

Dolor neuropático en un paciente con diabetes mellitus tipo 2: Las noches son una pesadilla cuando se presenta

Martín L. Montero Gumucio

Médico de familia. UGC del Mármol, Norte de Almería

RESUMEN

La neuropatía diabética periférica (NPD) es uno de los tipos más comunes de neuropatía periférica en el mundo y se calcula que aproximadamente representa más de la mitad de los diferentes tipos de neuropatía causada por la diabetes mellitus (DM). La forma más común es la polineuropatía simétrica sensitiva motora, aunque se han identificado otras formas de afección. Además, existen diferentes formas de presentación clínica, entre las cuales se encuentra el dolor neuropático. Revisaremos los aspectos clínicos más relevantes de esta complicación de la DM a través del siguiente caso clínico.

Palabras clave: dolor neuropático, neuropatía, diabetes mellitus.

Keywords: neuropathic pain, neuropathy, diabetes mellitus.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Lourdes tiene 75 años de edad, es ama de casa, jubilada, con una vida acorde a su edad, no fumadora, no consume bebidas alcohólicas y es totalmente independiente para todas sus actividades de la vida diaria. Padece de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), diagnosticada hace 20 años (última hemoglobina glicosilada [HbA1c] de 9,1 % hace ocho semanas), con hipertensión arterial sistémica, dislipemia, enfermedad renal crónica estadio G3A1, retinopatía diabética no proliferativa incipiente, obesidad (IMC de 32) y depresión. Entre su tratamiento destaca metformina/empagliflozina 850/12,5 mg dos veces al día, losartán 100 mg/día, atorvastatina 40 mg/día, duloxetina 60 mg/día y zolpidem 10 mg/día por la noche.

Acude a la consulta porque desde hace cuatro meses presenta disestesias en ambos miembros inferiores que las refiere como “hormigueos, quemazón y ardor” acompañadas por momentos de dolor lancinante como si fuera una descarga eléctrica, con un nivel que oscila entre 8-9 de la escala visual analógica del dolor (EVA). Estos son simétricos, bilaterales que llegan hasta ambos tobillos. Nos cuenta que estas molestias se han hecho cada vez más intensas, sobre todo por las noches hasta el punto que le cuesta conciliar el sueño y, a veces, se despierta por la madrugada por esta sensación. Procedemos a inspeccionar ambos pies. Donde se aprecia alteración de la sensibilidad vibratoria, térmica e hiperestesia en los puntos dolorosos en

ambos pies, estando los reflejos aquileos conservados, así como los pulsos pedios y tibiales posteriores y tampoco se aprecian signos de ulceraciones ni deformidades, aunque sí lesiones por rascado. Ante la sospecha de polineuropatía distal simétrica, ¿cómo debería manejarse este problema clínico?

MAGNITUD DEL PROBLEMA

De todas las complicaciones crónicas, la neuropatía diabética es una de las menos conocidas. No conocemos bien por qué se produce, por qué unos tienen dolor y otros pérdida de sensibilidad y, cuando se diagnostica, se suele hacer en fases avanzadas, teniendo, por lo general, consecuencias graves, tanto en la calidad de vida como en la funcionalidad locomotora y el estado de ánimo, así como en las relaciones familiares y sociales del paciente. Si además nos referimos, en concreto, a la neuropatía diabética dolorosa (NDD) se añade que el control es complejo e insatisfactorio y su abordaje supone un reto para los profesionales implicados.^{1,2}

La neuropatía periférica es la más común de las neuropatías en la DM. Afecta por término medio al 30 % de las personas, si bien puede oscilar entre un 10 %, si solo tenemos en cuenta si aparecen síntomas; un 30 %, si consideramos los datos de

la exploración física, como la pérdida de sensibilidad; y hasta un 50 %, si realizamos pruebas como la determinación de la velocidad de conducción de nervios a través de un electroneurograma. También se le conoce como polineuropatía distal y simétrica, porque afecta fundamentalmente a los pies aunque si es muy grave, y con el tiempo, puede afectar también a las manos.¹ Se dice, por ello, que tiene una distribución en guante y calcetín. Entre las personas con DM y neuropatía periférica, un 30-50 % tienen dolor o NDD, siendo igual de frecuente en la DM1 y en la DM2.¹

FISIOPATOLOGÍA

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

La hiperglucemia presenta un papel fundamental en la fisiopatología de esta complicación, ya que produce un aumento de productos finales de glucosilación avanzada que afectan al colágeno tisular, favorecen la aparición de lesiones microvasculares y se comportan como proinflamatorios incrementando la permeabilidad vascular. Además, la metabolización del exceso de glucosa la convierte parcialmente en sorbitol, que aumenta el estrés oxidativo, especialmente en nervios periféricos y en retina, donde produce un aumento de la osmolaridad celular y una peroxidación de los lípidos de la membrana celular de los nervios periféricos que conduce a isquemia e hipoxia de los mismos.²

FACTORES DE RIESGO

Los tres principales factores de riesgo para el desarrollo de esta entidad son:

1. El tiempo de evolución de la DM (siendo este un factor independiente de desarrollo de esta complicación).
2. El mal control metabólico de la DM.
3. La edad del paciente.

También figuran como factores de riesgo la presencia de enfermedad renal diabética, la retinopatía diabética, el sobrepeso y el tabaquismo. Y, en menor medida, la dislipemia, la enfermedad cardiovascular y un bajo nivel educativo-económico⁴.

DIAGNÓSTICO

La definición más ampliamente aceptada es la del *Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy*, que la describe como aquella polineuropatía periférica “simétrica, dependiente de fibras gruesas, sensitivomotora, atribuible a las alteraciones metabólicas y de los microvasos, como resultado de la hiperglucemia crónica y otros factores de riesgo asociados”⁴.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y, por lo general, no se necesita realizar ningún estudio neurofisiológico complementario.

Se debe realizar una historia clínica completa, en la que hay que interrogar al paciente sobre sus antecedentes personales, los hábitos tóxicos (especialmente tabaquismo y alcohol), los años de evolución de la DM, el grado de control glucémico alcanzado, la presencia de otras complicaciones micro y macrovasculares, y sobre las características y factores desencadenantes.¹

Con frecuencia, los pacientes se quejan de dolor de tipo urente, punzante o calambres de manera espontánea y continua. Otras veces pueden presentar alodinia (dolor intenso a pequeños roces o estímulos) o hiperalgesia (dolor ante estímulos que no deberían producir dolor). Estos síntomas son más frecuentes por la noche, produciendo insomnio e impidiendo un descanso reparador. Dichas molestias son simétricas en ambos miembros inferiores y se extienden por lo general hasta el tobillo o región pretibial de forma bilateral (por eso se la define como distribución en calcetín).¹

Dolor neuropático en un paciente con diabetes mellitus tipo 2: Las noches son una pesadilla cuando se presenta

Además de la exploración física general se debe realizar una exploración neurológica completa de las extremidades. En esta exploración neurológica se debe valorar:³

- Sensibilidad algéica: mediante un pinchazo en el primer dedo del pie con un objeto romo, que no produzca lesiones en la piel. El paciente debe diferenciar la sensación dolorosa del pinchazo y la de la presión.³
- Sensibilidad táctil: con un algodón, el paciente debe notar el roce sobre la piel.³
- Sensibilidad vibratoria: se realiza con el diapasón de 128 Hz. Se hace vibrar el diapasón y se coloca sobre una protuberancia ósea, normalmente en la cabeza del primer metatarsiano. El paciente debe notar tanto el inicio de la vibración como el cese de esta. Si el examinador es aún capaz de notar la vibración cuando el paciente ha dejado de hacerlo, la prueba será patológica.³
- Sensibilidad térmica: habitualmente se utiliza el mango del martillo de reflejos o del diapasón. El sujeto debe percibir la sensación de frío del metal. Esta prueba presenta una sensibilidad del 62 % y una especificidad muy elevada, cercana al 98 %, en el diagnóstico de esta patología.³
- Sensibilidad a la presión: para este examen es indispensable el monofilamento de 10 g o de Semmes-Weinstein. Se valoran cuatro puntos en cada pie, que tradicionalmente son la falange distal del primer dedo y la cabeza de los metatarsianos primero, tercero y quinto. Se aplica tres veces en cada punto y el sujeto debe acertar, al menos, dos de cada tres pruebas. Este es un test rápido y sencillo con una elevada sensibilidad (95 %) y especificidad (82 %) en el diagnóstico de la neuropatía periférica.³
- Reflejos osteotendinosos: la exploración de los reflejos aquíleos es altamente sensible, pero presenta una especificidad baja, probablemente debido a que se ha demostrado que, con la edad, aumenta la prevalencia de sujetos sanos con reflejos aquíleos abolidos.³

Debemos realizar un correcto diagnóstico diferencial con otras patologías que causen polineuropatías distales y simétricas, entre ellas: déficit de vitamina B12, tiamina, piridoxina, el asociado al alcoholismo, vasculitis, VIH, hipotiroidismo, síndrome paraneoplásico y neuropatía demielinizante crónica.

TRATAMIENTO

Según las últimas recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) publicadas el 2024, el manejo del dolor

neuropático debe estar centrado en el alivio sintomático. Y según la Academia Americana de Neurología (AAN), también en mejorar la calidad del sueño y el estado de ánimo de los pacientes con esta patología, los cuales están afectados frecuentemente cuando la padecen.²

En una reciente actualización, la AAN recomienda que los gabapentinoides (pregabalina, gabapentina), los inhibidores de la receptación de serotonina-norepinefrina (duloxetina, venlafaxina), los bloqueadores de los canales de sodio (lamotrigina, carbamazepina, ácido valproico) y los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina). Todos podrían ser utilizados para el tratamiento del DND como primera línea de tratamiento y no hay evidencia para recomendar uno sobre el resto. No obstante se debe tener en cuenta la presencia de efectos secundarios con cada uno de ellos. Por ejemplo, la amitriptilina, especialmente en ancianos, puede ocasionar mareos, taquicardia, hipotensión ortostática y retención urinaria.^{3,5}

En trabajos recientes sobre la tolerabilidad y eficacia de estos fármacos, la pregabalina resultó el fármaco más eficaz, la amitriptilina el menos seguro y la gabapentina el que mejor balance eficacia-seguridad presentaba.⁶

En el caso de no tener el resultado deseado (mejoría del dolor en base a la EVA, calidad de vida y mejoría del sueño) se puede subir la dosis del fármaco o, en presencia de efectos secundarios, cambiarlo por algún otro de un grupo terapéutico diferente. También está recomendada la terapia combinada de estos grupos de fármacos.³

En los casos en los que aún no se ha alcanzado el control óptimo del dolor, la siguiente opción sería utilizar un fármaco de segunda línea. Se recomienda comenzar con un opiode débil, es decir, tramadol, generalmente asociado paracetamol. Si fuera necesario se podrían sustituir estos por un opiode mayor (tapentadol). La ADA recomienda el uso de este grupo de fármacos con mucha precaución o incluso evitarlos, debido al potencial adictivo que presentan los opioides.²

El empleo de la parches de capsaicina al 8 % ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas americana (FDA) y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)⁷ para su uso en el tratamiento del dolor neuropático, pudiendo usarse en caso de intolerancia o contraindicaciones a los agentes orales descritos en párrafos anteriores. Se ha visto que aplicado durante 30 minutos cada tres meses en la zona donde se siente el dolor, reduce la intensidad del mismo con igualdad de potencia que los medicamentos orales y sin los efectos adversos de estos. La limitación es su precio, la reducción

progresiva de sus efectos a partir del mes de su aplicación y que no siempre la zona donde los pacientes sienten el dolor es pequeña y, por lo tanto, no está limitada a la superficie del parche. Además, debe ser aplicado por personas adiestradas ya que tiene un protocolo de protección y manipulación para su uso.^{1,7}

Los parches de lidocaína transdérmica son efectivos en el tratamiento de la alodinia. Se debe cubrir la zona a tratar y aplicar el tratamiento. Cada parche debe llevarse durante un tiempo no superior a 12 horas. El intervalo posterior sin parche debe ser de al menos 12 horas (12 horas de uso y 12 horas de descanso). Aunque las guías revisadas en este documento recomiendan su uso en esta patología, estos parches tienen indicación actualmente por la AEMPS solo para la neuralgia posherpética.⁸

En 2020 fueron publicadas las recomendaciones para el manejo farmacológico del dolor neuropático de la Sociedad Francesa para el Estudio y Tratamiento del Dolor y la Sociedad Francesa de Neurología, en las que está incluido el de causa diabética. Los autores realizaron una revisión sistemática estandarizada por pares de ensayos clínicos aleatorizados publicados con fármacos orales o tratamientos farmacológicos tópicos en revistas indexadas en PubMed, Medline y Embase

desde junio de 2013 hasta el 18 de enero de 2018, utilizando también el sistema GRADE para evaluar la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendaciones, así como criterios de inclusión similares^{9,10}.

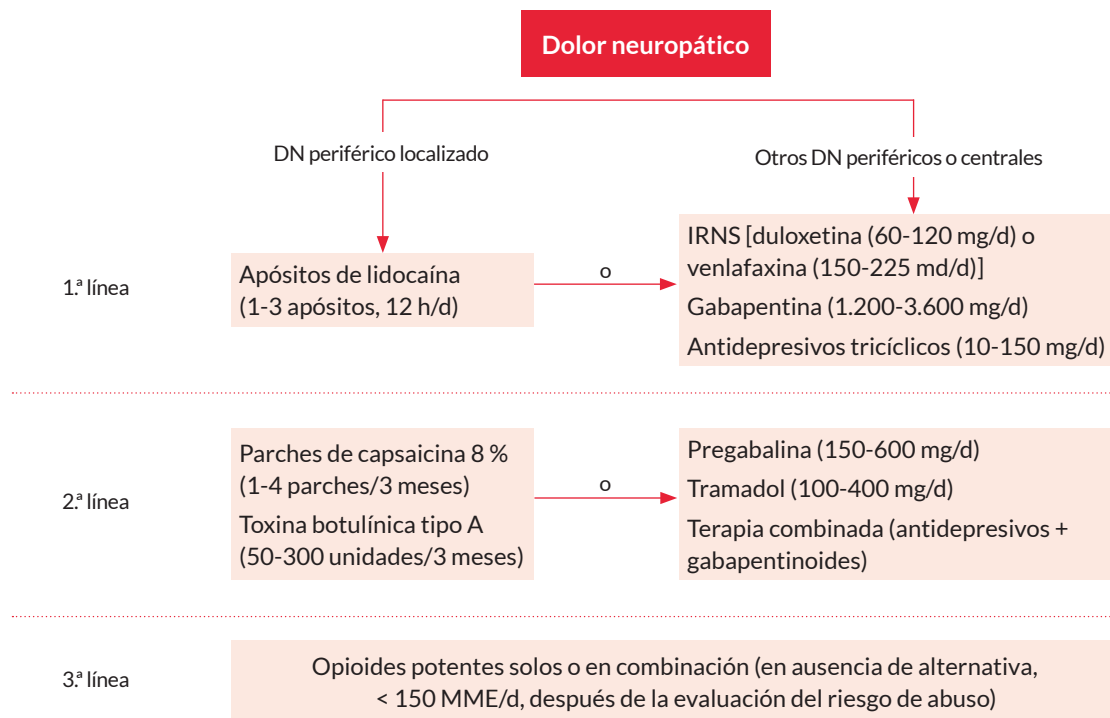
Estas recomendaciones se resumen en el algoritmo terapéutico en función de los tratamientos disponibles (Figura 1).^{9,10}

A continuación, y en base a estas mismas recomendaciones junto con las de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (NeuPSIG), en la Tabla 1 se describen las características de los distintos grupos de fármacos para su uso en el dolor neuropático.^{9,10}

PREVENCIÓN Y CRIBADO

En la DM2 los datos no son claros respecto a una relación entre la intensificación del control glucémico y menores tasas de neuropatía. Se hipotetiza que en la DM2, aspectos como la mejoría de la resistencia a la insulina, que no siempre podemos controlar adecuadamente y que subyace en esta enfermedad, son condicionantes de gran peso en la aparición

Figura 1. Algoritmo de manejo farmacológico del dolor neuropático de la Sociedad Francesa para el Estudio y Tratamiento del Dolor y la Sociedad Francesa de Neurología.



Fuente: Moisset *et al.*¹⁰

Dolor neuropático en un paciente con diabetes mellitus tipo 2: Las noches son una pesadilla cuando se presenta

Tabla 1. Dosis diaria total y régimen de dosis de los fármacos recomendados en el tratamiento del dolor neuropático.

Fármacos	Fármacos/dosis diarias o modalidades de uso	Tipo de DN (nivel de calidad de evidencia GRADE)	Recomendaciones NeuPSIG
ATCs	Amitriptilina 25-150 mg	Periférico/central (recomendación fuerte)	Primera línea en DN (precaución en ancianos ≥ 75 años)
IRSNs	Duloxetina 60-120 mg	Periférico/central (recomendación fuerte)	Primera línea en DN
	Venlafaxina LP 150-225 mg	DN periférico (recomendación fuerte)	Primera línea en DN (sin indicación para su uso)
Gabapentinoides	Gabapentina/enacarbil o LP 1200-3600 mg	DN periférico (recomendación fuerte)	Primera línea en DN
	Pregabalina 300-600 mg	Periférico/central (recomendación fuerte)	Primera línea en DN
Lidocaína	Apósitos de lidocaína 5%: 1-3 por día ajustados a la zona dolorosa	DN periférico (+++NPH) (recomendación débil)	Segunda línea en DN periférico localizado (primera línea en ancianos o pacientes frágiles)
Capsaicina	Parches de capsaicina 8%: 1-4 durante 30 a 60 minutos cada 3 meses	DN periférico (recomendación débil)	Segunda línea en DN periférico localizado
Opioides	Tramadol 100 a 400 mg	DN periférico (recomendación débil)	Segunda línea en DN
	Oxicodona, morfina (LP): titulación individual	DN periférico (recomendación débil)	Tercera línea en DN
Toxina botulínica A	BTX-A 50-300 UI en la zona dolorosa	DN periférico (recomendación débil)	Tercera línea en DN periférico localizado (sin indicación para su uso)

NeuPSIG: Grupo de Interés Especial sobre Dolor Neuropático de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor; DN: dolor neuropático; NPH: neuralgia posherpética; IRSNs: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; LP: liberación prolongada; ATCs: antidepresivos tricíclicos.

Fuente: Alcántara Montero *et al.*¹⁰

y progresión de la neuropatía. Un aspecto a considerar en pacientes con mal control glucémico previo, es que la intensificación del control se debería realizar de manera escalonada, dado que una normalización rápida del ambiente glucémico, resultando en muchas hipoglucemias, se ha asociado a un aumento y progresión de la neuropatía. También se deben reducir la variabilidad glucémica, al ser uno de los factores dentro del control glucémico, que más influye en la progresión de neuropatía diabética.¹

A pesar de que el control glucémico estricto es la única medida bien establecida para el control de esta patología. Estudios recientes señalan que, tras ajustar los datos al nivel de control glucémico y al tiempo de evolución de la enfermedad,

los niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL), de triglicéridos y del índice de masa corporal, la hipertensión y el tabaquismo eran factores que se asociaban a una mayor incidencia de neuropatía.¹¹

Una vez que el paciente ha desarrollado neuropatía dolorosa es fundamental evitar la aparición de lesiones y, por lo tanto, de las amputaciones asociadas. Hasta el 50% de las amputaciones de estos pacientes se pueden evitar mediante un diagnóstico precoz y un adecuado tratamiento¹². Se debe instruir al paciente en el autocuidado de los pies e insistir en la inspección diaria de los mismos, para sustituir la pérdida del reflejo doloroso por la inspección diaria de los pies y del calzado, buscando lesiones que puedan haber pasado desapercibidas.³

CONCLUSIONES

De los tres principales factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación, solo el control metabólico es un factor modificable ante la intervención del equipo de Atención Primaria, siendo los otros dos, no modificables (edad del paciente y años de evolución de la DM2).

Las actuales recomendaciones sobre el abordaje del dolor neuropático diabético, no han variado sustancialmente en los últimos 15 años, quedando su abordaje farmacológico a un tratamiento escalonado para intentar controlarlo.

En el caso de Lourdes, una vez descartado el déficit de vitamina B12 y otras causas de dolor neuropático probables (alteración tiroidea, paraneoplásica, vasculitis, etc.), iniciamos el tratamiento sintomático con el objetivo de controlar su dolor (bajar lo más que se pueda el EVA), mejorar su calidad de sueño, su estado de ánimo y su calidad de vida en general.

Para ello, se aumentó la dosis de duloxetina hasta 120 mg al día. Evaluando la intervención a las tres semanas, no se obtuvo una mejoría sustancial en cuanto al dolor. Se decidió añadir pregabalina empezando con 50 mg vía oral al día hasta llegar a una dosis de 300 mg al día y no poder subir más por presencia de efectos secundarios. Tras ello, se añadió tramadol al tratamiento, pero tuvo que retirarse a los pocos días por la presencia de mareos, hipotensión y vómitos. Tampoco lamotrigina y carbamazepina fueron toleradas por la paciente.

La evaluación de las intervenciones realizadas, se hizo cada dos semanas, con poca mejoría en los objetivos, pues Lourdes seguía con dolor (EVA de 7) por lo que se intenta el uso de fármacos por vía tópica, antes de su derivación a la Unidad del Dolor, teniendo como alternativas, basadas en las recomendaciones actuales:

1. Los parches de lidocaína al 5% en apósitos adhesivos de 14 cm x 10 que contiene 700 mg (equivalente a 5% del principio activo). Sabiendo que en ficha técnica tiene indicación solo para la neuropatía dolorosa posherpética.
2. Los parches de capsaicina al 8% de 14 x 20 cm. Con indicación para el tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos, solo o en combinación con otros medicamentos, para el tratamiento del dolor. Debiendo ser aplicado por personal entrenado en su técnica de aplicación usando las medidas de seguridad.

Se decide el uso de este último, previamente comentado con enfermería de cupo. Nos ponemos en contacto con la unidad del dolor de referencia, quienes nos entrenan en cuanto a las medidas de seguridad para el uso de estos parches.

Siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica del producto y las indicaciones de la unidad del dolor, Lourdes fue citada para la administración de la primera dosis. El tratamiento se aplicó en las zonas más dolorosas sobre piel intacta, no irritada y seca, dejándolo actuar durante 30 minutos antes de retirarlo. La necesidad de repetir la aplicación puede reevaluarse a los 90 días en caso de recurrencia del dolor, con la posibilidad de realizar hasta tres aplicaciones adicionales como máximo.⁷

Se deben utilizar guantes de nitrilo (no se deben emplear guantes de látex, ya que no proporcionan la protección adecuada) en todo momento para su manipulación así como el uso mascarilla y gafas de protección, en particular durante la aplicación y retirada del parche. Pasados los 30 minutos, se procede a la retirada cuidadosa del parche, enrollándolo hacia adentro, para evitar la suspensión de moléculas de capsaicina en el aire. Luego, se aplicará una cantidad generosa de gel limpiador en la zona de tratamiento y se dejará actuar durante un minuto como mínimo. El gel limpiador se retira con una gasa seca para eliminar la capsaicina que pueda quedar en la piel. Por último, se lava la zona suavemente con agua y jabón.⁷

Salvo una irritación ligera que siente la paciente durante el procedimiento y sin ninguna complicación mayor en el personal sanitario que aplicó el medicamento, la paciente termina su primera sesión, citándola para evaluación a las dos semanas.

Se consigue una mejoría sustancial del dolor en cuanto a su intensidad (EVA de 3-4), así como de la mejoría de su calidad de vida, calidad de sueño y estado de ánimo. Continuando con el tratamiento oral, se explicó a Lourdes que, en caso de empeoramiento del dolor, podríamos volver a aplicar los parches dentro de tres meses.

En cuanto al control metabólico, dado que la paciente presenta un IMC de 32 y una HbA1c que requiere mejoría, se decidió añadir un análogo del GLP-1, siguiendo las indicaciones de las últimas recomendaciones. Además, se reforzó la importancia de mejorar sus hábitos de vida saludables.

A manera de epílogo, la diabetes es la primera causa del dolor neuropático, habitualmente acompañado de alguna otra complicación crónica (ERC y retinopatía diabética), siendo un factor de riesgo para la aparición de otras (arteriopatía periférica y pie diabético) y causando una merma importante en la calidad de vida del paciente. Una vez instaurado en el paciente, como es en el caso de Lourdes, es irreversible y el tratamiento se basa en el control sintomático del dolor para mejorar su calidad de vida, del sueño y su estado de ánimo, siendo un reto para el equipo de Atención Primaria, poder conseguirlo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubio JA. Neuropatía Dolorosa. *Diabetes* #74. Abril 2022: 46-51.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care. Standards of Care in Diabetes-2024 *Diabetes Care* 2024;47(Suppl. 1):S231-S243. <https://doi.org/10.2337/dc24-S012>
3. Botas Blasco M, et al. Actualización en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neuropatía diabética periférica. *Angiología*. 2017;69(3):174-181.
4. Mur Marti T. Neuropatía diabética. *Diabetes Práctica*. 2019;10:114-122.
5. Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, et al.; OPTIONDM trial group. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, doubleblind, randomised crossover trial. *Lancet* 2022; 400:680-690.
6. Rudroju N, Bansal D, Talakokkula ST, Gudala K, Hota D, Bhansali A, et al. Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: A network meta-analysis. *Pain Physician*. 2013;16:E705-14.
7. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Qutenza 179 mg parche cutáneo de capsaicina. Ficha técnica. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/09524001/Prospecto_09524001.html
8. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Versatis 700 mg apósito adhesivo medicamentoso. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71848/FichaTecnica_71848.html
9. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and nonpharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(5):325-52. doi: 10.1016/j.neurol.2020.01.361.
10. Alcántara Montero A, et al. Presente y futuras perspectivas en el abordaje farmacológico del dolor neuropático. *Multidisciplinary Pain Journal. Revista de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor*. 2022;l(2):53-63.
11. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, IonescuTirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352:341-50.
12. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Schaper NC, International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot: Based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007). Prepared by the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24 Suppl. 1:S181-7.