J, Flynn J, Solomon B, Stewart R. *Manual Seidel de exploración física*. 8ed. España: Elsevier; 2015. Capítulo 22. Sistema neurológico; p. 565.
38. Khmour MR. Treatment of diabetic peripheral neuropathy : a review. *J Pharm Pharmacol* [en línea]. 2020 Feb [citado 9 Abr 2020]; 72(7):863-872. doi: <https://doi.org/10.1111/jphp.13241>
39. Bril V, Breiner A, Perkins BA, Zochodne D. Neuropathy. *Can J Diabetes* [en línea]. Abr 2018 [citado 31 Jul 2020]; 42 Suppl 1: S217–S221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.028>
40. Gómez Pavón J. El anciano con dolor. En: Abizanda Soler P, Rodríguez Mañas L, editores. *Tratado de medicina geriátrica: fundamentos de la atención sanitaria a los mayores*. Barcelona, España: Elsevier; 2015: p. 445–448.
41. Rincón Carvajal AM, Olaya Osorio CA, Martínez Rojas S, Bernal LI. Recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo del dolor neuropático (Revisión de la literatura). *Rev. Soc. Esp. Dolor* [en línea]. 2018 [citado 12 Abr 2020]; 25(6):349–358. doi: <http://dx.doi.org/10.20986/resed.2018.3673/2018>
42. Pliego LA. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina en el manejo del dolor de la neuropatía diabética. *Neurolog. argent.* [en línea]. 2010 [citado 30 Mar 2020]; 2(3):180–188. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1853-0028\(10\)70056-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1853-0028(10)70056-2)
43. Hossain SM, Hussain SM, Ekram AR. Duloxetine in Painful Diabetic Neuropathy: a systematic review. *Clin J Pain* [en línea]. 2016 Nov [citado 31 Mar 2020]. 32(11): 1005-1010. doi: <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000343>
44. Brandt C, Flores C, Fuente G, García C, Rey MG, Houssay S, et al. Actualización del tratamiento de la polineuropatía diabética periférica dolorosa 2015. Comité de neuropatía diabética. Sociedad argentina de diabetes. *Rev. Soc. Argent. Diabetes.* [en línea]. 2018 [citado 26 Mar 2020]; 50(1):35-46. Disponible en: <https://www.revistasad.com/index.php/diabetes/article/view/77>
45. Alcántara Montero A. Venlafaxina en el tratamiento del dolor neuropático. *Rev. Soc. Esp. Dolor* [en línea]. 2018 [citado 31 Mar 2020]; 25(2):94–105. doi: <http://dx.doi.org/10.20986/resed.2017.3592/2017>
46. Martínez San Segundo P. Canales de calcio y dolor: investigación del mecanismo de acción de la pregabalina sobre la neurotransmisión. [tesis Doctoral Biomedicina en línea]. Barcelona, España: Universidad de Barcelona, Facultad de Medicina; 2019. [citado 2 Abr 2020]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10803/668170>
47. Parsons B, Li C, Emir B, Vinik AI. The efficacy of pregabalin for treating pain associated with

diabetic peripheral neuropathy in subjects with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* [en línea]. 2018 Sept [citado 1 Abr 2020]; 34(11):2015–2022. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1509304>

48. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy. Report of the american academy of neurology, the american association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, and the american academy of physical medicine and rehabilitation. *PM R* [en línea]. 2011 Abr [citado 1 Abr 2020]; 3(4):345-352.e21. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2011.03.008>
49. Majdinasab N, Kaveyani H, Azizi M. A comparative double-blind randomized study on the effectiveness of duloxetine and gabapentin on painful diabetic peripheral polyneuropathy. *Drug Des Dev Ther* [en línea]. 2019 Jun [citado 2 Abr 2020]; 13:1985–1992. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S185995>
50. Simpson DM, Robinson-papp J, Van J, Stoker M, Jacobs H, Snijder RJ, et al. Capsaicin 8% patch in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pain* [en línea]. 2016 [citado 6 Abr 2020]; 18(1):42–53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.09.008>
51. Moon J-Y, Lee P-B, Kim Y-C, Lee S-C, Nahm FS, Choi E. Efficacy and safety of 0.625% and 1.25% capsaicin patch in peripheral neuropathic pain: multi-center, randomized, and semi-double blind controlled study. *Pain Physician* [en línea]. 2017 Feb [citado 6 Abr 2020]; 20(2):27–35. Disponible en: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=NDEwMw%3D%3D&journal=102>
52. Galán Martínez L, Souto Cárdenas RD, Valdés García S, Minaberriet Conceiro E. Canales iónicos receptores de potencial transitorio y su papel protagonista en la terapia analgésica. *Rev. cuba. invest. bioméd.* [en línea]. 2015 [citado 6 Abr 2020]; 34(3):278–288. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002015000300008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002015000300008)
53. Kulkantrakorn K, Chomjit A, Sithinamsuwan P, Tharavanij T, Suwankanoknark J, Napunnaphat P. 0.075 % capsaicin lotion for the treatment of painful diabetic neuropathy : a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial. *J Clin Neurosci* [en línea]. 2018 Nov [citado 6 Abr 2020]; 62:174-179. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.11.036>
54. Alcántara Montero A, González Curado A. Nueva indicación del parche de capsaicina 8 %: neuropatía diabética periférica dolorosa. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* [en línea]. 2019 [citado 8 Abr 2020]; 26(1):60–61. doi: [10.20986/resed.2017.3556/2016](https://doi.org/10.20986/resed.2017.3556/2016)
55. Haanpää M, Cruccu G, Nurmikko TJ, Mcbride WT, Axelrad AD, Bosilkov A, et al. Capsaicin 8 % patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain. *Eur J Pain* [en línea]. 2015 [citado 8 Abr 2020]; 20(2):316–328. doi: <https://doi.org/10.1002/ejp.731>
56. Pickering G, Lucchini C. Topical treatment of localized neuropathic pain in the elderly. *Drugs Aging* [en línea]. 2020 Ene [citado 9 Abr 2020]; 37:83-89. doi: <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00739-9>
57. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2017 [citado 10 Abr 2020]; 2017(6):1-42. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003726.pub4>

58. Sommer C, Klose P, Welsch P, Petzke F, Häuser W. Opioids for chronic non-cancer neuropathic pain: an updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. *Eur J Pain* [en línea]. 2020 Ene [citado 10 Abr 2020]; 24(1):3–18. doi: 10.1002/ejp.1494
59. Chetty S, Braalbergen E, Bhigjee AI, Kamerman P, Ouma J, Raath R, et al. Clinical practice guidelines for management of neuropathic pain: expert panel recommendations for South Africa clinical practice guidelines for management of neuropathic pain: expert panel recommendations for South Africa. *S Afr Fam Pract* [en línea]. 2013 [citado 11 Abr 2020]; 55(2):143–156. doi: <https://doi.org/10.1080/20786204.2013.10874323>
60. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2013 [citado 11 Abr 2020]; 2013(8):1–79. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006146.pub2%0A>
61. Bueno Arias GM, Jiménez Medina V, German Córdoba I, Lazarini Ruíz JF, Galindo Soto JI. Tapentadol, un nuevo horizonte en el tratamiento de la neuropatía diabética periférica dolorosa. *Acta méd. Grupo Angeles* [en línea]. 2018 [citado 11 Abr 2020]; 16(1): 41–6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=77658>
62. Razazian N, Baziyar M, Moradian N, Afshari D, Bostani A, Mahmoodi M. Evaluation of the efficacy and safety of pregabalin, venlafaxine, and carbamazepine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Neurosciences (Riyadh)* [en línea]. 2014 [citado 12 Abr 2020];19(3):192–198. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4727652/>
63. Maccone A, Otis JA. Neuropathic pain. *Semin Neurol* [en línea]. 2018 [citado 12 Abr 2020];38(06):644–653. doi: 10.1055/s-0038-1673679
64. Nazarbaghi S, Amiri-Nikpour MR, Eghbal AF, Valizadeh R, Hospital IK, Hospital IK, et al. Comparison of the effect of topiramate versus gabapentin on neuropathic pain in patients with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Electron Physician* [en línea]. 2017 Oct [citado 12 Abr 2020]; 9(10):5617–5622. doi: 10.19082/5617
65. Aiyer R, Mehta N, Gungor S, Gulati A. A systematic review of NMDA receptor antagonists for treatment of neuropathic pain in clinical practice. *Clin J Pain* [en línea]. 2018 Mayo [citado 12 Abr 2020];34(5):450–467. doi: 10.1097/AJP.0000000000000547
66. Shaibani AI, Pope LE, Thisted R, Hepner A. Efficacy and safety of dextromethorphan/quinidine at two dosage levels for diabetic neuropathic pain: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Pain Med* [en línea]. 2012 Feb [citado 14 Abr 2020];13(2):243–254. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01316.x>
67. Quintana I, Velazco Y. Reacciones adversas de los antidepresivos: consideraciones actuales. *Rev med electrón* [en línea]. 2018 [citado 16 Mar 2021]; 40(2):420–32. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242018000200017&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000200017&lng=es)
68. Chaundhry M, Alessandrini M, Rademan J, Dodgen TM, Steffens F, van Zyl DG, et al. Impact of CYP2D6 genotype on amitriptyline efficacy for the treatment of diabetic peripheral

- neuropathy: a pilot study. *Pharmacogenomics j* [en línea]. 2017 Mar [citado 30 Mar 2020]; 18(5):433–443. doi: <https://doi.org/10.2217/pgs-2016-0185>
69. Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. Alpha-lipoic acid and diabetic neuropathy. *Rev Diabet Stud* [en línea]. 2009 [citado 18 Abr 2020]; 6(4):230–236. doi: <https://dx.doi.org/10.1900%2FRDS.2009.6.230>
70. Mesa-Pérez JA, Odriozola A, Antonucci R, Campillo N, Márquez G, Costa Gil J, et al. Guías ALAD basadas en evidencias para el diagnóstico y el tratamiento de la polineuropatía sensitivomotora diabética 2019 (Grupo NeuroALAD). *Rev Asoc Latinoam Diabetes* [en línea]. 2019 [citado 20 Abr 2020]; 9 suppl 1:76–102. <https://doi.org/10.24875/ALAD.19000376>
71. Evans JD, Jacobs TF, Evans EW. Role of acetyl-L-carnitine in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Ann Pharmacother* [en línea]. 2008 [citado 30 Mar 2020];42(11):1686–1691. doi: <https://doi.org/10.1345%2Faph.1L201>
72. Notartomaso S, Mascio G, Bernabucci M, Zappulla C, Scarselli P, Cannella M, et al. Analgesia induced by the epigenetic drug, L-acetylcarnitine, outlasts the end of treatment in mouse models of chronic inflammatory and neuropathic pain. *Mol Pain* [en línea]. 2017 [citado 18 Mayo 2020];13:1–12. doi: <https://doi.org/10.1177%2F1744806917697009>
73. Sima AAF, Calvani M, Mehra M, Amato A. Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: An analysis of two randomized placebo-controlled trials. *Diabetes care* [en línea]. 2005 Ene [citado 5 abr 2020]; 28(1):89–94. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.1.89>
74. Rolim LCSP, da Silva EMK, Flumignan RLG, Abreu MM, Dib SA. Acetyl-L-carnitine for the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2019 Jun [citado 9 Abr 2020]; 2019(6):1-40. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011265.pub2>
75. Ang CD, Alviar MJM, Dans AL, Bautista-Velez GGP, Villaruz-Sulit MVC, Tan JJ, et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2008 [citado 20 Jul 2020]; 2008(3):1-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004573.pub3>
76. Torres A, Rubio G. Efecto analgésico de las vitaminas del complejo B, a 50 años de la primera combinación fija de tiamina, piridoxina y cianocobalamina. *Med interna Méx* [en línea]. 2012 [citado 20 Jul 2020]; 28(5):473–482. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=37302>
77. Hakim M, Kurniani N, Pinzon R, Tugasworo 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. *Asian J Med Sci* [en línea]. 2018 [citado 20 Jul 2020]; 9(1):32–40. doi: <https://doi.org/10.3126/ajms.v9i1.18510>
78. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther* [en línea]. 2020 [citado 20 Jul 2020]; 26(1):5-13. doi: <https://doi.org/10.1111/cns.13207>
79. Díaz Arce D. Hiperglicemia y estrés oxidativo en el paciente diabético. *Rev Cuba Invest Bioméd* [en línea]. 2006 [citado 23 Abr 2020]; 25(3):[aprox. 10 pant.]. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002006000300009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002006000300009)

80. Zhang M, Han W, Hu S, Xu H. Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer. *Neural Plast* [en línea]. 2013 [citado 21 Jul 2020]; 2013:1–6. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/424651>
81. Xu Q, Pan J, Yu J, Liu X, Liu L, Zuo X, et al. Meta-analysis of methylcobalamin alone and in combination with lipoic acid in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* [en línea]. 2013 [citado 22 Jul 2020]; 101(2):99–105. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.03.033>
82. Jayabalan B, Low LL. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J* [en línea]. 2016 [citado 22 Jul 2020]; 57(2):55–9. doi: <https://dx.doi.org/10.11622%2Fsmelj.2016027>
83. Ziegler D, Mesa JA. Benfotiamina: un derivado liposoluble de la vitamina B1 para el tratamiento de la polineuropatía diabética. *Rev Asoc Latinoam Diabetes* [en línea]. 2018 [citado 21 Abr 2020]; 8(2):67–80. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/es/revista/revista-de-la-alad-asociacion-latinoamericana-de-diabetes/articulo/benfotiamina-un-derivado-liposoluble-de-la-vitamina-b1-para-el-tratamiento-de-la-polineuropatia-diabetica>
84. Raj V, Ojha S, Howarth FC, Belur PD, Subramanya SB. Therapeutic potential of benfotiamine and its molecular targets. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [en línea]. 2018 [citado 23 Abr 2020]; 22(10):3261–3273. doi: [10.26355/eurrev\\_201805\\_15089](https://doi.org/10.26355/eurrev_201805_15089)
85. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [en línea]. 2008 [citado 23 Abr 2020]; 116(10):600–605. doi: [10.1055/s-2008-1065351](https://doi.org/10.1055/s-2008-1065351)
86. Popa AR, Bungau S, Vesa CM, Bondar AC, Pantis C, Maghiar O, et al. Evaluating the efficacy of the treatment with benfotiamine and alpha-lipoic acid in distal symmetric painful diabetic polyneuropathy. *Rev Chim* [en línea]. 2019 [citado 27 Abr 2020]; 70(9):3108–3114. doi: <https://doi.org/10.37358/RC.19.9.7498>
87. Chalk C, Benstead TJ, Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2007 [citado 8 Jun 2020]; 2007(4):1–35. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004572.pub2>
88. Yan L. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Animal Model Exp Med* [en línea]. 2018 [citado 8 Jul 2020]; 1(1):7–13. doi: <https://doi.org/10.1002/ame2.12001>
89. Cruz Hernández J, Licea Puig ME, Hernández García P, Abraham Marcel EA, Yanes Quesada M. Aldosa reductasa y proteína quinasa C en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Rev Mex Patol Clin Med Lab* [en línea]. 2011 [citado 28 Jun 2020]; 58(2):102–107. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=29439>
90. Singh Grewal A, Bhardwaj S, Pandita D, Lather V, Singh Sekhon B. Updates on aldose reductase inhibitors for management of diabetic complications and non-diabetic diseases. *Mini Rev Med Chem* [en línea]. 2016 [citado 8 Jul 2020]; 16(2):120–162. doi: <https://doi.org/10.2174/1389557515666150909143737>

91. Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, Matsuoka K, Oka Y, Shichiri M, et al. Long-term clinical effects of Epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* [en línea]. 2006 [citado 9 Jul 2020]; 29(7):1538–1544. doi: <https://doi.org/10.2337/dc05-2370>
92. Bril V, Hirose T, Tomioka S, Buchanan R. Ranirestat for the management of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* [en línea]. 2009 [citado 10 Jul 2020]; 32(7):1256–1260. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-2110>
93. Polydefkis M, Arezzo J, Nash M, Bril V, Shaibani A, Gordon RJ, et al. Safety and efficacy of ranirestat in patients with mild-to-moderate diabetic sensorimotor polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* [en línea]. 2015 [citado 10 Jul 2020]; 20(4):363–371. doi: <https://doi.org/10.1111/jns.12138>
94. Sekiguchi K, Kohara N, Baba M, Komori T, Naito Y, Imai T, et al. Aldose reductase inhibitor ranirestat significantly improves nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy: A randomized double-blind placebo-controlled study in Japan. *J Diabetes Investig* [en línea]. 2019 [citado 10 Jul 2020]; 10(2):466–474. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12890>
95. Hill KP, Palastro MD, Johnson B, Ditre JW. Cannabis and pain: a clinical review. *Cannabis Cannabinoid Res* [en línea]. 2017 [citado 20 Jun 2020]; 2(1):96–104. doi: <https://doi.org/10.1089/can.2017.0017>
96. Farag S, Kayser O. Chapter 1-The Cannabis Plant: Botanical Aspects. En: Preedy VR, editor. *Handbook of cannabis and related pathologies: biology, pharmacology, diagnosis, and treatment* [en línea]. Londres: Academic Press; 2017 [citado 21 Jun 2020]; p. 3–12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800756-3.00001-6>
97. Frisher M, White S, Varbiro G, Voisey C, Perumal D, Crome I, et al. The role of cannabis and cannabinoids in diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* [en línea]. 2010 [citado 22 Jun 2020]; 10(6):267–273. doi: <https://doi.org/10.1177%2F1474651410385860>
98. Veilleux A, Di Marzo V, Silvestri C. The expanded endocannabinoid system/endocannabinoidome as a potential target for treating diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* [en línea]. 2019 Nov [citado 25 Jun 2020]; 19(117): 1-12. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1248-9>
99. Starowicz K, Finn DP. Chapter Thirteen - Cannabinoids and pain: sites and mechanisms of action. En: Kendall D, Alexander SPH, editores. *Advances in pharmacology* [en línea]. Massachusetts: Academic Press; 2017: vol 80 [citado 27 Jun 2020]; p. 437–475. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.apha.2017.05.003>
100. Alshaarawy O, Anthony JC. Cannabis Smoking and Diabetes Mellitus: Results from meta-analysis with eight independent replication samples. *Epidemiology* [en línea]. 2015 Jul [citado 25 Jun 2020]; 26(4):597–600. doi: <https://doi.org/10.1097/ede.0000000000000314>
101. Jadoon KA, Ratcliffe SH, Barrett DA, Thomas EL, Stott C, Bell JD, et al. Efficacy and safety of cannabidiol and tetrahydrocannabivarin on glycemic and lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group pilot study. *Diabetes Care* [en línea]. 2016 Oct [citado 26 Jun 2020]; 39(10):1777–1786. doi:

<https://doi.org/10.2337/dc16-0650>

102. Savage SR, Romero-Sandoval A, Schatman M, Wallace M, Fanciullo G, McCarberg B, et al. Cannabis in pain treatment: clinical and research considerations. *J Pain* [en línea]. 2016 Jun [citado 28 Jun 2020]; 17(6):654–668. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2016.02.007>
103. Toth C, Mawani S, Brady S, Chan C, Liu C, Mehina E, et al. An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* [en línea]. 2012 Oct [citado 30 Jun 2020]; 153(10):2073–2082. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2012.06.024>
104. Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ, Tesfaye S. Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabis-based medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: depression is a major confounding factor. *Diabetes Care* [en línea]. 2010 Ene [citado 1 Jul 2020]; 33(1):128–130. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-1029>
105. Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, Gouaux B, Atkinson JH. Efficacy of inhaled cannabis on painful diabetic neuropathy. *J Pain* [en línea]. 2015 Jul [citado 2 Jul 2020]; 16(7):616–627. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.03.008>
106. The American Academy of Pain Medicine. AAPM 2017 Annual meeting late-breaking abstracts. *Pain Medicine* [en línea]. 2017 Mar [citado 2 Jul 2020]; 18(3):e1–e5. doi: <https://doi.org/10.1093/pm/pnx033>
107. Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Zoheiry N, Lakha SF. Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain: systematic review of randomized controlled trials. *Can Fam Physician* [en línea]. 2015 Ago [citado 2 Jul 2020]; 61(8):e372–e381. Disponible en: <https://www.cfp.ca/content/61/8/e372.full>
108. Xu DH, Cullen BD, Tang M, Fang Y. The effectiveness of topical cannabidiol oil in symptomatic relief of peripheral neuropathy of the lower extremities. *Curr Pharm Biotechnol* [en línea]. 2020 [citado 3 Jul 2020]; 21(5):390–402. doi: <https://doi.org/10.2174/1389201020666191202111534>
109. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2018 [citado 5 Jul 2020]; 2018(3):1–90. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012182.pub2>
110. León OJ, Aguiar LG, Quevedo LA, Jara AB. Efectos cardiovasculares debido al consumo de cannabinoides. *Rev. colomb. cardiol.* [en línea]. 2018 [citado 5 Jul 2020]; 25(3):230–235. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.11.030>
111. Chan MWC, Wu XY, Wu JCY, Wong SYS, Chung VCH. Safety of acupuncture: overview of systematic reviews. *Sci Rep* [en línea]. 2017 [citado 30 Jun 2020]; 7(3369):1–11. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03272-0>
112. Muñoz-Ortego J, Solans-Domènech M, Carrion C. Indicaciones médicas de la acupuntura: revisión sistemática. *Med Clin (Barc)* [en línea]. 2016 Sept [citado 15 Jun 2020]; 147(6):250–256. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.02.029>

113. Quiroz González S, López Espinoza E, Olivera Toro A, Ramírez Gómez J, Cabrera Rodríguez J, Jiménez Osorio E, et al. Modelo de biocircuitos para comprender los efectos y mecanismos de la acupuntura neurofisiológica. *Rev. int. acupunt.* [en línea]. 2018 [citado 6 Jul 2020]; 12(3):81–90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acu.2018.10.002>
114. Chen W, Yang GY, Liu B, Manheimer E, Liu JP. Manual acupuncture for treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review of randomized controlled trials. *PLoS One* [en línea]. 2013 Sept [citado 14 Jul 2020]; 9(3):1-7. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091110>
115. Garrido R. Acupuntura y dolor. *Rev. Méd. Clín. Condes.* [en línea]. 2019 [citado 13 Jul 2020]; 30(6):487-493. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcl.2019.11.001>
116. Romana RC. Acupuntura, electroacupuntura, moxibustión y técnicas relacionadas en el tratamiento del dolor. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* [en línea]. 2013 [citado 23 Jul 2020]; 20(5):263–277. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-116803>
117. Collazo E. Fundamentos actuales de la terapia acupuntural. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* [en línea]. 2012 [citado 18 Jul 2020]; 19(6):325–331. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462012000600007](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462012000600007)
118. Xiong W, Feng X, Liu J, Chen W. Electroacupuncture for treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of traditional Chinese medical sciences* [en línea]. 2016 [citado 15 Jul 2020]; 3(1):9-21. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcms.2016.06.002>
119. Nash J, Armour M, Penkala S. Acupuncture for the treatment of lower limb diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Acupunct. med.* [en línea]. 2019 [citado 18 Jul 2020]; 37(1):3-15. doi: <https://doi.org/10.1136%2Facupmed-2018-011666>
120. Weidenhammer W, Streng A, Melchart D, Linde K. Efectos adversos y complicaciones de la acupuntura: resultados de un amplio estudio observacional comprendido en los proyectos piloto de la Seguridad Social alemana. *Rev Int Acupunt* [en línea]. 2009 [citado 15 Jul 2020]; 3(1):6–14. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1887-8369\(09\)70433-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1887-8369(09)70433-8)
121. Shapiro S, Ocelnik M. Capítulo 11: Introducción a las corrientes eléctricas. En: Cameron MH, editor. *Agentes físicos en rehabilitación: de la investigación a la práctica.* 4 ed. Barcelona, España: Elsevier; 2014: p. 223–239.
122. Melzack R, Wall PD. Pain mechanism: a new theory. *Science* [en línea]. 1965 [citado 19 Jul 2020]; 150(3699):971–979. doi: <https://doi.org/10.1126/science.150.3699.971>
123. Shapiro S, Ocelnik M. Capítulo 13: Corrientes eléctricas para controlar el dolor. En: Cameron MH, editor. *Agentes Físicos en Rehabilitación: De la investigación a la práctica.* 4 ed. Barcelona, España: Elsevier; 2014: p. 257–265.
124. Gibson W, Wand BM, O’Connell NE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Re* [en línea]. 2017 [citado 20 Jul 2020]; 2017(9):1-69. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011976.pub2>
125. Dubinsky RM, Miyasaki J. Assessment: Efficacy of transcutaneous electric nerve

- stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* [en línea]. 2010 [citado 20 Jul 2020]; 74(2):173–176. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c918fc>
126. Jin D, Xu Y, Geng D, Yan T. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* [en línea]. 2010 Jun [citado 25 Jul 2020]; 89(1):10–15. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2010.03.021>
  127. Naderi Nabi B, Sedighinejad A, Haghghi M, Biazar G, Hashemi M, Haddadi S, et al. Comparison of transcutaneous electrical nerve stimulation and pulsed radiofrequency sympathectomy for treating painful diabetic neuropathy. *Anesth Pain Med* [en línea]. 2015 [citado 9 Jul 2020]; 5(5): e29280. doi: <https://dx.doi.org/10.5812/aapm.29280>
  128. Serry ZMH, Mossa G, Elhabashy H, Elsayed S, Elhadidy R, Azmy RM, et al. Transcutaneous nerve stimulation versus aerobic exercise in diabetic neuropathy. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg* [en línea]. 2016 [citado 28 Jul 2020]; 53(2):124-129. doi: [10.4103/1110-1083.183449](https://doi.org/10.4103/1110-1083.183449)
  129. García K, Wray JK, Kumar S. Spinal cord stimulation. En: *StatPearls* [en línea]. Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing; 2020 [citado 29 Jul 2020]; p. 1-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553154/>
  130. Rock AK, Truong H, Park YL, Pilitsis JG. Spinal cord stimulation. *Neurosurg Clin N Am* [en línea]. 2019 Abr [citado 29 Jul 2020]; 30(2):169–194. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2018.12.003>
  131. van Beek M, Geurts JW, Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, et al. Severity of neuropathy is associated with long-term spinal cord stimulation outcome in painful diabetic peripheral neuropathy: five-year follow-up of a prospective two-center clinical trial. *Diabetes Care* [en línea]. 2018 [citado 30 Jul 2020]; 41(1):32–38. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0983>
  132. Buchmayer F, Pleiner J, Elmlinger MW, Lauer G, Nell G, Sitte HH. Actovegin®: A biological drug for more than 5 decades. *Wien Med Wochenschr* [en línea]. 2011 [citado 5 may 2020]; 161(3–4):80–88. doi: <https://doi.org/10.1007/s10354-011-0865-y>
  133. Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B, Gurieva I, Abylaiuly Z, Stokov I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* [en línea]. 2009 Ago [citado 29 Abr 2020]; 32(8):1479–1484. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-0545>
  134. Elmlinger MW, Kriebel M, Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro. *Neuromolecular Med* [en línea]. 2011 [citado 5 Mayo 2020]; 13:266–274. doi: <https://doi.org/10.1007/s12017-011-8157-7>
  135. Rota E, Morelli N. Entrapment neuropathies in diabetes mellitus. *World J Diabetes* [en línea]. 2016 Sept [citado 28 Jul 2020]; 7(17):342-353. doi: <https://dx.doi.org/10.4239%2Fwjcd.v7.i17.342>
  136. Zhu CL, Zhao WY, Qiu XD, Zhao SW, Zhong LZ, He N. A meta-analysis of surgical

- decompression in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Medicine (Baltimore)* [en línea]. 2018 [citado 28 Jul 2020]; 97(37):1–7. doi: <https://dx.doi.org/10.1097%2FMD.00000000000012399>
137. Chaundhry V, Stevens JC, Kincaid J, So YT. Practice advisory: utility of surgical decompression for treatment of diabetic neuropathy: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology* [en línea]. 2006 [citado 30 Jul 2020]; 66(12):1805–1808. doi: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219631.89207.a9>
138. Notartomaso S, Scarselli P, Mascio G, Liberatore F, Mazzon E, Mammana S, et al. N-Acetylcysteine causes analgesia in a mouse model of painful diabetic neuropathy. *Mol Pain* [en línea]. 2020 [citado 29 Jul 2020]; 16:1–14. doi: <https://doi.org/10.1177%2F1744806920904292>
139. Heidari N, Sajedi F, Mohammadi Y, Mirjalili M, Mehrpooya M. Ameliorative effects of N-Acetylcysteine as adjunct therapy on symptoms of painful diabetic neuropathy. *J Pain Res* [en línea]. 2019 [citado 30 Jul 2020]; 12:3147–3159. doi: <https://doi.org/10.2147/JPR.S228255>
140. Medscape [en línea]. Nueva York: Medscape; 1994-2020 [actualizado 12 Abr 2020; citado 13 Abr 2020]; Pregabalin: warnings; [aprox. 3 pant.]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug/lyrica-cr-pregabalin-343368#5>
141. ----- [en línea]. Nueva York: Medscape; 1994-2020 [actualizado 12 Abr 2020; citado 13 Abr 2020]; Gabapentin: warnings; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug/neurontin-gralise-gabapentin-343011#5>
142. ----- [en línea]. Nueva York: Medscape; 1994-2020 [actualizado 12 Abr 2020; citado 13 Abr 2020]; Morphine: dosing & uses; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug/ms-contin-astramorph-morphine-343319>

## ANEXOS

### Anexo 1. Matriz de artículos utilizados según el tipo y diseño de investigación.

Anexo No. 1. Matriz de artículos utilizados según el tipo y diseño de investigación.

Tipo de estudio	Número de artículos
Todos los artículos revisados	392
Artículos utilizados	142
Revisiones Sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA)	22
Ensayos clínicos aleatorizados	25
RS de estudios de cohortes	3
Estudio individual de cohortes	5
Estudio observacional transversal descriptivo	4
Estudio transversal analítico	1
Literatura gris	23
Revisión bibliográfica	56
Estudios preclínicos	3

Fuente: Elaboración propia.

## Anexo 2. Descriptores utilizados para la búsqueda de información.

Anexo No. 2. Descriptores utilizados para la búsqueda de información

Descriptores en Ciencias de la Salud DeCS	Medical Subject Headings MeSH	Operadores Lógicos
<p>“Neuropatías Diabéticas”                      “Neuralgia Diabética”                      “Polineuropatía Diabética”                      “Epidemiología”                      “Factor de riesgo”                      “Fisiopatología”                      “Diagnóstico”                      “Tratamiento farmacológico”                      “Reacción adversa”                      “Interacción farmacológica”                      “Terapia Alternativa”                      “Terapia Complementaria”                      “Ácido Tióctico”                      “Ácido Lipoico”                      “Acetilcarnitina”                      “Complejo Vitamínico”                      “Tiamina”                      “Cannabis”                      “Cannabis sativa”                      “Analgésia por Acupuntura”                      “Terapia por Acupuntura”                      “Estimulación Eléctrica Transcutánea del Nervio”                      “Electroestimulación Cutánea Analgésica”                      “TENS”                      “Estimulación de la Médula Espinal”                      “Descompresión Quirúrgica”                      “Acetilcisteína”</p>	<p>“Diabetic Neuropathies”                      “Painful Diabetic Neuropathy”                      “Diabetic Polyneuropathy”                      “Epidemiology”                      “Risk factor”                      “Physiopathology”                      “Diagnosis”                      “Medication therapy management”                      “Side effect”                      “Adverse reaction”                      “Drug interection”                      “Complementary Therapies”                      “Alternative Therapies”                      “Thioctic Acid”                      “Alpha lipoic acid”                      “Acetylcarnitine”                      “Vitamin B Complex”                      “Benphothiamine”                      “Cannabis”                      “Acupuncture Analgesia”                      “Acupuncture Therapy”                      “Transcutaneus Electric Nerve Stimulation”                      “TENS”                      “Spinal Cord Stimulation”                      “Actovegin”                      “Decompression, Surgical”                      “Surgical Decompression”                      “Acetylcysteine”                      “N-Acetyl-L-cysteine”</p>	<p>AND</p>

Fuente: Elaboración propia.

### Anexo 3. Matriz de buscadores y términos utilizados.

Anexo no. 3 Matriz de buscadores y términos utilizados

Buscadores	Términos utilizados y operadores lógicos	
	DeCS	MeSH
<b>Scholar google</b>	Neuropatías diabéticas AND tratamiento	Diabetic neuropathies AND treatment
	Polineuropatía diabética AND tratamiento	Painful diabetic neuropathy AND treatment
	Neuropatía diabética AND epidemiología	Diabetic neuropathy AND epidemiology
	Neuropatía diabética AND factor de riesgo	Diabetic neuropathy AND risk factor
	Neuropatía diabética AND fisiopatología	Neuropatía diabética AND physiopatology
	Neuropatía diabética AND diagnóstico	Diabetic neuropathy AND diagnosis
	Neuropatía diabética AND terapia alternativa	Diabetic polyneuropathy AND treatment
	Neuropatía diabética AND terapia complementaria	Diabetic neuropathy AND alternative therapies
	Ácido tióctico AND neuropatía diabética	Diabetic neuropathy AND complementary therapies
	Ácido lipoico AND neuropatía diabética	Thioctic acid AND diabetic neuropathy
	Acetilcarnitina AND neuropatía diabética	Alpha lipoic acid AND diabetic neuropathy
	Complejo vitamínico AND neuropatía diabética	Acetylcarnitine AND diabetic neuropathy
	Benfotiamina AND neuropatía diabética	Vitamin B complex AND diabetic neuropathy
	Tiamina AND neuropatía diabética	Benphotiamine AND diabetic neuropathy
	Cannabis AND neuropatía diabética	Cannabis AND diabetic neuropathy
	Acupuntura AND neuropatía diabética	Acupuncture AND diabetic neuropathy
	Estimulación eléctrica transcutánea del nervio AND neuropatía diabética	Transcutaneous electric nerve stimulation AND diabetic neuropathy
	TENS AND neuropatía diabética	Spinal cord stimulation AND diabetic neuropathy

Anexo No. 3.1. Continuación. Matriz de buscadores y términos utilizados

Buscadores	DecS	MeSH
<b>Scholar google</b>	Estimulación de la médula espinal AND neuropatía diabética	Actovegin AND diabetic neuropathy
	Descompresión quirúrgica AND neuropatía diabética	TENS AND diabetic neuropathy
	Acetilcisteína AND neuropatía diabética	Surgical decompression AND diabetic neuropathy
	Actovegin AND neuropatía diabética	Acetylcysteine AND diabetic neuropathy
<b>Pubmed</b>		Diabetic neuropathies AND treatment
		Painful diabetic neuropathy AND treatment
		Diabetic polyneuropathy AND treatment
		Diabetic neuropathy AND alternative therapies
		Diabetic neuropathy AND complementary therapies
		Thioctic acid AND diabetic neuropathy
		Alpha lipoic acid AND diabetic neuropathy
		Acetylcarnitine AND diabetic neuropathy
		Vitamin B complex AND diabetic neuropathy
		Benphotiamine AND diabetic neuropathy
		Cannabis AND diabetic neuropathy
		Acupuncture AND diabetic neuropathy
		Transcutaneous electric nerve stimulation AND diabetic neuropathy
		Spinal cord stimulation AND diabetic neuropathy
		Actovegin AND diabetic neuropathy

Anexo No.3.2. Continuación. Matriz de buscadores y términos utilizados

Buscadores	DecS	MeSH
<b>Pubmed</b>		TENS AND diabetic neuropathy
		Surgical decompression AND diabetic neuropathy
		Acetylcysteine AND diabetic neuropathy
<b>Cochrane Library</b>		Thioctic acid AND diabetic neuropathy
		Alpha lipoic acid AND diabetic neuropathy
		Acetylcarnitine AND diabetic neuropathy
		Vitamin B complex AND diabetic neuropathy
		Benphotiamine AND diabetic neuropathy
		Cannabis AND diabetic neuropathy
		Acupuncture AND diabetic neuropathy
		Transcutaneous electric nerve stimulation AND diabetic neuropathy
		Spinal cord stimulation AND diabetic neuropathy
		Actovegin AND diabetic neuropathy
		TENS AND diabetic neuropathy
		Surgical decompression AND diabetic neuropathy
		Acetylcysteine AND diabetic neuropathy

Fuente: Elaboración propia.

#### Anexo 4. Matriz de literatura gris.

Anexo 4. Matriz de literatura gris.

Tema	Acceso	Localización en línea
<b>Informe Mundial Sobre la Diabetes: Resumen de orientación.</b>	Documentos en línea de la Organización Mundial de la Salud	<a href="https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204877/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf;jsessionid=1CA26CC96D75D1794C9DE47AD5EFF1D7?sequence=1">https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204877/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf;jsessionid=1CA26CC96D75D1794C9DE47AD5EFF1D7?sequence=1</a>
<b>American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults</b>	Journal of American Geriatrics Society	doi: 10.1111/jgs.15767
<b>Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society</b>	Journal: Pain research & management	doi:10.1155/2014/754693
<b>Diabetes mellitus: complicaciones</b>	Libro: Harrison Principios de Medicina Interna. 19 edición	---
<b>Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019</b>	Diabetes Care Journal	<a href="https://doi.org/10.2337/dc19-S011">https://doi.org/10.2337/dc19-S011</a>
<b>Capítulo 22. Sistema neurológico</b>	Libro: Manual Seidel de Exploración Física 8 edición	---

Anexo No.4.1. Continuación. Matriz de literatura gris

Tema	Acceso	Localización en línea
<b>Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation</b>	The journal of injury, function, and rehabilitation	doi: 10.1016/j.pmrj.2011.03.008
<b>El anciano con dolor</b>	Libro: Fundamentos de la atención sanitaria a los mayores 1 edición	---
<b>Canales de calcio y dolor: Investigación del mecanismo de acción de la pregabalina sobre la neurotransmisión</b>	Biblioteca virtual de tesis doctorales de la Universidad de Barcelona	<a href="http://hdl.handle.net/10803/668170">http://hdl.handle.net/10803/668170</a>
<b>Nueva indicación del parche de capsaicina 8 %: neuropatía diabética periférica dolorosa</b>	Revista de la Sociedad Española del Dolor volumen 26	doi: <a href="https://doi.org/10.20986/resed.2017.3556/2016">10.20986/resed.2017.3556/2016</a>
<b>Clinical practice guidelines for management of neuropathic pain : expert panel recommendations for South Africa Clinical practice guidelines for management of neuropathic pain : expert panel recommendations for South Africa</b>	Official journal of the South African Academy of Family Practice/Primary Care	<a href="https://doi.org/10.1080/20786204.2013.10874323">https://doi.org/10.1080/20786204.2013.10874323</a>
<b>Pregabalin: warnings</b>	Medscape	<a href="https://reference.medscape.com/drug/lyrica-cr-pregabalin-343368#5">https://reference.medscape.com/drug/lyrica-cr-pregabalin-343368#5</a>
<b>Gabapentin: warnings</b>	Medscape	<a href="https://reference.medscape.com/drug/neurontin-gralise-gabapentin-343011#5">https://reference.medscape.com/drug/neurontin-gralise-gabapentin-343011#5</a>

Anexo No.4.2. Continuación. Matriz de literatura gris

Tema	Acceso	Localización en línea
<b>Morphine: warnings</b>	Mesdcape	<a href="https://reference.medscape.com/drug/ms-contin-astramorph-morphine-343319">https://reference.medscape.com/drug/ms-contin-astramorph-morphine-343319</a>
<b>Guías ALAD basadas en evidencias para el diagnóstico y el tratamiento de la polineuropatía sensitivomotora diabética 2019</b>	Revista de la Sociedad Latinoamericana de Diabetes	<a href="https://doi.org/10.24875/ALAD.19000376">https://doi.org/10.24875/ALAD.19000376</a>
<b>Chapter 1-The Cannabis Plant: Botanical Aspects</b>	Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment	<a href="https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800756-3.00001-6">https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800756-3.00001-6</a>
<b>Chapter Thirteen - Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action</b>	Book: Advances in Pharmacology 1st Edition	<a href="http://dx.doi.org/10.1016/bs.apha.2017.05.003">http://dx.doi.org/10.1016/bs.apha.2017.05.003</a>
<b>Introducción a las corrientes eléctricas</b>	Libro: Agentes Físicos en Rehabilitación: De la investigación a la práctica. 4ta. edición	---
<b>Corrientes eléctricas para controlar el dolor</b>	Libro: Agentes Físicos en Rehabilitación: De la investigación a la práctica. 4ta. edición	---
<b>Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults</b>	Cochrane Library	<a href="https://doi.org/10.1002/14651858.CD011976.pub2">https://doi.org/10.1002/14651858.CD011976.pub2</a>
<b>Assessment: Efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology</b>	Journal of the American Academy of Neurology	doi: <a href="https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c918fc">https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c918fc</a>

Anexo No.4.3. Continuación. Matriz de literatura gris

Tema	Acceso	Localización en línea
<b>Practice Advisory: utility of surgical decompression for treatment of diabetic neuropathy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology</b>	Journal of the American Academy of Neurology	<a href="https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219631.89207.a9">https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219631.89207.a9</a>

Fuente: Elaboración propia.

## Anexo 5. Escala DN4 para el diagnóstico de dolor neuropático

### Anexo No. 5. Escala DN4 para el diagnóstico de dolor neuropático

Nombre del paciente:

Fecha:

Pregunta 1	Si=1 punto	No=0 Puntos		
¿El dolor tiene una o más de las siguientes características?			Si	No
Urente				
Frío doloroso				
Calambres eléctricos				
Pregunta 2				
¿El dolor está asociado con uno o más de los siguientes síntomas en la misma zona?			Si	No
Hormigueo				
Sensación de alfileres y agujas				
Entumecimiento				
Picazón				
Pregunta 3				
¿El examen físico muestra alguna de las siguientes características en el área donde el paciente refiere el dolor?			Si	No
Hipoestesia al tacto				
Hipoestesia a pinchazos				
Pregunta 4				
En la zona dolorosa, el dolor es causado o incrementado por:			Si	No
Cepillado suave de la piel				
TOTAL				/10
Sumar los puntos de cada respuesta. Si la puntuación total es igual o mayor a cuatro puntos se considera presencia de dolor neuropático				

Fuente: Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain [en línea]. marzo de 2005;114(1):29–36. Disponible en: <http://journals.lww.com/00006396-200503000-00005>

## Anexo 6. Michigan Neuropathy Screening Instrument

### Anexo No. 6. Michigan Neuropathy Screening Instrument

**Nombre del Paciente:**

<b>A. HISTORIA</b> (para ser completada por el paciente con diabetes)		
Por favor tomar unos minutos para contestar las siguientes preguntas sobre la sensación de sus piernas y pies. Marcar "sí" o "no" basados en cómo se siente generalmente. Gracias.		
	<b>Si</b>	<b>No</b>
1. ¿Tiene las piernas y/o los pies entumecidos?	1pt.	0 pts.
2. ¿Alguna vez ha tenido dolor de tipo ardor en piernas y/o pies?	1pt.	0 pts.
3. ¿Son sus pies demasiado sensibles al tacto?	1pt.	0 pts.
4. ¿Presenta calambres en sus piernas y/o pies?	0 pts.	0 pts.
5. ¿Presenta sensación de pinchazos en sus piernas o pies?	1pt.	0 pts.
6. ¿Siente dolor cuando las sábanas de la cama tocan su piel?	1pt.	0 pts.
7. ¿En la tina o ducha es capaz de diferenciar la sensación de agua caliente de la sensación de agua está fría?	0 pts.	1pt.
8. ¿Ha tenido alguna herida abierta en su pie?	1pt.	0 pts.
9. ¿Su doctor le ha dicho alguna vez que usted tiene neuropatía diabética?	1pt.	0 pts.
10. ¿Usted se siente débil la mayor parte del tiempo?	0 pts.	0 pts.
11. ¿Sus síntomas empeoran por las noches?	1pt.	0 pts.
12. ¿Le duelen las piernas cuando camina?	1pt.	0 pts.
13. ¿Es capaz de sentir sus pies cuando camina?	0 pts.	1pt.
14. ¿La piel de sus pies se seca tanto que se agrieta?	1pt.	0 pts.
15. ¿Ha tenido alguna amputación alguna vez?	1pt.	0 pts.
<b>Total:</b>		/13pts.

Anexo No. 6.1. Continuación Michigan Neuropathy Screening Instrument

<b>B. EXAMEN FÍSICO</b> (debe ser completado por el profesional de salud)									
<b>1. Aspecto del pie</b>									
<b>Pie derecho</b>					<b>Pie izquierdo</b>				
¿Normal?	Si	0pts	No	1pt	¿Normal?	Si	0pts	No	1pt
Si la respuesta anterior es <b>no</b> , marcar todas las que aplican al paciente					Si la respuesta anterior es <b>no</b> , marcar todas las que aplican al paciente				
Deformidades					Deformidades				
Piel seca, callosidades					Piel seca, callosidades				
Infección					Infección				
Grietas en la piel					Grietas en la piel				
Otras					Otras				
Especificar					Especificar				
<b>2. Úlceras</b>									
			Ausente = 0pts			Presente = 1pt			
Pie derecho									
Pie izquierdo									
<b>3. Reflejo aquiliano</b>									
		Presente 0pts		Presente con refuerzo 0.5pts		Ausente 1pt			
Pie derecho									
Pie izquierdo									
<b>4. Percepción vibratoria en el primer dedo del pie</b>									
		Presente 0pts		Disminuido 0.5pts		Ausente 1pt			
Pie derecho									
Pie izquierdo									
<b>5. Monofilamento</b>									
		Normal 0pts		Disminuido 0.5pts		Ausente 1pt			
Pie derecho									
Pie izquierdo									
Total									/ 10pts

Fuente: Sartor CD, Oliveira MD, Campos V, Ferreira JSSP, Sacco ICN. Cross-cultural adaptation and measurement properties of the Brazilian Version of the Michigan Neuropathy Screening Instrument. Brazilian J Phys Ther [en línea]. 2018 May [citado 18 Ago 2020];22(3):222–30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2017.10.004>

**Anexo 7. Escala autoadministrada de Evaluación de signos y síntomas neuropáticos de Leeds en español (S-LANSS)**

Anexo No. 7. Escala autoadministrada de Evaluación de Signos y Síntomas Neuropáticos de Leeds en español (S-LANSS)

**Nombre del paciente:**

<b>A. Cuestionario sobre dolor</b>		
Piense cómo ha estado su dolor en la última semana. Por favor, marcar si alguna de estas descripciones encaja exactamente con su dolor.		
	<b>Si</b>	<b>No</b>
1. En el área donde usted tiene dolor, ¿también tiene sensación de “pinchazo” o sensación de picor u hormigueo?	5pts	0pts
2. ¿Cambia de color la zona dolorida (quizá se ve enrojecida), cuando usted siente dolor?	5pts	0pts
3. En el área donde usted tiene dolor, ¿su piel presenta una sensibilidad anormal al tacto? Por ejemplo, al acariciar ligeramente la piel se producen sensaciones desagradables o dolorosas	3pts	0pts
4. ¿El dolor aparece de repente y en ráfagas sin razón aparente, aunque esté completamente quieto? Estas sensaciones se podrían describir como “descargas eléctricas” o ráfagas.	2pts	0pts
5. En el área donde usted tiene dolor, ¿siente calor o un dolor quemante (quemazón)?	1pts	0pts
<b>Sub Total</b>		<b>/16pts</b>

Anexo No. 7.1. Continuación. Escala autoadministrada de Evaluación de Signos y Síntomas Neuropáticos de Leeds en español (S-LANSS)

<b>B. Test sensorial</b>		
La sensibilidad de la piel puede examinarse al comparar el área dolorosa con el área contralateral o un área adyacente no dolorosa. Con esto se puede determinar la presencia de alodinia y alteración del umbral de presión.		
	<b>Si</b>	<b>No</b>
1. Evaluando la alodinia Frótese suavemente con el dedo índice o con una bola de algodón en el área donde tiene dolor y después realice lo mismo en un área sin dolor (por ejemplo, en un área de piel alejada o en el lado opuesto a la zona del dolor) ¿Cómo siente ese frotamiento en la zona de dolor, presenta dolor o sensación no placentera en comparación con el área no dolorosa?	Presencia de alodinia solamente en el área del dolor. 5 pts	Sensación normal en las dos áreas. 0 pts
	<b>Si</b>	<b>No</b>
2. Alteración del umbral de presión Presione suavemente con su dedo en área donde tiene el dolor y luego presione de la misma manera el área sin dolor que selección en la pregunta anterior. ¿Cómo siente la presión en el área del dolor, presenta una sensación fuerte de dolor o una sensación diferente en comparación con el área no dolorosa?	Presencia de alteración de umbral de presión en el área de dolor. 3pts	Siente misma sensación en ambas áreas. 0pts
<b>Total</b> Punteo <12, es improbable que el dolor del paciente sea secundario a mecanismos neuropáticos. Punteo >12, es probable que el dolor del paciente sea secundario a mecanismos neuropáticos.	/24pts	

Fuentes:

- López-de-Uralde-Villanueva I, Gil-Martínez A, Candelas-Fernández P, de Andrés-Ares J, Beltrán-Alacreu H, La Touche R. Validación y fiabilidad de la versión española de la escala autoadministrada de Evaluación de Signos y Síntomas Neuropáticos de Leeds (S-LANSS) [en línea]. Vol. 33, Neurología. 2018 [citado 18 Ago 2020]. p. 505–14. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rapm.2005.05.013>
- Kaki A, Elyaski A, Youseif E. Identifying Neuropathic Pain Among Patients With Chronic Low-Back Pain: Use of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale. Reg Anesth Pain Med [en línea]. 2005 Sep [citado 18 Ago 2020];30(5):422.e1-422.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.10.009>

**Anexo 8.** Régimen de tratamiento farmacológico de la neuropatía diabética periférica dolorosa.

Anexo No.8. Régimen de tratamiento farmacológico de la neuropatía diabética periférica dolorosa

Clase de fármaco	Fármaco	Dosis Inicial	Titulación sugerida	Dosis máxima
<b>Primera Línea</b> <b>Antidepresivos</b> <b>Triciclos</b>	Amitriptilina	10 -25 mg AD	Aumentar 10 mg cada semana hasta 100 mg/día	150 mg/día
	<b>ISRSN</b>			
	Duloxetina	30- 60 mg/día	Aumentar 30 mg cada semana	120 mg/ día
	Venlafaxina	37.5 mg BID	Aumentar 37.5 mg cada semana	300 mg/día
<b>Gabapentinoides</b>	Pregabalina	75 mg BID	Aumentar 25-150 mg cada semana	600 mg/día
	Gabapentina*	300 mg BID o AD	Aumentar 100-300 mg cada semana	3600 mg/día
<b>Agentes tópicos</b>	Capsaicina crema al 0.075%	Aplicar de 3-4 veces al día en área afectada	-	-
	Lidocaína parches al 5%	Aplicar un parche diariamente en área afectada durante 12 horas	-	-
<b>Segunda Línea</b> <b>Opioides</b> <b>menores</b>	Tramadol*	50 mg QID	Aumentar 50 mg cada semana	400 mg/día
	Morfina*	15 mg BID	Aumentar paulatinamente hasta 60 mg BID	180 mg/día
<b>Opioides</b> <b>mayores</b>	Oxicodona	10 mg BID	Aumentar paulatinamente hasta 40 mg BID	160 mg/día

Anexo No.8.1. Continuación. Régimen de tratamiento farmacológico de la neuropatía diabética periférica dolorosa

Clase de fármaco	Fármaco	Dosis Inicial	Titulación sugerida	Dosis máxima
<b>Segunda Línea Opioides mayores</b>	Tapentadol*	100 mg BID	Aumentar paulatinamente hasta 250 mg BID	500 mg/día
<b>Tercera Línea Anticonvulsivantes</b>	Carbamazepina	100 mg/día	Aumentar 100-200 mg cada semana	1200 mg/día
	Ácido Valproico	250 mg BID	Aumentar paulatinamente hasta 500 mg BID	1500 mg/ día
<b>Antagonista de los receptores NMDA</b>	Dextrometorfano	100 mg QID	Aumentar paulatinamente hasta 200 mg QID	960 mg/día

Fuente: adaptada de las siguientes referencias bibliográficas: <sup>9,19,39,40</sup>

Abreviaturas: AD antes de dormir      BID: dos veces al día      QID: cuatro veces al día

\*Dosis recomendada en ancianos = gabapentina: 100-300 mg/día; tramadol: 12.5-25 mg cuatro o tres veces al día, hasta dosis máxima de 200-300 mg/día; morfina: 2.5-5 mg/día; tapentadol: 25 mg dos veces al día.

**Anexo 9.** Efectos adversos y contraindicaciones de las primeras líneas de tratamiento de la neuropatía diabética periférica.

Anexo No. 9. Efectos adversos y contraindicaciones de las primeras líneas de tratamiento de la neuropatía diabética periférica dolorosa.

Línea de Tratamiento	Grupo Farmacológico	Fármacos	Efectos Adversos	Contraindicaciones
<b>1.º Línea</b>	Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina Nortriptilina	Estreñimiento, somnolencia, insomnio, mareo, fatiga, boca seca, visión borrosa, cefalea, taquicardia, hipotensión ortostática, retención urinaria, constipación	Angina inestable, infarto al miocardio reciente, insuficiencia cardiaca, arritmias ventriculares, síndrome de QT largo <sup>44</sup>
	Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y noradrenalina	Duloxetina Venlafaxina	Náusea, boca seca somnolencia, mareo, insomnio, dispepsia, diarrea, estreñimiento, hiperhidrosis, disminución del apetito, astenia, hipertensión <sup>9,19,42,43,45</sup>	Insuficiencia hepática, hipertensión no controlada <sup>44,45</sup> Uso concomitante con inhibidores de la MAO <sup>63</sup>
	Antiepilépticos: Bloqueadores de canales de calcio o gabapentinoides	Pregabalina Gabapentina	Mareo, desequilibrio, fatiga, somnolencia, cefalea, edema periférico, aumento de peso, náusea, boca seca, astenia <sup>9,32,35,41,42</sup>	Hipersensibilidad a los fármacos <sup>140,141</sup>
	Parches de lidocaína	Lidocaína al 5%	En el sitio de aplicación: hematomas, despigmentación, dermatitis, pápulas, eritema, prurito <sup>38,44</sup>	Hipersensibilidad al fármaco <sup>56</sup>
	Capsaicina	Parches al 8% y crema al 0.075%	Escozor en el área de aplicación, eritema, edema y prurito <sup>50,53</sup>	Hipersensibilidad al fármaco <sup>56</sup>

Anexo No. 9.1. Continuación. Efectos adversos y contraindicaciones de las primeras líneas de tratamiento de la neuropatía diabética periférica dolorosa

Línea de Tratamiento	Grupo Farmacológico	Fármacos	Efectos Adversos	Contraindicaciones
2.º Línea	Opioides menores	Tramadol	Estreñimiento, náusea, somnolencia, mareos, sedación, ataxia, hipotensión ortostática, adicción y dependencia 9,19,38,57	Dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepático o renal. <sup>38</sup>
	Opioides mayores	Morfina Oxicodona Metadona Tapentadol	Estreñimiento, somnolencia, cefalea, náusea, mareos, vómitos, diarrea, adicción y dependencia. 9,19,38,58,60	Contraindicado en pacientes con íleo paralítico. Deben utilizarse con precaución en pacientes con problemas gastrointestinales y problemas biliares 142
3.º Línea	Anticonvulsivantes	Carbamazepina Oxcarbamazepina Topiramato Ácido valproico	Mareos, somnolencia, visión borrosa, leucopenia, Síndrome de Steven Johnson, Hipernatremia <sup>19,63</sup>	Uso con precaución en enfermedades hepáticas y alcoholismo <sup>41</sup>
	Antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)	Dextrometorfano	Mareos, cefalea, náusea, fatiga, somnolencia, diarrea <sup>65,66</sup>	Usar con precaución en enfermedad hepática <sup>65</sup>

Fuente: Elaboración propia con datos de: <sup>9,19,39</sup>

Abreviatura: MAO: Mono amino oxidasa

**Anexo 10.** Interacciones farmacológicas del tratamiento farmacológico convencional de la neuropatía diabética periférica.

Anexo No.10. Interacciones farmacológicas del tratamiento farmacológico convencional de la neuropatía diabética periférica.

Fármaco	Interacciones
<b>Pregabalina</b>	Pueden incrementar los efectos tóxicos de los depresores del SNC*, ISRS, tiazolidinedionas.
<b>Gabapentina</b>	Los efectos tóxicos de ésta se pueden incrementar por los depresores del SNC*, inhibidores de la acetilcolinesterasa, hidroxicina y sulfato de magnesio.
<b>Amitriptilina</b>	<p>Pueden incrementar los efectos tóxicos de los depresores del SNC*, agentes que prologan el intervalo QT †, ISRS, Hierba de San Juan, sulfonilureas, tramadol y warfarina.</p> <p>La eficacia puede disminuir por la Hierba de San Juan, inhibidores de acetilcolinesterasa y carbamazepina.</p> <p>Los efectos tóxicos pueden aumentar por los depresores del SNC*. agentes que prologan el intervalo QT †, ISRS, Hierba de San Juan, antipsicóticos y bupropion.</p> <p>Absolutamente contraindicado con inhibidores de la MAO.</p>
<b>Duloxetina</b>	<p>Pueden incrementar los efectos tóxicos de los depresores del SNC*, agentes antiplaquetarios, agonista alfa y beta, anticoagulantes y antipsicóticos</p> <p>Absolutamente contraindicado con inhibidores de la MAO</p> <p>Puede disminuir los efectos de los antidepresivos tricíclicos y linezolid</p> <p>Los efectos tóxicos de ésta pueden incrementar por los depresores del SNC*, alcohol, antieméticos, antipsicóticos, metoclopramida</p> <p>La eficacia puede disminuir por inductores del CYP1A2 ‡</p>
<b>Venlafaxina</b>	<p>Pueden incrementar los efectos tóxicos de los depresores del SNC*, ISRS</p> <p>Pueden disminuir la eficacia de los agonistas alfa 2</p> <p>Absolutamente contraindicado con inhibidores de la MAO y linezolid</p> <p>Los efectos tóxicos de ésta pueden incrementar por los depresores del SNC*, inhibidores del CYP2D6 §, inhibidores del CYP3A4 ¶ y ISRS</p>

Anexo No. 10.1. Continuación. Interacciones farmacológicas del tratamiento farmacológico convencional de la neuropatía diabética periférica

Fármaco	Interacciones
<b>Tramadol</b>	Pueden incrementar los efectos tóxicos de los depresores del SNC*, ISRS Los efectos tóxicos de ésta pueden incrementar por los depresores del SNC*, ISRS y antidepresivos tricíclicos
<b>Tapentadol</b>	Absolutamente contraindicado con inhibidores de la MAO y mezclarlos con opioides agonistas y antagonistas Pueden incrementar los efectos tóxicos de los depresores del SNC*, diuréticos y desmopresina Efectos tóxicos de este puede incrementarse por el alcohol, anfetaminas, agentes anticolinérgicos y sulfato de magnesio
<b>Oxicodona</b>	Pueden incrementar los efectos tóxicos de los depresores del SNC*, inhibidores de la MAO y los ISRS La eficacia puede aumentar por los inductores del CYP3A4 ¶ Los efectos tóxicos de ésta pueden incrementar por los depresores del SNC*

Fuente: Snyder MJ, Gibbs LM, Lindsay TJ. Treating painful diabetic peripheral neuropathy: An update [Internet]. Vol. 94, American Family Physician. 2016. p. 227–34. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2016/0801/p227.pdf>

Abreviaturas: SNC: Sistema Nervioso Central; CYP: citocromo P450; MAO: mono amino oxidasa; ISRS: Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina.

\* = Opioides, zolpidem, pregabalina, gabapentina, tramadol y antidepresivos tricíclicos.

† = Amiodarona, azitromicina, claritromicina, fluoxetina, haloperidol, risperidona y sotalol.

‡ = Carbamazepina, fenobarbital y rifampicina.

§ = Amiodarona, celecoxib, cimetidina, clomipramina, desipramina, duloxetina, haloperidol, Imipramina, isoniazida, ketoconazol, lidocaína, metadona, pioglitazona y sertralina.

|| = Amiodarona, cimetina, clotrimazol, ciclosporina, desipramina, diltiazem, efavirenz, eritromicina, fluconazol, haloperidol, metronidazol, sertralina, tetraciclina y verapamilo.

¶ = Carbamazepina, dexametasona, efavirenz, fosfenitoína, fenitoína, y hierba de San Juan.

## BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA

1. Olmos PR, Niklitschek S, Olmos RI, Faúndez JI, Quezada TA, Bozinovic MA, et al. Bases fisiopatológicas para una clasificación de la neuropatía diabética. Rev Med Chile [en línea]. 2012 [citado 20 Mar 2020]; 140(12):1593–1605. doi: 10.4067/S0034-98872012001200012
2. Spallone, V., Morganti, R., D'Amato, C., Greco, C., Cacciotti, L. and Marfia, G.A. (2012), Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. Diabetic Medicine, 29: 578-585. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03500.x

## ÍNDICES ACCESORIOS

### Índice de figuras

Figura No. 1 Cuadro clínico de la polineuropatía distal simétrica.....	5
Figura No.2 Presentación clínica de las neuropatías focales y multifocales .....	7
Figura No.3 Presentación clínica de la neuropatía autonómica .....	9
Figura No 4. Algoritmo de tratamiento de la neuropatía diabética periférica dolorosa .....	20