

Vitaminas B neurotrópicas y neuropatía periférica: estado del arte y acuerdo de expertos

Carlos Alberto Calderón-Ospina¹ , Leonardo Palacios-Sánchez² ,
Mauricio Orlando Nava-Mesa² , Jancy Andrea Huertas-Quintero³ 

Resumen

Propósito: la neuropatía periférica tiene un espectro clínico inespecífico y multifactorial, con frecuente subdiagnóstico y terapéutica de eficacia variable. Existe una heterogénea prescripción de vitaminas B, las cuales pueden desempeñar un rol importante en el manejo de diferentes neuropatías; sin embargo, en Colombia no existen guías clínicas al respecto. El propósito de este trabajo es orientar en el reconocimiento temprano de las neuropatías periféricas y generar recomendaciones sobre el uso adecuado de vitaminas B neurotrópicas.

Descripción de la metodología: acuerdo de expertos sobre la neuropatía periférica y el rol terapéutico de las vitaminas B con énfasis en la epidemiología en Colombia, diagnóstico y tratamiento.

Contenidos: en Colombia, la prevalencia de neuropatía periférica se estima cercana al 10%, sin embargo, no hay datos recientes. Dentro de las etiologías más frecuentes se encuentran la neuropatía diabética, infecciosa, inflamatoria, carenciales, toxica y farmacológica. Se recomiendan las siguientes herramientas de tamizaje en población de riesgo: DN4, MNSI, test de monofilamento, test de vibración y valoración de reflejos. Las vitaminas B1, B6 y B12 son seguras, accesibles y pueden ser eficaces en neuropatía periférica, incluso cuando el déficit no ha sido demostrado, pero con requerimientos particulares en su administración conjunta.

Conclusiones: las neuropatías periféricas son un reto diagnóstico y terapéutico que requiere la identificación oportuna para el tratamiento de la etiología subyacente y el control de síntomas. El uso de vitaminas B neurotrópicas es efectivo y seguro en neuropatía periférica carencial, y también parece ser eficaz en el manejo de neuropatías periféricas de diferentes etiologías.

Palabras clave: diagnóstico, enfermedades del sistema nervioso periférico, neuropatías diabéticas, manejo del dolor, piridoxina, vitamina B12.

Neurotropic B vitamins and peripheral neuropathy: State of the art and agreement of experts

Abstract

Purpose: Peripheral neuropathy has a nonspecific and multifactorial clinical spectrum, with frequent underdiagnosis and therapeutics of variable efficacy. There is a high but heterogeneous prescription of B vitamins, which can play an important role in the management of different neuropathies; however, in Colombia there are no clinical guidelines in this regard. The purpose of this article is to guide the early recognition of peripheral neuropathy and generate recommendations on the proper use of neurotropic B vitamins.

Description of the methodology: Expert agreement on peripheral neuropathy and the therapeutic role of B vitamins with emphasis on epidemiology in Colombia, diagnosis and treatment.

Contents: In Colombia, there are no recent data to estimate the prevalence of peripheral neuropathy; the main etiologies are: diabetes mellitus, nutritional deficiencies, herpes zoster and neuropathies due to chemotherapy. Given risk factors in the anamnesis, the use of DN4, MNSI, monofilament test, vibration test and assessment of reflexes is recommended. Vitamins B1, B6, and B12 are safe and can be effective in peripheral neuropathy, even when the deficit has not been demonstrated, but with special requirements in their joint administration.

Conclusions: peripheral neuropathies are a diagnostic and therapeutic challenge, and require timely identification, for the treatment of the underlying etiology and symptom control. The use of neurotropic B vitamins is effective and safe in deficient peripheral neuropathy, and also appears to be effective in the management of peripheral neuropathies of different etiologies.

Keywords: Diabetic neuropathies, Diagnosis, Pain management, Peripheral nervous system diseases, Pyridoxine, Vitamin B12.

1. Grupo de Investigación en Ciencias Biomédicas Aplicadas (UR Biomed), Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia
2. Grupo de Investigación en Neurociencias (NeUROS), Centro de Neurociencias Neurovitae-UR, Instituto de Medicina Traslacional (IMT), Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia
3. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Correspondencia/Correspondence

Carlos Alberto Calderón-Ospina, Carrera 24 # 63C-69. Universidad del Rosario, sede Quinta de Mutis, Bogotá, Colombia
Correo-e: carlos.calderon@urosario.edu.co

Historia del artículo

Recepción: 25 de abril, 2023
Evaluación: 18 de septiembre, 2023
Aceptación: 1 de noviembre, 2023
Publicación: 11 de diciembre, 2023

Citación: Calderón-Ospina CA, Palacios-Sánchez L, Nava-Mesa MO, Huertas-Quintero JA. Vitaminas B neurotrópicas y neuropatía periférica: estado del arte y acuerdo de expertos. Acta Neurol Colomb. 2023;39(4):e1201.
<https://doi.org/10.22379/anc.v39i4.1201>



Introducción

La neuropatía periférica es la alteración de una o más fibras del sistema nervioso periférico (1) e incluye cualquier trastorno que afecte los axones, la vaina de mielina, el soma y los segmentos iniciales de las neuronas que lo componen. Dichas patologías pueden tener múltiples etiologías: genéticas, metabólicas, autoinmunes, entre otras (2). A su vez, pueden ser clasificadas según: la cantidad de nervios que involucren (mono, multi o polineuropatías); el tipo de daño (axonal, desmielinizante o mixta); o por las funciones comprometidas (sensorial, autonómica o motora) (2,3).

Se estima una prevalencia a nivel mundial y en población general del 1%, sobre la base de 29 estudios poblacionales, sin embargo, los datos dependen de la etiología, la población específica, el país y la metodología de estudio, y pueden ser hasta del 30,9% en poblaciones específicas (4,5). Esta condición es más frecuente en mujeres y se incrementa con la edad. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la causa más común seguida por el alcoholismo y la deficiencia nutricional de vitaminas B (B1, B6, B9, B12) y E (2,6-8). En el caso de América Latina, aun cuando la literatura es escasa, las investigaciones disponibles muestran que la etiología más frecuente es la DM2, con una prevalencia relativa de 46,5% (9-11), que es incluso superior a la global, estimada en 35,8% (12,13).

El diagnóstico de la neuropatía periférica recae en una anamnesis y un examen físico detallados. El panel paraclínico es extenso, lo componen la bioquímica sanguínea y las pruebas de neurofisiología clínica, entre otras (8). Con respecto al tratamiento, su objetivo principal es el manejo de la etiología que subyace a la neuropatía periférica. La rehabilitación física y el manejo del dolor también son pilares fundamentales. Fármacos como gabapentinoides o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son opciones para el tratamiento del dolor crónico; si las neuropatías periféricas son diagnosticadas y tratadas a tiempo, algunas pueden ser reversibles, excluyendo aquellas de origen genético (14).

Las vitaminas B se prescriben para la prevención y el manejo de la neuropatía periférica. Se han caracterizado 8 de estas: tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), ácido pantoténico (B5), piridoxina (B6), biotina (B7), folato (B9) y cobalamina (B12) (15). Las vitaminas B son cofactores pleiotrópicos, esenciales para el metabolismo, la eritropoyesis, el sistema in-

mune y nervioso, y más (16,17); pueden encontrarse en vegetales, carnes, pescados, huevos y productos lácteos, y también son productos del metabolismo de la microbiota gastrointestinal (18,19).

Como se mencionó anteriormente, una de las etiologías de neuropatía periférica es el déficit de vitaminas B, especialmente las llamadas vitaminas B neurotrópicas (B1, B6, B9 y B12) (1), y por tanto su tratamiento recae en la suplementación de estas. Sin embargo, el uso de vitaminas B neurotrópicas ha mostrado efectos neuroprotectores y neuroregeneradores, incluso en patologías en las cuales no hay evidencia clara de su depleción (17,20).

En Colombia no existen guías clínicas para el manejo y el diagnóstico de las neuropatías periféricas, pese a la alta prevalencia que puede llegar a tener esta condición, el reto diagnóstico y terapéutico que implica y el impacto que tiene tanto para la calidad de vida de los pacientes como para el sistema de salud. Este documento tiene por objetivo orientar sobre el reconocimiento temprano de las neuropatías periféricas y generar recomendaciones sobre el manejo y el uso adecuado de las vitaminas B neurotrópicas.

Metodología de la revisión narrativa

Se conformó un grupo de médicos expertos en la temática de diferentes especialidades, quienes revisaron el estado del arte en neuropatía periférica y el manejo terapéutico, con énfasis en las vitaminas B neurotrópicas.

Los cuatro expertos que hicieron parte del consenso pertenecen a las siguientes especialidades: endocrinología/epidemiología clínica, neurología clínica, neurociencias y farmacología/ciencias farmacéuticas, y 2 de ellos cuentan con más de 20 años de experiencia en el diagnóstico y el manejo de la neuropatía periférica. Por otra parte, dos de los autores tienen una amplia experiencia en investigación sobre el efecto de las vitaminas B en el sistema nervioso y el tratamiento de la neuropatía periférica. Tres de los autores pertenecen a la Universidad del Rosario en Bogotá, Colombia, y la otra autora a la Universidad Nacional de Colombia. Todos los autores provienen de Bogotá, Colombia. Con ejercicio clínico en diferentes zonas geográficas del país.

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura sobre prevalencia local según causas de neuropatía periférica, diagnóstico y tratamiento con énfasis en el

uso de las vitaminas B en la neuropatía periférica. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, Embase y Lilacs. Las referencias seleccionadas fueron incluidas, de acuerdo con el criterio de cada autor, por su pertinencia, rigor científico y actualidad, y su inclusión definitiva en el documento fue establecida de común acuerdo por todos los autores.

Aunque no se incluyó el nivel de evidencia para cada una de las recomendaciones que figuran en el presente documento, sí se priorizaron los resultados provenientes de ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas y metaanálisis para la elaboración de dichas recomendaciones.

Todas las referencias incluidas se encuentran disponibles en la bibliografía. Adicionalmente, se incluyeron algunos trabajos publicados previamente por los autores relacionados con la temática en cuestión y se revisaron guías internacionales de diagnóstico y manejo de la neuropatía periférica.

Finalmente, la información se sintetizó en el presente documento para orientar el diagnóstico y el tratamiento de las neuropatías periféricas que podrían obtener un beneficio terapéutico con el uso de las vitaminas B neurotrópicas.

Epidemiología de las neuropatías en Colombia

Epineuro es un estudio realizado en Colombia entre 1995 y 1996, el cual evaluó la epidemiología de 8 patologías neurológicas, incluyendo la neuropatía periférica, en los años de 1995 y 1996. El estudio identificó a 76 pacientes diagnosticados con neuropatía periférica, calculó una prevalencia de 8,5 (IC 95% 6,8–10,7) por cada 1000 habitantes, que era 30% mayor en mujeres que en hombres y en personas mayores de 40 años. Además, la mononeuropatía fue la neuropatía periférica más frecuente, con el 65,8% de los casos (21). Años después, un estudio regional de Caldas estableció una prevalencia de 48 (IC 95% 32,7–63,4) por cada 1000 habitantes (22). Los datos son homogéneos en cuanto al tipo de neuropatía periférica y la población frecuentemente afectada, pero difieren en sus valores de prevalencia, siendo mayor la reportada en Caldas (22,23). Estos datos concuerdan con los reportes globales en que las mujeres suelen tener más neuropatía periférica, pero discrepan en cuál es la neuropatía periférica más frecuente, siendo la neuropatía diabética la más frecuente a nivel global (12).

Los datos de prevalencia más recientes en neuropatía periférica descritos para Colombia varían ampliamente, se describen prevalencias del 2,5% de dolor neuropático (24), 7,3% para neuropatía diabética (25), e incluso el 30% en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapéuticos (26). Otras causas incluyen síndrome de Guillain Barré (27), herpes zóster (28), síndrome de túnel del carpo, parálisis facial periférica (29), neuropatía inducida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (30), enfermedad de Hansen y neuropatía craneal múltiple (31–33).

Al profundizar en la DM2 como la principal causa de neuropatía periférica se ha establecido que alrededor del 50% de los pacientes afectados por esta enfermedad desarrollarán neuropatía diabética (34). La DM2 es una enfermedad altamente prevalente tanto en Colombia (7–9%) como a nivel mundial, con clara tendencia al aumento (35), por lo que se espera un incremento en la incidencia de la neuropatía diabética.

Con respecto a las neuropatías de origen carencial en Colombia (sobre todo por deficiencia de vitaminas B), algunos estudios aislados sugieren que podría llegar a ser muy prevalente en el país. Por ejemplo, en un estudio prospectivo de corte transversal en pacientes con diagnóstico de gastritis atrófica en Bogotá (n=75), se encontró que el 28% de ellos presentó deficiencia de vitamina B12 (un efecto que podría ser atribuido en parte al uso de inhibidores de bomba de protones) (36). Así mismo, en un estudio reciente de corte transversal se calculó que la prevalencia de déficit de vitamina B12 fue alta en pacientes con DM2, y puede estar asociada al uso crónico de metformina, piedra angular en el tratamiento farmacológico de la DM2 (37).

Aunque no hay cifras recientes de incidencia y prevalencia de neuropatía alcohólica en nuestra población, la Encuesta Nacional de Salud Mental (ENSM) del 2015 mostró que en mayores de 45 años, el 6,0% (IC 95% 5,3–6,8) son bebedores de riesgo, y el mayor porcentaje de bebedores de riesgo, es decir, el 12% (IC 95% 11,0–13,0) se encuentra en la franja de 18 a 44 años (38). Los pacientes alcohólicos tienen un alto riesgo de presentar neuropatía, con prevalencias alrededor del 46% (39). Esta neuropatía se asocia a deficiencia de tiamina, así como a estrés oxidativo, inflamatorio y metabólico (40).

Con todo, estos datos muestran sutiles diferencias al contrastarse a nivel global, pero para hacer una comparación precisa, es necesario actualizar la informa-

ción de la población colombiana para así formular campañas de prevención y tratamiento dirigidas.

Abordaje diagnóstico de las neuropatías periféricas

Valoración clínica

Los pacientes con neuropatía periférica usualmente se presentan con síntomas inespecíficos como alteraciones sensitivas, debilidad en extremidades, calambres musculares, parestesias, hipoestesia, dolor y trastornos autonómicos como hipotensión ortostática, estreñimiento, reducción del vaciamiento gástrico, trastornos del control de esfínteres y disfunción eréctil, entre otros (2,41). Las características clínicas pueden confundirse con mielopatía, radiculopatía, miopatías, entre otras.

El diagnóstico de la neuropatía periférica recae en una anamnesis y un examen físico detallados que busquen evaluar factores de riesgo/condiciones de mayor prevalencia en el contexto local, y por tanto la mayor probabilidad de tener neuropatía periférica. Las causas más frecuentes a considerar son: DM2, síndromes malabsortivos, abuso de alcohol, antecedente de bypass gástrico, enfermedad renal crónica, hipotiroidismo, cáncer, hepatopatías, vasculitis, herpes zóster, infección por VIH, intoxicación por metales pesados o neuropatía periférica inducida por medicamentos como la amiodarona; quimioterapéuticos como la vincristina, paclitaxel, docetaxel, carbazitaxel, cisplatino; inmunomediadas (síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, entre otros); tratamientos para la artritis reumatoide como metotrexato, leflunomida o colchicina; antibióticos como fluoroquinolonas, metronidazol, polimixinas, nitrofurantoina, clindamicina, vancomicina y cloranfenicol; y algunas condiciones genéticas (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, amiloidosis familiar, entre otras) (7,42).

Abordaje diagnóstico

Hay herramientas disponibles como el DN4 (*Douleur Neuropathique en 4 Questions*) y el MNSI (*Michigan Neuropathy Screening Instrument*) que sirven para el tamizaje (1,43-45), y otras herramientas que permiten monitorizar el dolor o la discapacidad: *Neuropathy Symptom Score* (NSS), *Total Symptom Score* (TSS), *Neuropathy Total Symptom Score-6* (NTSS-6), *Neuropathy Disability Score* (NDS), *Michigan*

Neuropathy Screening Instrument (Examination part) (MNSI-E), *Modified Toronto Clinical Neuropathy Score* (mTCNS) y *Utah Early Neuropathy Scale* (UENS) (42).

Se pueden emplear diferentes pruebas rápidas dentro del examen neurológico. Para evaluar la fibra nerviosa pequeña se valora la percepción frente al pinchazo suave y el cambio de temperatura; para fibra nerviosa grande se valora la vibración con diapason de 128 Hz, percepción a la presión con monofilamento de 10 gr, propiocepción y reflejo aquiliano (42).

Recientemente, se han desarrollado diferentes dispositivos tales como DPNcheck (para valoración de neuroconducción), Neuropad y Sudoscan (ambos para determinar disfunción sudomotora), los cuales han demostrado ser útiles como métodos de tamizaje, así como en el diagnóstico de fases tempranas de la neuropatía (*screening*) (46).

Otras pruebas descritas incluyen el test de cuantificación sensitiva (*Quantitative Sensory Testing-QST*), una prueba que puede ser útil en el diagnóstico de la neuropatía sensorial de fibra pequeña asociada a desórdenes autonómicos (47,48).

En el contexto del diagnóstico de neuropatía periférica, la prueba de cuantificación sensitiva se enfoca en evaluar la función sensorial del sistema nervioso periférico. Durante la prueba se aplican diversos estímulos sensoriales como temperatura, vibración, presión y dolor en áreas específicas del cuerpo del paciente. El objetivo es medir y registrar las respuestas sensoriales del paciente a estos estímulos. Las técnicas comúnmente utilizadas en dicha prueba incluyen: 1) monofilamento de Semmes-Weinstein, 2) pruebas de vibración, 3) Termotest y 4) pruebas de dolor (49).

Para describir el espectro clínico de las neuropatías periféricas dividiremos los signos y síntomas en motores, sensitivos y autonómicos. Por último, haremos énfasis en la presentación clínica de las neuropatías periféricas por déficit vitamínico/nutricional.

Compromiso motor

Las alteraciones motoras suelen encontrarse en etiologías que afecten motoneuronas tipo alfa y beta, las cuales son fibras mielinizadas de gran calibre (14). Las neuropatías periféricas con predominio de síntomas motores suelen encontrarse en pacientes diagnosticados con síndrome de Guillain Barré (50),

enfermedad de Charcot Marie Tooth (51), síndrome de POEMS (52) (polirradiculoneuropatía (P), organomegalia (O), endocrinopatía (E), trastorno de proliferación clonal de células plasmáticas (M), cambios cutáneos (S)) y neuropatía motora multifocal (53). Algunos medicamentos como la amiodarona, la dapsona y la levodopa, entre otras (54,55), también se han asociado con neuropatía de tipo motor. Los síntomas motores más frecuentes incluyen debilidad, atrofia, fatiga, calambres, espasmos y mioquimias. Es importante resaltar que, según sea la patología subyacente, otros síntomas neurológicos característicos acompañarán a la neuropatía periférica (56).

Compromiso sensorial

Los síntomas sensoriales surgen del compromiso de fibras C amielínicas, fibras A β y fibras A δ mielinizadas. Síntomas como dolor, alteraciones de la sensibilidad y ataxia podrían ser las manifestaciones de la neuropatía periférica (56,57). Las etiologías más comunes que desarrollan neuropatía periférica de predominio sensorial son: diabetes tipo 1 (5–54%), DM2 (37–45%) (58), síndrome metabólico, neuropatía periférica de fibra pequeña en prediabetes, sarcoidosis (59), síndrome de Sjögren, infección por VIH, enfermedad de Fabry y neuropatías periféricas atáxicas sensitivas (60–62). La queja del paciente puede tener múltiples componentes: parestesias, dolor quemante, pérdida de la sensación e inestabilidad en la marcha. Particularmente las neuropatías periféricas de fibra pequeña (A δ , C) pueden manifestarse con: parestesias quemantes, dolorosas y punzantes, entumecimiento, pérdida sensorial, alodinia, disestesias, hiperestesia y pérdida de la habilidad para distinguir entre frío y caliente (57,63,64). Cuando se afectan las fibras de gran calibre (A β , 1a), las raíces nerviosas o el ganglio de la raíz dorsal, los pacientes pueden referir pérdida sensorial generalizada e inestabilidad para la marcha de inicio insidioso. Al examen físico, se podría encontrar pérdida de reflejos, disminución de sensibilidad a la vibración, propiocepción afectada y ataxia sensorial. Es posible que se encuentren síntomas motores; sin embargo, estos podrían atribuirse a una alteración en la propiocepción (56,57,65).

Compromiso autonómico

Los síntomas autonómicos también surgen por el compromiso de fibras pequeñas, lo que afecta el

funcionamiento del sistema cardiovascular, gastrointestinal, urogenital, termorregulador, sudomotor, pupilar e inmune (66,67). Las neuropatías periféricas de predominio autonómico pueden surgir de entidades como: DM2, ganglionopatía autonómica autoinmune, síndrome paraneoplásico, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, amiloidosis y algunas canalopatías (66–68). Los síntomas que pueden referir los pacientes incluyen dolor, episodios de tos, hipotensión ortostática, disfunción sexual, visión borrosa y dismotilidad intestinal, todos estos de carácter progresivo. Se debe realizar un examen neurológico completo e indagar por el uso de medicamentos quimioterapéuticos, la exposición a agentes químicos (solventes orgánicos, acrilamida, metales pesados), apnea del sueño y síntomas psiquiátricos, entre otros (56,67).

Valoración paraclínica

Los estudios de conducción nerviosa (ECN) y la electromiografía (EMG) son fundamentales para una aproximación inicial, confirmación y determinación de la extensión de la lesión (14). En pacientes con manifestaciones motoras, los estudios de EMG permiten diferenciar lesiones neuronales de lesiones que comprometen el músculo (miopatía), mientras los estudios neurofisiológicos permiten diferenciar si el daño es desmielinizante o axonal, así como determinar el compromiso de uno (mononeuropatía) o varios nervios periféricos (polineuropatía) (69). Sin embargo, estos estudios evalúan primordialmente fibras de gran calibre, con lo cual las neuropatías de fibra pequeña difícilmente pueden ser diagnosticadas con este método. Para esta última, se aconseja la biopsia dérmica, a fin de evaluar la densidad nerviosa intraepidermal; sin embargo, no se utiliza de forma rutinaria (70).

Los pacientes que se presenten con clínica atípica, asimétrica, de predominio motor o autonómico, inicio agudo y agresivo, con ataxia sensorial, son excepciones, y el set completo de paraclínicos se enfoca en diagnosticar patologías que suelen presentarse así, como el síndrome de Guillain Barré, la neuropatía porfírica, la neuropatía tóxica, la neuropatía infecciosa, la vasculitis y el botulismo, entre otras (69,71).

En paralelo a la confirmación de la neuropatía periférica, se debe establecer su causa. El abordaje debe ser eficiente y racionalizado ya que las patologías pueden ser múltiples o concomitantes (1,72). Los

paraclínicos incluyen: perfil metabólico y tiroideo, hemograma, calcio, magnesio, niveles de vitaminas B, folatos, 25 hidroxivitamina D, y electroforesis de proteínas (42,69). En el caso de la neuropatía periférica asociada a gammapatía monoclonal, lo indicado es realizar inmunoelectroforesis por inmunofijación en suero y orina de 24 horas y estudio de cadenas livianas kappa y lambda, aunque claramente esta no es una prueba de tamizaje que se deba realizar en atención primaria (73,74).

En el caso de la neuropatía periférica carencial/nutricional por déficit de vitaminas B, se solicitan niveles de B12 y sus metabolitos ácido metilmalónico y homocisteína. Para las vitaminas B1 y B6 también es posible medir sus concentraciones plasmáticas en Colombia, sin embargo, no suelen usarse y la disponibilidad del paraclínico dependerá del lugar de atención (1,56,69). Los niveles séricos normales, así como su rol fisiológico en el sistema nervioso de las vitaminas B neurotrópicas se encuentran en la [tabla 1](#).

Alrededor del 18% de los pacientes con neuropatía periférica, aun con el enfoque diagnóstico anterior, permanecerán sin un diagnóstico confirmatorio. Aunque se pueden hacer estudios invasivos como toma de líquido cefalorraquídeo o biopsia de nervio, estos no se recomiendan de forma rutinaria (72,75). En resumen, la herramienta más útil para el enfoque diagnóstico de la neuropatía periférica es la destreza clínica del médico tratante, complementado con ECN y EMG.

Manejo general de la neuropatía periférica

El manejo del paciente con neuropatía periférica tiene 2 pilares fundamentales: el tratamiento de la etiología que subyace a la neuropatía periférica y el control sintomático (1,76). Con respecto al manejo de la patología subyacente, este dependerá del paciente, sus comorbilidades y la disponibilidad de tratamientos curativos (14). Sin embargo, existen aproximaciones generales: en caso de sospecharse que la neuropatía periférica emerge por exposición a toxinas como el alcohol, o el uso de medicamentos como agentes quimioterapéuticos, será necesario considerar su interrupción (69); si es el caso de pacientes diabéticos o con diagnóstico de VIH, el control glicémico y de carga viral, respectivamente, son los objetivos terapéuticos.

En principio, los opioides no se recomiendan, por efectos adversos como depresión, sobredosis, de-

pendencia y detrimento de la capacidad funcional del paciente al largo plazo (77). Sin embargo, evaluando riesgo– beneficio, se sugiere iniciar manejo opioide en pacientes con dolor neuropático refractario a manejo neuromodulador no opioide, a la dosis efectiva más baja posible (78), siendo el tapentadol y la oxicodona los que han mostrado mejores resultados (79).

El segundo pilar terapéutico está dirigido al control del dolor neuropático, que requiere analgesia multimodal, integral y multidisciplinaria, incluyendo: terapia física no intervencionista, rehabilitación, bloqueos, soporte psicológico y tratamiento farmacológico (76). Este tratamiento implica el uso de analgésicos neuromoduladores tanto tópicos como sistémicos, de forma escalonada y acorde a la intensidad del dolor. Entre los que han demostrado utilidad clínica se encuentran amitriptilina (antidepresivo tricíclico), gabapentina y pregabalina (gabapentinoídes) y los inhibidores duales de la recaptación de noradrenalina y serotonina (p. ej., duloxetina y venlafaxina) como terapias orales (80–83). Se dispone de medicamentos de uso tópico tales como lidocaína y capsaicina, los cuales se pueden encontrar en parches y cremas (81,84–86). Particularmente, para neuralgia del trigémino se recomienda carbamazepina y oxcarbazepina (84). Las indicaciones y dosis de estos medicamentos se resumen en la [tabla 2](#).

Otras consecuencias frecuentes de la neuropatía periférica son el aumento de riesgo de caídas, el insomnio, la pérdida funcional y la depresión; por lo tanto, se debe indagar por estas comorbilidades y educar sobre prevención de caídas y posibles síntomas emergentes. En el caso de neuropatía periférica con componentes autonómicos, se recomienda evitar cambios bruscos de posición para evitar hipotensión ortostática, al dormir mantener la cabecera de la cama a 30 grados, y usar medias de compresión, entre otras (87,88). Así mismo, se recomienda evitar el uso de amitriptilina en pacientes con neuropatía autonómica e hipotensión ortostática, debido al empeoramiento de esta última condición.

Neuropatía por deficiencia de vitaminas B neurotrópicas

Las neuropatías periféricas carenciales surgen por déficit vitamínico de B1, B6 y B12, así como deficiencias de niacina, vitamina E, ácido fólico y cobre (89,90). También se ha reportado neurotoxicidad y

Tabla 1. Papel fisiológico de las vitaminas B neurotrópicas en el sistema nervioso

Vitamina	Valores séricos normales	IDR* y fuente	Acción bioquímica	Acción en el sistema nervioso	Implicaciones clínicas
Tiamina (B1)	2,5-7,5 µg/dL	1,2 mg/día. Productos integrales, alimentos fortificados, pastas, arroz, carne, pescado, semillas y nueces, y legumbres como frijoles negros y soja	Glicólisis Vía de la pentosa fosfato Ciclo de Krebs Coenzima para piruvato deshidrogenasa Transcetolasa Alfa-ceto-glutarato deshidrogenasa	Suministrar energía a las células nerviosas para la síntesis de ácidos nucleicos, neurotransmisores y mielina	Neuropatía motora progresiva Parálisis de pares craneales Beriberi seco Polineuropatía sensitiva simétrica Neuropatía alcohólica
Niacina (B3)	0,5 - 8,45 ug/mL	16-18 mg/día equivalentes de niacina. Alimentos derivados de fuentes animales y vegetales. Cereales y pan	Reacciones de óxido reducción Ciclo de Krebs β-oxidación de ácidos grasos Actúa como coenzima del complejo enzimático Nicotinamida Adenina dinucleótido (NAD) y Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato (NADP+)	Neurogénesis Agonista del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) Promoción de la diferenciación celular in vitro y la supervivencia celular	NP asociada a pelagra Degeneración walleriana
Piridoxina (B6)	5-50 µg/L	1,3 mg/día. Aves, pescados, vísceras; papas y otros vegetales con almidón, y frutas no cítricas	Metabolismo de unidades de un carbono y de homocisteína Síntesis de dopamina y serotonina Coenzima para serinohidroximetiltransferasa Cistationina-beta-sintasa/liasa L-aminoácido aromático descarboxilasa	Metabolismo de aminoácidos, neurotransmisores y ADN/ARN	NP por interacción farmacológica con reducción de niveles o de biodisponibilidad NP por toxicidad de B6: su exceso afecta el soma del ganglio de la raíz dorsal, provocando necrosis de fibras periféricas y centrales o supresión de la forma activa de piridoxina
Folato (B9)	Adultos: 2-20 ng/mL o µg/L Niños: 5-21 ng/mL o µg/L Infantes: 14-51 ng/mL o µg/L	400 mcg/día Hígado de res, frutas, vegetales, nueces, frijoles, guisantes, cereales fortificados	Síntesis de ácidos nucleicos (ADN y ARN) Metabolismo de aminoácidos Conversión de homocisteína a metionina Coenzima para la transferencia de un solo carbono en la síntesis de ácidos nucleicos	Cierre del tubo neural y formación de progenitores neurales en el hipocampo, durante el neurodesarrollo	NP por exceso de homocisteína que no es convertida a metionina por carencia de B9
Cobalamina (B12)	200-900 pg/mL	2,4 µg/día Pescado, carne de res y aves, huevos, leche, almejas e hígado, algunos cereales para el desayuno, las levaduras nutricionales	Metabolismo de homocisteína Vía del metilmalonil coenzima A Coenzima para metionina sintasa Metilmalonil coenzima A mutasa	Metabolismo de ácidos grasos, aminoácidos, mielina, ADN/ARN y neurotransmisores	Neuropatía de fibras pequeñas Neuropatía diabética relacionada con la administración de metformina Neuropatía sensitivo-motora simétrica con degeneración axonal

Nota: *Ingesta diaria recomendada para adultos.

Fuente: elaboración propia, tabla modificada a partir de (17,133).

Tabla 2. Manejo farmacológico del dolor neuropático en neuropatía periférica

Nombre	Dosis de inicio	Dosis objetivo	Dosis máxima	Efectos secundarios frecuentes
Tratamiento sintomático				
Gabapentina	100 mg 3 veces al día o 300 mg antes de dormir	300 mg 3 veces al día	3600 mg/día	Ataxia, mareos, somnolencia, fatiga, fiebre, trastorno de nistagmus, estado de sedación e infección viral
Pregabalina	75 mg 2 veces al día	150 mg 2 veces al día	600 mg/día	Infección, ataxia, visión borrosa, estreñimiento, diplopía, mareos, somnolencia, fatiga, dolor de cabeza, edema periférico, temblor, aumento de peso, pérdida del campo visual, lesión accidental y xerostomía
Carbamazepina *	100 mg 2 veces al día	1200 mg día	1800 mg/día	Ataxia, mareos, somnolencia, náuseas y vómitos
Amitriptilina (!)	12,5-25 mg antes de dormir	50-100 mg antes de dormir	150 mg/día	Temblores, mareos, dolor de cabeza, boca seca, estreñimiento y náuseas
Duloxetina (!)	30 mg al día	60 mg/día en 1-2 tomas	120 mg/día	Náuseas, somnolencia, dolor de cabeza y mareos
Venlafaxina (de liberación prolongada) (!)	37,5 mg/día	150-225 mg/día en 2-3 tomas	375 mg/día	Anorgasmia, astenia, estreñimiento, mareos, somnolencia, insomnio, náuseas, nerviosismo, dolor de cabeza, anorexia, disminución del apetito, eyaculación retardada, diaforesis y xerostomía
Lidocaína	Parque tópico al 5 %, gel al 5 %, crema al 4 %, spray al 2-8 %	Aplicar según extensión del área dolorosa	Hasta 12 horas continuas en 24 horas	Irritación, enrojecimiento, picor, eritema en el lugar de aplicación, ardor en el lugar de aplicación, dolor en el lugar de aplicación, prurito en el lugar de aplicación, edema
Capsaicina	Crema (0,025 % - 0,075 %) Parque tópico 8 %	Crema: uso diario para la aplicación en parches: 60 minutos para neuralgia postherpética; 30 minutos para dolor en neuropatía diabética	No más de 4 parches por aplicación en intervalos de 3 meses	Ardor, picazón, sequedad, dolor, enrojecimiento, hinchazón o dolor en el sitio de aplicación
Tratamiento neuroprotector				
Ácido alfa lipoico**	600 mg VO día	600-1200 mg VO día	1800 mg VO día	Urticaria; dificultad para respirar; hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta
Vitamina B1	100 mg IM o IV/día	50-150 mg/día hasta mejoría de los síntomas	En casos particulares como Wernicke-Korsakoff se recomienda iniciar con 200 mg IV de tiamina 3 veces al día, o incluso 500 mg IV 3 veces al día	No se han reportado efectos adversos por vía oral; se han reportado casos aislados de flebitis e hipersensibilidad con alteraciones respiratorias, gastrointestinales y shock anafiláctico con la administración parenteral
Vitamina B6	50 mg VO	50-150 mg diarios hasta la mejoría de los síntomas	No exceder los 500 mg diarios por riesgo de NP	Síntomas gastrointestinales, cefalea, insomnio y síntomas sensoriales
Vitamina B12	1000 µg IM/día	2000 µg IM día por 7 días; seguidos de 7 dosis más en días alternados durante 2 o 3 semanas, y una dosis de mantenimiento mensual de 1000 µg IM	10 a 25 mg 1 o 2 veces por semana por 3 semanas	Diarrea leve, trombosis vascular periférica, urticaria, edema y shock anafiláctico, reportados con su administración parenteral

Notas: IM: Intramuscular; IV: Intravenoso; VO: Vía oral; mg: miligramos; µg: microgramos. *Fármaco recomendado específicamente para neuralgia del trigémino; **Recomendado para NP por DM2; (!) Los antidepresivos pueden aumentar el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (tendencia suicida) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años) con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

Fuente: elaboración propia, tabla modificada a partir de (1,68,80)

neuropatía inducida por megadosis de vitamina B6 (91). Se recomienda revisar las siguientes referencias para profundizar en el rol de las vitaminas B en el sistema nervioso y la fisiopatología relacionada con la aparición de las neuropatías periféricas (17,92).

Neuropatía inducida por deficiencia de tiamina (vitamina B1)

Los pacientes con déficit de B1 pueden tener como antecedentes una cirugía bariátrica, déficit nutricional, alcoholismo, uso de diuréticos de forma prolongada, enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal, nutrición parenteral o un tránsito abrupto a una dieta vegana estricta (56). También puede resultar de condiciones agudas como vómito o diarrea. Las manifestaciones clínicas abarcan el síndrome de Wernicke Korsakoff, caracterizado por ataxia, oftalmoparesia, encefalopatía, psicosis y amnesia. En el caso de la neuropatía por deficiencia de tiamina, también conocida como beriberi, se manifiesta con síntomas sensitivos y motores de inicio insidioso; el paciente puede referir fatiga, irritabilidad, calambres musculares, pérdida de sensibilidad distal que asciende con el tiempo, dolor quemante, parestesias y debilidad en los pies. Si la deficiencia persiste, puede aparecer debilidad facial y en la lengua, producto del compromiso del nervio laríngeo recurrente (89). En algunas ocasiones, la deficiencia de B1 se relaciona con neuropatía atáxica tropical, patología asociada con atrofia de los nervios ópticos y vestibulococleares (1,2,93,94). Los pacientes pueden tener polineuropatía y encefalopatía de Wernicke hasta en el 25% de los casos, siendo frecuentes manifestaciones como oftalmoplejía, ataxia, nistagmus y encefalopatía (95).

Neuropatía inducida por deficiencia y exceso de piridoxina (vitamina B6)

La deficiencia de vitamina B6 es atípica y suele presentarse en pacientes en tratamiento con isoniazida, como también puede deberse a desnutrición y alcoholismo crónicos, obesidad, embarazo, preeclampsia y eclampsia, así como estados malabsortivos producto de la cirugía bariátrica o enfermedades como el síndrome de intestino irritable o enfermedad celíaca (96,97). Esta neuropatía por deficiencia de vitamina B6 suele presentarse como neuropatía sensitiva distal.

La piridoxina tanto en niveles tóxicos como carenciales puede generar neuropatía periférica. Los síntomas pueden ser de tipo sensorial, autonómico o motor. En el caso de la neuropatía inducida por megadosis de B6, se reporta que dichas dosis pueden exceder en promedio en más de 500 mg diarios durante más de 6 meses. Otros reportes indican que con megadosis de más de 2000 mg al día, se pueden reportar alteraciones en menos de 2 meses (91, 98). De acuerdo con algunas agencias regulatorias, se ha considerado que los límites superiores de consumo de B6 están entre 25 y 100 mg al día (99), sin embargo, se han reportado algunos casos aislados de neuropatía inducida con bajas dosis en sujetos con cierta susceptibilidad genética o cuando no se ha realizado una adecuada monitorización y dosificación. El patrón clínico habitual de la neuropatía por exceso de vitamina B6 es de neuronopatía sensitiva (91).

Neuropatía inducida por deficiencia de cobalamina (vitamina B12)

En ausencia de vitamina B12 ocurre la desmielinización subaguda de las columnas posterior y laterales de la médula espinal (100). El daño de los nervios periféricos y los tractos medulares se manifiesta en un gran espectro clínico, el cual incluye compromiso agudo de extremidades superiores e inferiores, alteraciones en la propiocepción, vibración, aumento del tono muscular, reflejos patológicos como el signo de Hoffman en dedos de manos y extensión plantar en pies (95). En casos severos puede generar ataxia, psicosis y depresión severa (101). Por la alta prevalencia de la DM2, es importante considerar el déficit de cobalamina por metformina, pues hasta el 30% de los pacientes desarrolla deficiencia de B12 (101,102). Este medicamento inhibe la absorción de la vitamina B12 al interferir con canales de calcio y el factor intrínseco (103,104).

Los pacientes con deficiencia de cobalamina pueden reportar como antecedentes veganismo de larga data, cirugía bariátrica, gastritis atrófica, enfermedad de Crohn o celíaca, uso de inhibidores de la bomba de protones o metformina, entre otros (105–107). Se debe indagar por exposición reciente de monóxido de dinitrógeno (óxido nitroso) y procedimientos recientes con anestésicos generales inhalados. Una queja típica de los pacientes con deficiencia de B12 es la debilidad distal de miembros superiores o de miembros superiores e inferiores, de inicio agudo.

En resumen, las vitaminas B se encuentran en diferentes fuentes animales y vegetales, son esenciales para el metabolismo celular y el mantenimiento de la vaina de mielina, y su deficiencia puede resultar en diferentes cuadros neurológicos y neuropáticos. En pacientes con antecedentes de síndromes malabsorptivos, desnutrición o alcoholismo, es necesario evaluar de forma rutinaria los niveles de vitaminas B séricos, así como metabolitos secundarios que indican su deficiencia. En la [tabla 1](#) se presenta un resumen del papel de las vitaminas B neurotrópicas en el desarrollo de la neuropatía periférica.

Uso de vitaminas B en neuropatía carencial

En los casos de neuropatía periférica por déficit de vitamina B1 se recomienda una dosis inicial de 100 mg intramuscular (IM) o intravenosa (IV), seguida de 100 mg/día, hasta la mejora de los síntomas ([95](#)). En el caso de que el paciente tenga de forma concomitante síndrome de Wernicke-Korsakoff se recomienda iniciar con 200 mg IV de tiamina, 3 veces al día ([108](#)), o incluso 500 mg IV, 3 veces al día ([109,110](#)), y continuar con 50–150 mg vía oral (VO) diarios ([95](#)). En el caso de beriberi, iniciar 20 a 30 mg diarios hasta la mejoría de los síntomas ([111](#)). Cabe resaltar que la recuperación será progresiva, y podría tardar hasta 6 meses, y aun así en el paciente podrían persistir algunos síntomas.

Con respecto al esquema para la reposición de vitamina B6, se recomienda iniciar entre 50 y 150 mg VO diarios hasta la mejoría de los síntomas ([89,95](#)). Se recomienda el mismo esquema terapéutico en pacientes con riesgo o déficit por uso de isoniazida, cicloserina, penicilamina, L-DOPA o en diálisis ([112,113](#)). Sin embargo, en una serie de casos se ha reportado cierto grado de efectividad con dosis bajas de piridoxina a 6 mg ([96](#)). Es importante resaltar que el exceso de piridoxina también puede generar neuropatía periférica, por lo que su reposición debe ser cuidadosa, y se debe evitar a toda costa la sobreexposición. Si este llegará a ser el caso, debe interrumpirse inmediatamente y manejar el dolor neuropático con los tratamientos expuestos previamente ([93](#)).

En el caso del déficit de vitamina B12, se puede aplicar el esquema de cianocobalamina IM o subcutánea 1000 a 2000 µg/día por 7 días, seguidos de 7 dosis más días alternados durante 2 o 3 semanas, y una dosis de mantenimiento mensual de 1000 µg.

Otra aproximación común es 1000 µg IM por 5 a 7 días y continuar 1000 µg IM mensual hasta la franca mejoría de los síntomas, típicamente alcanzada con 6 meses de tratamiento ([1,95](#)). La administración oral de hasta 5 mg por 3 meses ha demostrado ser igualmente eficaz a la administración parenteral ([114,115](#)). En pacientes con síntomas graves, o que pertenezcan a grupos particulares como personas mayores, hospitalizados o diabéticos, pueden usarse dosis más altas, hasta de 10 a 25 mg 1 o 2 veces por semana por 3 semanas, y según su evolución dar dosis de refuerzo ([95](#)).

Indicaciones potenciales de las vitaminas B en dolor neuropático

Más allá de los casos de neuropatía periférica por déficit nutricional, las vitaminas B neurotrópicas han demostrado ser eficaces en múltiples etiologías en las que se desarrolla neuropatía periférica, incluso cuando el déficit no ha sido demostrado, y estos hallazgos cuentan con plausibilidad biológica dada la acción de las vitaminas B neurotrópicas en el balance adecuado del metabolismo de las células nerviosas, de los neurotransmisores como factores antioxidantes, en la conservación de la vaina de mielina, y hasta en la regeneración de fibras nerviosas lesionadas ([20](#)).

En pacientes con neuropatía diabética se ha documentado que la administración de vitaminas B, ya sea en combinación o de forma aislada, es efectiva para mejorar los síntomas asociados a la neuropatía (dolor y parestesias) ([116](#)) y algunos síntomas autonómicos ([92,117](#)). Así mismo, en neuralgia postherpética el uso de la vitamina B12 ha demostrado reducir el consumo de analgésicos y mejorar la calidad de vida de los pacientes ([118](#)). Adicionalmente, la metilcobalamina (una forma de vitamina B12) ha mostrado efectividad sintomática (reducción en escalas de dolor) en pacientes con neuralgia trigeminal y glosofaríngea ([119](#)). El uso combinado de tiamina, piridoxina y cianocobalamina tiene un efecto adyuvante analgésico en el dolor mixto, específicamente en el dolor lumbar y alteraciones musculoesqueléticas con componentes nociceptivos, neuropáticos y nociplásticos como la fibromialgia ([120,121](#)).

En un metaanálisis reciente, se confirmó que la deficiencia de vitamina B12, documentada con bajos niveles plasmáticos y niveles elevados de homocisteína y ácido metilmalónico se asocia con neuropatía

periférica, con independencia de su etiología (105). De acuerdo con los mismos autores, los estudios de intervención sugieren que el uso de B12 no mejoraría los síntomas, pero la suplementación con vitamina B1 sí se relacionaría con mejoría de los síntomas neuropáticos. Por lo tanto, es probable que algunos beneficios de las vitaminas B se atribuyan a mecanismos sinérgicos y complementarios de la combinación de vitaminas en pacientes con neuropatía de etiologías superpuestas, vías que exploraremos en la siguiente sección.

Uso combinado de vitaminas B neurotrópicas para el manejo de la neuropatía

El principio de sinergismo farmacológico versa que la acción de dos o más medicamentos combinados será mayor a la suma de los efectos de cada principio activo. De manera natural, el uso combinado de vitaminas B neurotrópicas ha demostrado ser eficaz en el tratamiento adyuvante de algunas condiciones neurológicas y no neurológicas, al tener múltiples blancos terapéuticos (92,116,122). Los efectos terapéuticos del uso de vitaminas B neurotrópicas en el sistema nervioso periférico se ven facilitados por las funciones intrínsecas de cada vitamina, cada una con un mecanismo de acción principal y complementario. Por ejemplo, la administración combinada de vitaminas B1, B6 y B12 ha mostrado resultados alentadores en modelos murinos de neuropatía diabética (reducción de alodinia y de hiperalgesia, así como mejora en las velocidades de conducción) (123), además, en una serie de casos de 11 pacientes se demostró un efecto benéfico de la combinación de L-metilfolato, metilcobalamina y fosfato de piridoxal en la regeneración nerviosa (medido mediante densidad de fibras nerviosas epidérmicas) de pacientes diabéticos con neuropatía de fibra pequeña, lo cual se asoció a mejoría de los síntomas en el 82% de los casos (124). Así mismo, se han reportado efectos neuroprotectores de esta combinación de vitaminas B junto con ácido alfa tióctico en modelos preclínicos experimentales de neuropatía diabética (125), y de la combinación de vitaminas B1 y B6 como terapia complementaria al uso de gabapentinoides en pacientes con neuropatía diabética dolorosa de moderada a severa intensidad (126).

En pacientes con neuropatía periférica de diferentes etiologías, el tratamiento con vitaminas neurotrópicas ha demostrado ser efectivo y bien tolerado (1).

En efecto, el estudio clínico observacional prospectivo NENOIN (Estudio de no intervención con una combinación a dosis fijas de vitamina B1, B6 y B12 por vía oral) (116) tuvo por objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de estas vitaminas en neuropatía periférica leve a moderada de diversas etiologías. Los participantes recibieron 100 mg de mononitrato de tiamina, 100 mg de clorhidrato de piridoxal y 5000 mcg de cianocobalamina por vía oral una vez al día durante 12 semanas. El estudio encontró que el tratamiento en combinación con vitaminas neurotrópicas en sujetos con síntomas de neuropatía periférica estuvo asociado con una mejora significativa en la puntuación total de síntomas (TSS) evidenciada desde los 14 días de tratamiento, que incrementó a medida que los pacientes progresaban en el estudio hasta las 12 semanas. El tratamiento con vitaminas B también estuvo asociado con una reducción progresiva y estadísticamente significativa en los componentes individuales de la TSS como el dolor lancinante, el dolor quemante, las parestesias y el entumecimiento. Así mismo, se observó una reducción en la intensidad del dolor neuropático evaluada mediante la escala análoga visual (EVA) al final de las 12 semanas; además, las puntuaciones de calidad de vida (QoL) mejoraron significativamente entre la primera y la última visita del estudio. La mayor reducción media en el TSS se observó en el subgrupo de pacientes diabéticos (66%), seguido del síndrome del túnel carpiano (64,7%) y la neuropatía con más de una etiología (64,3%). Los mismos autores confirmaron que dicho tratamiento también brinda beneficios clínicos en diferentes subgrupos etiológicos de neuropatías periféricas (127). Es importante resaltar que este fue un estudio prospectivo de cohorte sin grupo control, razón por la cual se considera un nivel de evidencia intermedio, cuyos resultados deberían ser confirmados mediante el desarrollo de ensayos clínicos controlados.

Adicional al uso de vitaminas B1, B6 y B12, en un análisis cualitativo reciente se ha mostrado el papel terapéutico de la adición de otras vitaminas como la niacina (vitamina B3) y la benfotiamina (derivado de la vitamina B1), así como algunos cofactores como el mioinositol en el manejo de la neuropatía dolorosa de origen diabético (90,128,129). Otras combinaciones de metilcobalamina con ácido alfa lipoico en neuropatía diabética son efectivas (130), y más recientemente la mezcla de superóxido dismutasa (antioxidante), ácido alfa lipoico, vitamina B12 y carnitina también ha mostrado efectividad en ese tipo de

pacientes cuando se administra por vía oral durante al menos 12 meses (131).

Algunos autores sugieren el uso profiláctico-preventivo de estas vitaminas en pacientes diabéticos, adultos mayores, pacientes con enfermedades gastrointestinales, vegetarianos y veganos (132–136). En pacientes con DM que consumen metformina, es particular que por su doble condición de diabéticos y usuarios de metformina, están en mayor riesgo de desarrollar neuropatía periférica, por lo que se recomienda monitoreo de niveles de vitamina B12 (102,104,137).

Algunos estudios han mostrado ciertas limitaciones con el uso de vitaminas B para el manejo de la neuropatía periférica. En un primer trabajo de revisión publicado en el 2008, se indica que la mejoría en pacientes con neuropatía alcohólica es muy leve con respecto al placebo y que no había muchos estudios de calidad en esa época (138). Así mismo, en una revisión que incluyó únicamente ensayos clínicos controlados, se muestra que la suplementación oral con B12 no mejora los síntomas de pacientes con neuropatía diabética, ni tampoco sus estudios de neuroconducción (139). Sin embargo, en otra revisión sistemática más reciente, de 2022, se han reportado efectos discordantes sobre el beneficio de las vitaminas B para mejorar los síntomas neuropáticos en pacientes diabéticos tratados con metformina. Los mismos autores concluyen que se puede recomendar el uso de vitamina B12 para prevenir o tratar su deficiencia y la neuropatía asociada, pero que se requieren estudios de mejor calidad metodológica para poder incorporar dicha recomendación a las guías de manejo (140). De hecho, hay algunos reportes que apoyan la utilidad de la metilcobalamina en el manejo sintomático de diferentes tipos de neuralgias (119). Teniendo en cuenta que no hay tanta evidencia sobre el beneficio que puede tener el uso aislado de vitaminas B en neuropatía, su utilidad clínica se daría sobre todo con su uso combinado; sin embargo, se requiere un mayor número de estudios clínicos controlados para determinar cuál es la mejor combinación, así como determinar si su uso simultáneo con otros suplementos nutricionales puede tener un beneficio clínico adicional y a largo plazo, y además, si dicho beneficio depende del tipo de neuropatía (fibra pequeña o grande, axonal o desmielinizante), su etiología (inflamatoria, diabética o alcohólica) o si son dependientes de la dosis y la vía de administración.

Consideraciones farmacéuticas

Es posible administrar las vitaminas B neurotrópicas para el tratamiento de la neuropatía periférica de forma combinada por vía oral, sin embargo, es importante tener presente que debe evitarse su administración conjunta por vía parenteral debido a incompatibilidad farmacéutica entre la vitamina B12 y los otros componentes de la formulación (141). Además, la vitamina B12 es altamente fotosensible, con el consecuente riesgo de degradación de la molécula (142).

Se ha reportado que en las preparaciones combinadas (B1 + B6 + B12), la cianocobalamina se vuelve inestable y se degrada entre un 28% y un 37%, con la formación concomitante de hidroxicobalamina (1,7% a 25,5%) y productos de oxidación que superan el 50%, lo cual compromete la efectividad de la preparación (141).

Por lo tanto, con el fin de preservar la integridad de la molécula de cianocobalamina se aconseja enfáticamente el uso de un sistema de doble cámara cuando se van a administrar estas vitaminas de forma combinada por vía IM, para evitar problemas de incompatibilidad farmacéutica.

Seguridad y toxicidad

Las ventajas de las vitaminas B neurotrópicas incluyen una buena tolerabilidad en comparación con otras clases de neuromoduladores (p. ej. antidepresivos tricíclicos o gabapentinoides), debido a su baja frecuencia de efectos secundarios y toxicidad (1). También tienen un bajo riesgo de interacciones medicamentosas, siendo especialmente útiles para los tratamientos farmacológicos de largo plazo.

De manera general, las vitaminas B neurotrópicas han demostrado tener un perfil de seguridad excelente, con margen e índice terapéutico amplio. Es natural que, al tratarse de un producto farmacéutico, en algunos casos se presenten efectos adversos como los descritos a continuación. La vitamina B1 es segura en la gran mayoría de los casos, prácticamente no se han reportado efectos adversos por vía oral, mientras que se han informado casos aislados de flebitis e hipersensibilidad con alteraciones respiratorias, gastrointestinales y shock anafiláctico con la administración parenteral, aunque estos casos raros ocurren en menos del 2% de los pacientes tratados (143–145).

Algunos efectos adversos reportados con el uso de dosis excesivas y de forma prolongada de vitamina B6 incluyen síntomas gastrointestinales, cefalea, insomnio y síntomas sensoriales (146). En caso de toxicidad por B6, se han reportado algunas manifestaciones como convulsiones, disnea, cuadros gastrointestinales, ataxia y debilidad (147). Como se mencionó anteriormente, en el caso de la vitamina B6, la duración del tratamiento debe ser inferior a 6 meses y la dosis diaria no debería superar los 500 mg. Así mismo, idealmente se deberían controlar los niveles séricos durante el tratamiento, evitando la neuropatía por dosis excesivas de vitamina B6, pero a la vez asegurándose de que el suministro sea suficiente para llenar las reservas, lo cual es importante en pacientes con síndromes malabsortivos o con déficits documentados (148).

En el caso de la vitamina B12, esta tiene un excelente margen de seguridad, con algunos efectos adversos infrecuentes como diarrea leve, trombosis vascular periférica, urticaria, edema y shock anafiláctico, reportados con su administración parenteral. En una serie de casos, se ha reportado que la vitamina B12 podría generar acné o incrementar uno previo, efecto que es reversible tras su discontinuación (37,149,150).

Para una revisión detallada del espectro de seguridad y toxicidad de las vitaminas B neurotrópicas sugerimos revisar el trabajo de Calderon-Ospina et al. (145).

Conclusiones

Las vitaminas B neurotrópicas son vitales en el funcionamiento del sistema nervioso periférico. Estas vitaminas tienen un efecto sinérgico cuando se utilizan en combinación (B1, B6 y B12) por vía oral o parenteral, lo que facilita diferentes vías metabólicas que garantizan la integridad funcional y estructural del sistema nervioso periférico.

Es fundamental un diagnóstico temprano de la neuropatía mediante la identificación de pacientes en riesgo. El tratamiento efectivo de la neuropatía consiste en tratar la etiología subyacente y controlar los síntomas. El uso de vitaminas B neurotrópicas es efectivo y seguro en la neuropatía carencial, y también parece ser eficaz en el manejo de neuropatías de diferentes etiologías que no están relacionadas con una deficiencia evidente de estas vitaminas.

Aunque existe evidencia preclínica y clínica que sugiere un efecto favorable para estas vitaminas solas o en combinación con otros neuromoduladores para el manejo de la neuropatía, se necesitan más estudios clínicos controlados en pacientes con diferentes tipos de neuropatía para corroborar su eficacia, seguridad y dosificación. Las vitaminas B neurotrópicas son medicamentos accesibles y de bajo costo que pueden ser utilizadas como adyuvantes en el manejo de la neuropatía. En general, la evidencia disponible es alentadora para el uso de estas vitaminas en la neuropatía periférica.

Agradecimientos. Agradecemos al Dr. Daniel Felipe Ariza Salamanca quien hizo las veces de medical writer para este artículo.

Conflicto de interés. Los autores no declaran conflictos de interés individuales, aparte de la financiación recibida.

Financiación. La financiación del proyecto fue realizada por P&G, pero el diseño de la estructura y el contenido del artículo estuvo bajo criterio y decisión exclusiva de los autores.

Implicaciones éticas. No aplica, teniendo en cuenta que este documento fue el fruto de la revisión bibliográfica y el acuerdo de expertos, y no se llevó a cabo ningún tipo de experimento en modelos *in vitro* o *in vivo*, como tampoco estudios clínicos con pacientes.

Contribución de los autores. Carlos Calderón: conceptualización, curaduría de datos, adquisición de fondos, investigación, metodología, administración del proyecto, supervisión del proyecto, escritura (borrador original), escritura (revisión y edición del manuscrito); Leonardo Palacios: conceptualización, curaduría de datos, investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión y edición del manuscrito); Mauricio Nava: conceptualización, curaduría de datos, investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión y edición del manuscrito); Andrea Huertas: conceptualización, curaduría de datos, investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión y edición del manuscrito).

Referencias

1. Calderón-Ospina CA, Franco-González HG, Leal-Martínez F, Orozco-Vázquez AH, Plascencia-Pérez S, Sánchez-Mijangos JH. Uso clínico de las vitaminas B neurotrópicas en enfermedades del sistema nervioso periférico en México y América Central. *Med Int Méx.* 2022;38(4):887–902. <https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.5133>
2. Hammi C, Yeung B. *Neuropathy*. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
3. Callaghan BC, Price RS, Chen KS, Feldman EL. The importance of rare subtypes in diagnosis and treatment of peripheral neuropathy. *JAMA Neurol.* 2015;72:1510. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2347>.
4. Hanewinkel R, van Oijen M, Ikram MA, van Doorn PA. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol* 2016;31:5–20. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0094-6>.
5. de Moraes Vieira EB, Garcia JBS, da Silva AAM, Muallem Araújo RLT, Jansen RCS. Prevalence, characteristics, and factors associated with chronic pain with and without neuropathic characteristics in São Luís, Brazil. *J Pain Symptom Manage.* 2012;44:239–51. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.08.014>
6. Savettieri G, Rocca WA, Salemi G, Meneghini F, Grigoletto F, Morgante L, et al. Prevalence of diabetic neuropathy with somatic symptoms. *Neurology.* 1993;43:1115. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.6.1115>
7. Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY. Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2010;81:887–92.
8. Castelli G, Desai KM, Cantone RE. Peripheral neuropathy: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician.* 2020;102:732–9.
9. Yovera-Aldana M, Velásquez-Rimachi V, Huerta-Rosario A, More-Yupanqui MD, Osoreo-Flores M, Espinoza R, et al. Prevalence and incidence of diabetic peripheral neuropathy in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16:e0251642. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251642>
10. Alcivar Alcivar DJ, Alvarado Cruz MS, Merchán Villafuerte KM, Journal of Scientific Research M. Prevalencia de neuropatía periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *MQRInvestigar.* 2022;6:23–41. <https://doi.org/10.56048/MQR20225.6.2.2022.23-41>
11. 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 Med Peru.* 2018;35:160–167. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1728-59172018000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=pt
12. Sun J, Wang Y, Zhang X, Zhu S, He H. Prevalence of peripheral neuropathy in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes.* 2020;14:435–44. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2019.12.005>
13. Souza LR de, Debiassi D, Ceretta LB, Simões PW, Tuon L. Meta-analysis and meta-regression of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy among patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Arch Med.* 2016;9. <https://doi.org/10.3823/1936>
14. Barrell K, Smith AG. Peripheral neuropathy. *Med Clin North Am.* 2019;103:383–97. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.006>
15. Rahman S, Baumgartner M. B vitamins: small molecules, big effects. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42:579–80. <https://doi.org/10.1002/jimd.12127>
16. Peterson CT, Rodionov DA, Osterman AL, Peterson SN. B Vitamins and their role in immune regulation and cancer. *Nutrients.* 2020;12:3380. <https://doi.org/10.3390/nu12113380>
17. 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.* 2020;26:5–13. <https://doi.org/10.1111/cns.13207>
18. Kennedy DO. B Vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy—a review. *Nutrients.* 2016;8:68. <https://doi.org/10.3390/nu8020068>
19. Uebanso T, Shimohata T, Mawatari K, Takahashi A. Functional roles of B-vitamins in the gut and gut microbiome. *Mol Nutr Food Res.* 2020;64:e2000426. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202000426>
20. Baltrusch S. The role of neurotropic B vitamins in nerve regeneration. *Biomed Res Int.* 2021;2021:9968228. <https://doi.org/10.1155/2021/9968228>
21. Pradilla AG, Vesga A. BE, León-Sarmiento FE. Estudio neuroepidemiológico nacional (Epineuro) colombiano. *Rev Panam Salud Pública.* 2003;14:104–11. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892003000700005>
22. Díaz-Cabezas R, Ruano-Restrepo MI, Chacón-Cardona JA, Vera-González A. Perfil neuroepidemiológico en la zona centro del departamento de Caldas (Colombia), años 2004–2005. *Rev Neurol.* 2006;64:6–52.

23. Takeuchi Y, Guevara JG. Prevalencia de las enfermedades neurológicas en el Valle del Cauca. Estudio neuroepidemiológico nacional (Epineuro). *Colomb Med*. 1999;30:74–81.
24. Díaz R, Marulanda Mejía F. Chronic nociceptive and neuropathic pain in adult population in Manizales (Colombia). *Acta Med Colomb*. 2011;36:10–17.
25. Magliano DJ, Boyko EJ. IDF diabetes atlas. 10.a edición. Bruselas: International Diabetes Federation; 2021.
26. Martínez JW, Sanchez–Naranjo JC, Londono–De Los Rios PA, Isaza–Mejía CA, Sosa–Urrea JD, Martínez–Munoz MA, et al. Prevalence of peripheral neuropathy associated with chemotherapy in four oncology centers of Colombia. *Rev Neurol*. 2019;69:94–8. <https://doi.org/10.33588/rn.6903.2019035>
27. Gómez Á, Díaz A, Carrión–Penagos J, Reyes J, Reyes S. Clinical and electrophysiological characteristics of Guillain–Barré syndrome in Colombia. *J Peripher Nerv Syst*. 2019;24:268–71. <https://doi.org/10.1111/jns.12340>
28. Bardach AE, Palermo C, Alconada T, Sandoval M, Balan DJ, Nieto Guevara J, et al. Herpes zoster epidemiology in Latin America: A systematic review and meta–analysis. *PLoS One*. 2021;16:e0255877. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255877>
29. Finsterer J. Management of peripheral facial nerve palsy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265:743–52. <https://doi.org/10.1007/s00405-008-0646-4>
30. Nicholas PK, Kemppainen JK, Canaval GE, Corless IB, Sefcik EF, Nokes KM, et al. Symptom management and self–care for peripheral neuropathy in HIV/AIDS. *AIDS Care*. 2007;19:179–89. <https://doi.org/10.1080/09540120600971083>
31. Serrano–Coll H, Mielles O, Escorcia C, Díaz A, Beltrán C, Cardona–Castro N. A case series of pure neural leprosy in patients diagnosed in a specialized center for the control of Hansen’s disease in Colombia. *Biomédica*. 2018;38:153–61. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3690>
32. Rodríguez G, Pinto R, Gomez Y, Rengifo ML, Estrada OL, Sarmiento M, et al. Pure neuritic leprosy in patients from a high endemic region of Colombia. *Lepr Rev*. 2013;84:41–50.
33. Moutran–Barroso H, Kreinter–Rosembaum H, Zafra–Sierra MP, Ramírez–Arquez E, Martínez–Rubio C. Multiple cranial neuropathy: Clinical findings in a case series of 142 patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;65:103997. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103997>
34. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15019. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>
35. International Diabetes Federation. IDF Diabetes atlas, 10.a edición, 2011. Colombia diabetes report 2000–2045. <https://diabetesatlas.org/data/en/country/43/co.html>
36. Martínez Marín JD, Henao Riveros SC, Rey Tovar MH. Niveles de vitamina B12 en pacientes colombianos con gastritis crónica atrofica. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2010;25:261–4.
37. De Espronceda Ezquerro I, Oscoz Jaime S, Yanguas Bayona JI. Vitamin B12–induced acne. *Med Clin (Barc)*. 2018;151:e15. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.01.002>
38. De la Espriella Guerrero RA, Rodríguez V, Rincón CJ, Cabrera Morales D, Pérez Rodríguez SJ, Gómez–Restrepo C. Consumo de alcohol en la población colombiana. Encuesta Nacional de Salud Mental. 2015. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2016;45:76–88. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2016.05.002>
39. Julian T, Glasgow N, Syeed R, Zis P. Alcohol–related peripheral neuropathy: a systematic review and meta–analysis. *J Neurol*. 2019;266:2907–19. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9123-1>
40. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:348–62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04111.x>
41. Nold CS, Nozaki K. Peripheral neuropathy: Clinical pearls for making the diagnosis. *JAAPA*. 2020;33:9–15. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000615460.45150.e0>
42. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, Gurieva I, Al Kaabi J, Mankovsky B, et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;186:109063. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109063>
43. Spallone V, Morganti R, D’Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 2012;29:578–85. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03500.x>
44. Herman WH, Pop–Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary PA, Albers JW, et al. Use of the Michigan neuropathy screening instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in type 1 diabetes: results from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications. *Diabetic Medicine*. 2012;29:937–44. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03644.x>
45. Blanco E, Gálvez R, Zamorano E, López V, Pérez M. Prevalencia del dolor neuropático (DN), según DN4, en atención primaria. *Semergen*. 2012;38:203–10. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2011.10.012>

46. Carmichael J, Fadavi H, Ishibashi F, Shore AC, Tavakoli M. Advances in screening, early diagnosis and accurate staging of diabetic neuropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:671257. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.671257>
47. Stewart JD, Low PA, Fealey RD. Distal small fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. *Muscle Nerve*. 1992;15:661–5. <https://doi.org/10.1002/mus.880150605>
48. Magda P, Latov N, Renard M V, Sander HW. Quantitative sensory testing: high sensitivity in small fiber neuropathy with normal NCS/EMG. *J Peripher Nerv Syst*. 2002;7:225–8. <https://doi.org/10.1046/j.1529-8027.2002.02029.x>
49. Krumova EK, Geber C, Westermann A, Maier C. Neuropathic pain: is quantitative sensory testing helpful? *Curr Diab Rep*. 2012;12:393–402. <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0282-7>
50. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2021;397:1214–28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00517-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00517-1)
51. Morena J, Gupta A, Hoyle JC. Charcot-Marie-Tooth: From molecules to therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20:3419. <https://doi.org/10.3390/ijms20143419>
52. Keddie S, Lunn MP. POEMS syndrome. *Curr Opin Neurol*. 2018;31:551–8. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000610>
53. Beadon K, Guimarães-Costa R, Léger JM. Multifocal motor neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2018;31:559–64. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000605>
54. Niimi N, Takaku S, Yako H, Sango K. Drug-induced demyelinating neuropathies. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1190:357–69. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9636-7_23
55. Romagnolo A, Merola A, Artusi CA, Rizzone MG, Zibetti M, Lopiano L. Levodopa-induced neuropathy: a systematic review. *Mov Disord Clin Pract*. 2019;6:96–103. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12688>
56. DynaMed. Peripheral Neuropathy. EBSCO Information Services. 2023 Dic 1. <https://www.dynamed.com/condition/peripheral-neuropathy#GUID-7EF994DF-B7FF-4CEA-9861-D05226EC5FD3>
57. Gwathmey KG, Pearson KT. Diagnosis and management of sensory polyneuropathy. *BMJ*. 2019;365:l1108. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1108>
58. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Clin Ther*. 2018;40:828–49. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.04.001>
59. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014;383:1155–67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60680-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60680-7)
60. Cortese A, Tozza S, Yau WY, Rossi S, Beecroft SJ, Jaunmuktane Z, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to RFC1 repeat expansion. *Brain*. 2020;143:480–90. <https://doi.org/10.1093/brain/awz418>
61. Mathis S, Duval F, Soulages A, Solé G, Le Masson G. The ataxic neuropathies. *J Neurol*. 2021;268:3675–89. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09994-y>
62. Levine TD. Small fiber neuropathy: disease classification beyond pain and burning. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2018;10:1179573518771703. <https://doi.org/10.1177/1179573518771703>
63. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol*. 2017;16:934–44. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30329-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30329-0)
64. Tavee J, Zhou L. Small fiber neuropathy: A burning problem. *Cleve Clin J Med*. 2009;76:297–305. <https://doi.org/10.3949/ccjm.76a.08070>
65. Gwathmey KG. Sensory neuronopathies. *Muscle Nerve*. 2016;53:8–19. <https://doi.org/10.1002/mus.24943>
66. Cheshire WP. Autonomic history, examination, and laboratory evaluation. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26:25–43. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000815>
67. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26:58–71. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000825>
68. Vernino S. Autoimmune autonomic disorders. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26:44–57. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000812>
69. Rutkove S. Overview of polyneuropathy. UpToDate 2022. 2023 Dic 1. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-polyneuropathy>
70. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, et al. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *Muscle Nerve*. 2009;39:106–15. <https://doi.org/10.1002/mus.21227>
71. Siao P, Kaku M. A Clinician's approach to peripheral neuropathy. *Semin Neurol*. 2019;39:519–30. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1694747>

72. Doughty CT, Seyedadjadi R. Approach to peripheral neuropathy for the primary care clinician. *Am J Med*. 2018;131:1010–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.12.042>
73. Rögnvaldsson S, Steingrímsson V, Turesson I, Björkholm M, Landgren O, Yngvi Kristinsson S. Peripheral neuropathy and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study including 15,351 cases and 58,619 matched controls. *Haematologica*. 2020;105:2679–81. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.239632>
74. Chopra GS, Gupta PK, Mishra DK. Evaluation of suspected monoclonal gammopathies: experience in a tertiary care hospital. *Med J Armed Forces India*. 2006;62:134–7. [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(06\)80055-9](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(06)80055-9)
75. Ruth A, Schulmeyer FJ, Roesch M, Woertgen C, Brawanski A. Diagnostic and therapeutic value due to suspected diagnosis, long-term complications, and indication for sural nerve biopsy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005;107:214–7. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.08.004>
76. Freynhagen R, Edwards RE, Calderón Ospina CA. Selección del tratamiento del dolor y la neuropatía periférica en todo el espectro: de los hechos a la realidad. *Medscape*. 2022 Feb 15. https://www.medscape.org/viewarticle/968183?src=soc_lk_share
77. Hoffman EM, Watson JC, St Sauver J, Staff NP, Klein CJ. Association of long-term opioid therapy with functional status, adverse outcomes, and mortality among patients with polyneuropathy. *JAMA Neurol*. 2017;74:773–9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.0486>
78. Arcila JJG. Guía práctica clínica: tratamiento con opioides dolor crónico no oncológico en población adulta y pediátrica en Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Fondo Nacional de estupefacientes; 2022. <https://consultorsalud.com/wp-content/uploads/2022/08/GPC-DCNO-Version-profesionales-de-la-salud-2022-08-23.pdf>
79. Liampas A, Rekatsina M, Vadalouca A, Paladini A, Varrassi G, Zis P. Pharmacological management of painful peripheral neuropathies: a systematic review. *Pain Ther*. 2021;10:55–68. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00210-3>
80. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Kalso EA. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014:CD005451. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005451.pub3>
81. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14:162–73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0)
82. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.2>
83. Araya EI, Claudino RF, Piovesan EJ, Chichorro JG. Trigeminal neuralgia: basic and clinical aspects. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18:109–19. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666191010094350>
84. Szok D, Tajti J, Nyári A, Vécsei L. Therapeutic approaches for peripheral and central neuropathic pain. *Behav Neurol*. 2019;2019:8685954. <https://doi.org/10.1155/2019/8685954>
85. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010;150:573–81. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.06.019>
86. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019;33:2058738419838383. <https://doi.org/10.1177/2058738419838383>
87. Toftthagen C, Visovsky C, Berry DL. Strength and balance training for adults with peripheral neuropathy and high risk of fall: current evidence and implications for future research. *Oncol Nurs Forum*. 2012;39:E416–24. <https://doi.org/10.1188/12.ONF.E416-E424>
88. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005;118:289–305. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.08.013>
89. Kumar N. Nutritional neuropathies. *Neurol Clin*. 2007;25:209–55. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2006.11.001>
90. Kirkland JB, Meyer-Ficca ML. Niacin. *Adv Food Nutr Res*. 2018;83:83–149. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2017.11.003>
91. Hadtstein F, Vrolijk M. Vitamin B-6-induced neuropathy: exploring the mechanisms of pyridoxine toxicity. *Adv Nutr*. 2021;12:1911–29. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab033>
92. Paez-Hurtado AM, Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. Mechanisms of action of vitamin B1 (thiamine), B6 (pyridoxine), and B12 (cobalamin) in pain: a narrative review. *Nutr Neurosci*. 2023;26:235–53. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2022.2034242>
93. Gwathmey KG, Grogan J. Nutritional neuropathies. *Muscle Nerve*. 2020;62:13–29. <https://doi.org/10.1002/mus.26783>
94. Adamolekun B. Thiamine deficiency and the etiology of tropical ataxic neuropathy. *Int Health*. 2010;2:17–21. <https://doi.org/10.1016/j.inhe.2009.12.004>
95. Hammond N, Wang Y, Dimachkie MM, Barohn RJ. Nutritional neuropathies. *Neurol Clin*. 2013;31:477–89. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2013.02.002>

96. Ghavanini AA, Kimpinski K. Revisiting the evidence for neuropathy caused by pyridoxine deficiency and excess. *J Clin Neuromuscul Dis* 2014;16:25–31. <https://doi.org/10.1097/CND.0000000000000049>
97. Brown MJ, Ameer MA, Beier K. Vitamin B6 deficiency. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
98. Vrolijk MF, Opperhuizen A, Jansen EHJM, Hageman GJ, Bast A, Haenen GRMM. The vitamin B6 paradox: Supplementation with high concentrations of pyridoxine leads to decreased vitamin B6 function. *Toxicol In Vitro*. 2017;44:206–12. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.07.009>
99. EFSA. Summary of tolerable upper intake levels–version 4 (overview on tolerable upper intake levels as derived by the Scientific Committee on Food (SCF) and the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA; 2018.
100. Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:915–26. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4087-0.00060-7>
101. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ*. 2014;349:g5226. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5226>
102. Bell DSH. Metformin–induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. *South Med J*. 2010;103:265–7. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3181ce0e4d>
103. Bell DSH. Metformin–induced vitamin B12 deficiency can cause or worsen distal symmetrical, autonomic and cardiac neuropathy in the patient with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24:1423–8. <https://doi.org/10.1111/dom.14734>
104. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care*. 2000;23:1227–31. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.9.1227>
105. Stein J, Geisel J, Obeid R. Association between neuropathy and B-vitamins: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021;28:2054–64. <https://doi.org/10.1111/ene.14786>
106. Pavlov CS, Damulin I V, Shulpekova YO, Andreev EA. Neurological disorders in vitamin B12 deficiency. *Ter Arkh*. 2019;91:122–9. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.04.000116>
107. Ahmed MA. Metformin and vitamin B12 deficiency: Where do we stand? *J Pharm Pharm Sci*. 2016;19:382–98. <https://doi.org/10.18433/J3PK7P>
108. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA, et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol*. 2010;17:1408–18. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03153.x>
109. Wiley KD, Gupta M. Vitamin B1 thiamine deficiency. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
110. Thomson AD, Cook CCH, Touquet R, Henry JA, Royal College of Physicians London. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department. *Alcohol Alcohol*. 2002;37:513–21. <https://doi.org/10.1093/alcalc/37.6.513>
111. Stroth C, Meyer F, Manger T. Beriberi, a severe complication after metabolic surgery – review of the literature. *Obes Facts*. 2014;7:246–52. <https://doi.org/10.1159/000366012>
112. Corken M, Porter J. Is vitamin B6 deficiency an under-recognised risk in patients receiving haemodialysis? A systematic review: 2000–2010. *Nephrology (Carlton)*. 2011;16(7):619–25. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2011.01479.x>
113. Staff NP, Windebank AJ. Peripheral neuropathy due to vitamin deficiency, toxins, and medications. *Continuum (Minneap Minn)*. 2014;20:1293–306. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000455880.06675.5a>
114. Andr s E, Dali-Youcef N, Vogel T, Serraj K, Zimmer J. Oral cobalamin (vitamin B(12)) treatment. An update. *Int J Lab Hematol*. 2009;31:1–8. <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2008.01115.x>
115. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD004655. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004655.pub2>
116. Hakim M, Kurniani N, Pinzon RT, 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*. 2018;9:32–40. <https://doi.org/10.3126/ajms.v9i1.18510>
117. Sun Y, Lai MS, Lu CJ. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. *Acta Neurol Taiwan*. 2005;14:48–54.
118. Wang JY, Wu YH, Liu SJ, Lin YS, Lu PH. Vitamin B12 for herpetic neuralgia: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Complement Ther Med*. 2018;41:277–82. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.10.014>
119. Zhang M, Han W, Hu S, Xu H. Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer. *Neural Plast*. 2013;2013:424651. <https://doi.org/10.1155/2013/424651>

120. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Arbeláez Ariza CE. Effect of combined diclofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and meta-analysis. *Pain Medicine*. 2020;21:766–81. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz216>
121. Nava-Mesa MO, Aispuru Lanche GR. Papel de las vitaminas B, tiamina, piridoxina y cianocobalamina en el dolor de espalda y otras condiciones musculoesqueléticas: revisión narrativa. *Semergen*. 2021;47:551–62. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2021.01.010>
122. Janka HU, Rietzel S, Mehnert H. Der Einfluß von Neurobion auf die Temperatursensibilität bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie. En: Rietbrock N, editor. *Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter B-Vitamine*, Heidelberg: Steinkopff; 1991. p. 87–97. https://doi.org/10.1007/978-3-642-85410-1_9
123. Jolivald CG, Mizisin LM, Nelson A, Cunha JM, Ramos KM, Bonke D, et al. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats. *Eur J Pharmacol*. 2009;612:41–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.04.028>
124. Jacobs AM, Cheng D. Management of diabetic small-fiber neuropathy with combination L-methylfolate, methylcobalamin, and pyridoxal 5'-phosphate. *Rev Neurol Dis*. 2011;8:39–47.
125. Rotaru A, Târtea GC, Iancău M. The neuroprotective role of alpha thioctic acid and vitamin B complex in diabetic neuropathy – an experimental study. *Curr Health Sci J*. 2020;46:150–5. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.46.02.08>
126. Mimenza Alvarado A, Aguilar Navarro S. Clinical trial assessing the efficacy of gabapentin plus B complex (B1/B12) versus pregabalin for treating painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Res*. 2016;2016:4078695. <https://doi.org/10.1155/2016/4078695>
127. Hakim, M, Kurniani, Pinzon R, Tugaworo D, Basuki M, Haddani H, Pambudi P, Fithrie A, Wuysang AD. A Review on prevalence and causes of peripheral neuropathy and treatment of different etiologic subgroups with neurotropic B vitamins. *J Clin Exper Pharmacol*. 2019;9. <https://doi.org/10.35248/2161-1459.19.9.262>
128. Karaganis S, Song XJ. B vitamins as a treatment for diabetic pain and neuropathy. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46:1199–212. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13375>
129. Gasperi V, Sibillano M, Savini I, Catani MV. Niacin in the central nervous system: an update of biological aspects and clinical applications. *Int J Mol Sci*. 2019;20:974. <https://doi.org/10.3390/ijms20040974>
130. Han Y, Wang M, Shen J, Zhang Z, Zhao M, Huang J, et al. Differential efficacy of methylcobalamin and alpha-lipoic acid treatment on symptoms of diabetic peripheral neuropathy. *Minerva Endocrinol*. 2018;43:11–8. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.16.02505-0>
131. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Kontoninas Z, Margaritidis C, Giannoulaki P, et al. Efficacy and safety of the combination of superoxide dismutase, alpha lipoic acid, vitamin B12, and carnitine for 12 months in patients with diabetic neuropathy. *Nutrients*. 2020;12:3254. <https://doi.org/10.3390/nu12113254>
132. Roy RP, Ghosh K, Ghosh M, Acharyya A, Bhattacharya A, Pal M, et al. Study of vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated early type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20:631–7. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.190542>
133. Loew D, Wanitschke R, Schroedter A. Studies on vitamin B12 status in the elderly—prophylactic and therapeutic consequences. *Int J Vitam Nutr Res*. 1999;69:228–33. <https://doi.org/10.1024/0300-9831.69.3.228>
134. Rizzo G, Laganà AS, Rapisarda AMC, La Ferrera GMG, Buscema M, Rossetti P, et al. Vitamin B12 among vegetarians: status, assessment and supplementation. *Nutrients*. 2016;8:767. <https://doi.org/10.3390/nu8120767>
135. Karedath J, Batool S, Arshad A, Khalique S, Raja S, Lal B, et al. The impact of vitamin B12 supplementation on clinical outcomes in patients with diabetic neuropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cureus*. 2022. <https://doi.org/10.7759/cureus.31783>
136. Li S, Guo Y, Men J, Fu H, Xu T. The preventive efficacy of vitamin B supplements on the cognitive decline of elderly adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2021;21:367. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02253-3>
137. Ankar A, Kumar A. Vitamin B12 deficiency. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
138. 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*. 2008;CD004573. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004573.pub3>
139. Jayabalan B, Low LL. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J*. 2016;57:55–9. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016027>
140. Pratama S, Lauren BC, Wisnu W. The efficacy of vitamin B12 supplementation for treating vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16:102634. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102634>
141. Ahmad I, Hussain W. Stability of cyanocobalamin in parenteral preparations. *Pak J Pharm Sci*. 1993;6:53–9.
142. Monajjemzadeh F, Ebrahimi F, Zakeri-Milani P, Valizadeh H. Effects of formulation variables and storage conditions on light protected vitamin B12 mixed parenteral formulations. *Adv Pharm Bull*. 2014;4:329–38. <https://doi.org/10.5681/apb.2014.048>

143. McLaughlin K, Joyal K, Lee S, Corrado M, Marquis K, Anger K, et al. Safety of intravenous push thiamine administration at a tertiary academic medical center. *J Am Pharm Assoc.* (2003) 2020;60:598–601. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2019.12.005>
144. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, its Panel on Folate Other B Vitamins, Choline. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington (DC): National Academies Press (US); 1998.
145. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Paez-Hurtado AM. Update on safety profiles of vitamins B1, B6, and B12: A narrative review. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:1275–88. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S274122>
146. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Vitamin B6. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB6-Consumer/>
147. National Institutes of Health, National Library of Medicine, PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pyridoxine>
148. van Hunsel F, van de Koppel S, van Puijenbroek E, Kant A. Vitamin B6 in health supplements and neuropathy: case series assessment of spontaneously reported cases. *Drug Saf.* 2018;41:859–69. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0664-0>
149. Balta I, Ozuguz P. Vitamin B12-induced acneiform eruption. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014;33:94–5. <https://doi.org/10.3109/15569527.2013.808657>
150. National Institutes of Health, National Library of Medicine, PubChem. Cyanocobalamin (Vitamin B12). https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cyanocobalamin-_Vitamin-B12