



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.5133>

Uso clínico de las vitaminas B neurotrópicas en enfermedades del sistema nervioso periférico en México y América Central

Clinical use of neurotropic B vitamins in diseases of the peripheral nervous system in Mexico and Central America.

Carlos-Alberto Calderón-Ospina,¹ Héctor Gonzalo Franco-González,² Fernando Leal-Martínez,³ Agni Horacio Orozco-Vázquez,⁴ Salvador Plascencia-Pérez,⁵ José Héctor Sánchez-Mijangos⁶

Resumen

La neuropatía periférica puede ser provocada por diferentes factores y manifestarse a través de síntomas variados. A menudo, es mal diagnosticada debido a la falta de evaluación de rutina o de tiempo, en particular en la atención primaria. Las vitaminas B neurotrópicas (B₁, B₆ y B₁₂) se prescriben ampliamente para mejorar la función nerviosa. En esta revisión se resume el uso clínico de las vitaminas B neurotrópicas en el tratamiento de la neuropatía periférica y la deficiencia de las vitaminas B en México y América Central, y se insiste en la necesidad de un diagnóstico y tratamiento tempranos de la neuropatía periférica. El contenido se basa en una asamblea del Comité Asesor realizada en Ciudad de México en 2019 con el objetivo de comprender mejor el uso regional de las vitaminas B neurotrópicas a dosis terapéuticas y desarrollar una declaración de consenso que ofrezca una guía para los profesionales de cuidados de la salud. Expertos de diferentes especialidades y varios países de América Latina, con experiencia en el tratamiento de pacientes con neuropatía periférica y deficiencia de vitamina B, compartieron sus visiones sobre las prácticas regionales en el tratamiento de la neuropatía periférica.

PALABRAS CLAVE: Vitaminas B; neuropatía periférica; neuropatía periférica diabética; vitamina B₁; vitamina B₆; vitamina B₁₂.

Abstract

Peripheral neuropathy can be caused by multiple factors and manifest in various symptoms. It is often misdiagnosed if routine or time is lacking, particularly in primary care. Neurotropic B vitamins (B₁, B₆ and B₁₂) are widely used to improve nerve function. This review summarizes the clinical use of neurotropic B vitamins in the treatment of peripheral neuropathy and B vitamin deficiency in Mexico and Central America and highlights the need of an early diagnosis and treatment of peripheral neuropathy. The content is based on an Advisory Board meeting in Mexico City in 2019 with the aim of better understanding the regional use of high-dose B vitamin products and developing a consensus statement providing guidance for healthcare professionals. Experts from multiple specialties and several Latin American countries, experienced in treating patients with peripheral neuropathy and B vitamin deficiency, gave insights on established regional practices in the treatment of peripheral neuropathy.

KEYWORDS: B vitamins; Peripheral neuropathy; Diabetic peripheral neuropathy; Vitamin B₁; Vitamin B₆; Vitamin B₁₂.

¹ Centro de Investigación en Genética y Genómica (CIGGUR), Grupo de investigación GENIUIROS, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

² Facultad de Neurología, Neurofisiología, Neurociencia y Clínica de Ciencias Médicas, Guatemala.

³ Centro de Investigación en Ciencias de la Salud (CICSA), FCS, Universidad Anáhuac México Norte, Estado de México, México.

⁴ Hospital México Americano, Guadalajara, Jalisco, México.

⁵ Servicio de Endocrinología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México.

⁶ Hospital Médica Sur, Ciudad de México, México.

Recibido: 30 de diciembre 2020

Aceptado: 16 de mayo 2021

Correspondencia

Carlos Alberto Calderón Ospina
carlos.calderon@urosario.edu.co

Este artículo debe citarse como:

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.

ANTECEDENTES

La neuropatía es una enfermedad frecuente del sistema nervioso en la que la función de un nervio o grupo de nervios se ve alterada. La disfunción de los nervios periféricos es la forma más frecuente de neuropatía en todo el mundo.¹ La neuropatía periférica puede ser provocada por diferentes factores de riesgo y manifestarse a través de diversos síntomas y signos según la causa, región anatómica, evolución de la enfermedad y mecanismos fisiopatológicos afectados. Con frecuencia recibe un diagnóstico erróneo debido a la falta de capacitación y evaluación de rutina, en particular en la atención primaria e, incluso, podría ser más frecuente de lo que se piensa habitualmente.¹

Las vitaminas B neurotrópicas (vitaminas B₁, B₆ y B₁₂) se prescriben ampliamente en la práctica clínica desde hace décadas ya que son conocidas por mejorar la disfunción de los nervios periféricos gracias a sus mecanismos neuroprotectores y neuroregenerativos. Aunque las vitaminas B neurotrópicas cumplen funciones importantes que van mucho más allá del sistema nervioso periférico, esta revisión se centra en el uso clínico de las vitaminas B neurotrópicas en el tratamiento de la neuropatía periférica y la deficiencia de vitamina B en México y América Central (para conocer las indicaciones frecuentes, consulte el **Cuadro 1**) y resalta la necesidad de un diagnóstico y tratamiento tempranos de la neuropatía periférica.

CONSENSO

Un grupo de médicos regionales de diferentes especialidades, neurólogos, endocrinólogos y farmacólogos de México, Colombia y Guatemala participaron en una asamblea del Consejo Asesor en la Ciudad de México en marzo de 2019 con el objetivo de comprender mejor la administración de las vitaminas B neurotrópicas a dosis

terapéuticas en América Latina y desarrollar una declaración de consenso para ofrecer una guía a los profesionales de la salud. Todos los integrantes del grupo son médicos con vasta experiencia que atienden a pacientes con neuropatía periférica y deficiencia de vitaminas B y recetan vitaminas B neurotrópicas regularmente. Además del estado científico actual, esta revisión también refleja las prácticas regionales que se han establecido en el tratamiento de la neuropatía periférica por parte de médicos expertos.

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en la bibliografía para obtener datos epidemiológicos y relacionados con los costos acerca de la neuropatía periférica en América Latina, para así proporcionar información general de la neuropatía periférica y su tratamiento con vitaminas B neurotrópicas.

RESULTADOS

Epidemiología

La prevalencia estimada de la neuropatía periférica en todo el mundo en la población general es de alrededor del 1 al 2% o más y varía según el país y la metodología de estudio.^{2,3} No se cuenta con información precisa de la prevalencia general de la neuropatía periférica en México y América Latina, pero hay indicaciones de que puede ser bastante alta y continúa habiendo muchos casos sin detectar.^{4,5} La prevalencia de la neuropatía periférica aumenta con la edad; se han informado tasas de prevalencia del 8.1% en el grupo etario de 40 a 49 años y de hasta el 34.7% en personas mayores de 80 años.⁶

Este artículo presta especial atención a la neuropatía periférica diabética como una consecuencia de la diabetes mellitus (DM), la causa principal de neuropatía periférica en todo el mundo. La prevalencia global de la diabetes mellitus actualmente es del 9.3% en

Cuadro 1. Indicaciones frecuentes para el tratamiento con vitaminas B neurotrópicas en México y América Central

| Indicación: afecciones neuropáticas** | Indicación: deficiencias de vitaminas B o prevención de la deficiencia |
|--|---|
| Neuropatía periférica diabética | Diabetes |
| Neuropatía alcohólica | Consumo indebido de alcohol |
| Neuropatía causada por deficiencias nutricionales | Enfermedades gastrointestinales (por ejemplo, gastritis) |
| Neuropatía causada por endocrinopatías asociadas | Deficiencias de vitamina B ₁ , B ₆ y B ₁₂ por diferentes motivos (por ejemplo, causada por otro medicamento como metformina o inhibidores de la bomba de protones) |
| Neuropatía oncológica (incluida la neuropatía inducida por quimioterapia) | Personas mayores |
| Neuropatía inmunológica | Enfermedades crónicas en general |
| Neuropatía en adultos mayores | Pacientes hospitalizados |
| Neuropatía en adolescentes | Como coadyuvante en enfermedades del sistema nervioso central (por ejemplo, demencia, esclerosis múltiple) |
| Neuropatía en enfermedad renal crónica con o sin insuficiencia renal | Enfermedades cardiovasculares |
| Neuropatía periférica causada por infecciones o por medicamentos prescritos para tratar infecciones (por ejemplo, tuberculosis, VIH) | Fatiga, falta de energía |
| Daño a los nervios causado por traumatismo | |

* Lo conveniente es que el tratamiento se inicie al principio de la neuropatía o, si es posible, incluso antes de que aparezcan los síntomas. Las enfermedades crónicas pueden requerir un tratamiento a largo plazo.

† En México y América Central las afecciones neuropáticas dolorosas a menudo se tratan conjuntamente con anticonvulsivos y fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES).

adultos de entre 20 y 79 años, con un aumento estimado hasta del 10.2% en 2030 y 10.9% en 2045. En América del Norte y el Caribe varía del 10.5 al 15.8% y en América del Sur y América Central del 7.8 al 11.8% según la Fundación Internacional de la Diabetes (IDF).⁷ En México, la prevalencia es del 9.4% en la población general y del 27.4% en las personas mayores de 60 años.⁸ Los países de América Latina informan que del 54.4 al 69% de los pacientes ambulatorios con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria son afectados por la neuropatía periférica diabética.⁹⁻¹⁵ Sin embargo, casi el 25% de los diabéticos nunca se sometieron a un examen de pie y, por tanto, podrían no conocer los posibles síntomas de la neuropatía.¹⁶

Efecto en los costos de salud

Los gastos sanitarios para la atención de la diabetes y su complicaciones como la neuropatía periférica pueden ser considerables. Según la IDF, el total de gastos sanitarios asociados con la diabetes en todo el mundo alcanzó 760 mil millones de dólares estadounidenses (USD) en 2019 y se espera que aumente hasta 825 mil millones de USD en 2030 y 845 mil millones de USD en 2045.⁷ Para América Latina y el Caribe se asumieron costos de tratamiento anuales de entre 1088 y 1818 USD por paciente con diabetes, mientras que los costos indirectos para toda la población de diabéticos se estimaron en alrededor de 57.2 mil millones de USD y los costos directos en 66.1 mil millones de USD, es decir,

123.3 mil millones de USD.¹⁷ Brasil y México ocupan el tercer y el sexto puesto, respectivamente en la clasificación mundial de la IDF de los países con gastos sanitarios asociados con la diabetes más altos, con 52.3 y 17 mil millones de USD, respectivamente.⁷ Los costos anuales totales de la neuropatía periférica diabética en América Latina y el Caribe en 2015 se proyectaron en alrededor de 2.1 a 3.7 mil millones de USD.¹⁷ En todo caso, si la situación no cambia, la carga financiera será considerable para los pacientes, las instituciones de la seguridad social y el Ministerio de Salud.^{18,19}

Causas y manifestaciones clínicas

La diabetes mellitus es la causa más frecuente de neuropatía periférica y representa un tercio de las neuropatías en todo el mundo, seguida de la neuropatía periférica idiopática (causa desconocida),²⁰ la neuropatía periférica inducida por deficiencia de vitamina B (B₁, B₆, B₁₂ y folato) y la neuropatía periférica debida a otras causas (inmunitarias-inflamatorias, hereditarias, relacionadas con el consumo de alcohol, hipotiroidismo, inducida por fármacos-tóxica, neoplasia maligna, infecciones, enfermedad hepática e insuficiencia renal).^{21,22,23}

Las características clínicas de la neuropatía periférica pueden diferir según la causa, región anatómica, progresión de la enfermedad y los nervios afectados. Pueden parecerse a las alteraciones sensoriales, mielopatía, radiculopatía, debilidad muscular o incluso hiperventilación. Por tanto, puede ser difícil detectar la neuropatía en pacientes con problemas de salud concomitantes²³ y éste es el único motivo por el que la neuropatía periférica es gravemente infradiagnosticada.

Los síntomas de la neuropatía periférica y los signos de la disfunción nerviosa pueden clasificarse como se muestra en el **Cuadro 2**.

Tres mecanismos *patológicos* principales causan la neuropatía periférica: axonopatía distal, mielinoopatía y neuronopatía.²⁴ La *axonopatía distal* provoca una falla en la síntesis de proteínas y el transporte axonal, lo que resulta en la degeneración de las regiones distales de los axones. Produce la característica distribución en guante y calcetín de entumecimiento y debilidad, lo que facilita la identificación de los pacientes.² La *mielinoopatía*, al igual que sucede con el síndrome de Guillain-Barré y la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, se caracteriza por un ataque a la mielina del sistema nervioso periférico con mediación del sistema inmunitario. El sello fisiopatológico de las *neuronopatías* es la implicación selectiva de los cuerpos celulares de nervios motores, sensoriales y autónomos. Las características clínicas permiten distinguir la neuropatía periférica simétrica aguda y crónica y la mononeuropatía múltiple.²³ No obstante, la neuropatía periférica es mayoritariamente crónica.

Diagnóstico

El primer paso para identificar a los pacientes con neuropatía periférica es una historia clínica adecuada. Es fundamental realizar preguntas específicas, ya que la mayoría de los pacientes no pueden encontrar las palabras correctas para describir sus síntomas y no pueden diferenciar lo que es “normal” de lo patológico.^{25,26} En la Internet hay herramientas simples disponibles, como cuestionarios validados, por ejemplo, el cuestionario DN4,²⁷ que pueden aplicarse durante la consulta. Otras herramientas que combinan preguntas con un examen neurológico, como el *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (Instrumento para la evaluación de neuropatía de Michigan, MNSI), también pueden ser útiles en atención primaria. Si bien se han desarrollado herramientas avanzadas para el diagnóstico de la neuropatía periférica, como la biopsia de piel o la microscopia confocal corneal,²⁸ las cuales

Cuadro 2. Síntomas de neuropatía periférica y signos de disfunción de los nervios

| Síntomas de neuropatía periférica | Signos de disfunción de los nervios |
|--|---|
| <p><i>Síntomas sensoriales:</i> disestesias distales, dolor y entumecimiento.</p> <p>El patrón de entumecimiento, conocido como patrón de tipo guante y calcetín, es provocado por una afección temprana de las partes distales de los nervios y se produce porque las fibras de los nervios se ven afectadas dependiendo de la longitud de los axones, independientemente de la distribución de las raíces o el tronco de los nervios</p> | <p><i>Sensoriales:</i> pérdida distal de la percepción del hormigueo, la temperatura y la vibración, así como propiocepción. Primero se limita a los dedos de los pies y a los pies, pero el patrón puede incluir la parte proximal de las extremidades. Un signo de Romberg positivo también puede encontrarse debido a la pérdida de propiocepción en las extremidades inferiores</p> |
| <p><i>Síntomas motores:</i> debilidad distal, que más probablemente implica los grupos de músculos extensores en lugar de los flexores</p> | <p><i>Motores:</i> inicialmente en forma de debilidad distal, principalmente en los grupos extensores y más prominente en las extremidades inferiores. Generalmente incluyen atrofia (con mayor predominio en las piernas) y reducción del tono muscular (extremidades flácidas)</p> |
| <p><i>Síntomas autonómicos:</i> más comúnmente ortostasis, gastroparesia y otras alteraciones gastrointestinales y disfunción sexual en hombres</p> | <p><i>Autonómicos:</i> hipotensión ortostática causada por la pérdida de mecanismos de protección cardiovascular</p> |
| | <p><i>Reflejos:</i> pérdida, ausencia (o menor intensidad) en los reflejos aquileos como uno de los primeros signos en pacientes con neuropatía periférica</p> |

se utilizan en investigación, no son accesibles para todos los médicos en otros países, específicamente en la atención primaria, o no son asequibles para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, alrededor del 80% de los pacientes con neuropatía periférica pueden ser diagnosticados si se les realizan las preguntas correctas y si se aplica un examen neurológico dirigido, que puede hacerse fácilmente en atención primaria. Solo una pequeña proporción de pacientes requieren derivación a un especialista y el uso de herramientas más complejas para su diagnóstico.

Las características más importantes que deben establecerse durante el examen médico son la distribución (proximal o distal, mononeuropatía o polineuropatía, afección del extensor o del flexor), el tipo (sensorial, motora o mixta), la duración (aguda, subaguda o crónica) y la evolución (progresión rápida o lenta) de la neuropatía.²³ No obstante, muchos pacientes reciben un diagnóstico erróneo o no son diagnosticados

en las primeras etapas de la enfermedad, en particular, por parte de los médicos de atención primaria que son el primer contacto de atención en salud para la mayoría de los pacientes. Los motivos son diversos y entre éstos se encuentran la falta de tiempo en la práctica clínica diaria, la falta de análisis de rutina (por ejemplo, solicitar pruebas inapropiadas) en la atención primaria o una mala interpretación de los signos y síntomas.^{29,30,31} El examinador debe apuntar a detectar las manifestaciones de neuropatías en pacientes en riesgo alto (por ejemplo, diabéticos, alcohólicos, adultos mayores, pacientes en tratamiento con quimioterapia, etc.) de forma temprana.

En los países de América Latina la mayor parte de las instituciones públicas tienen recursos limitados y esto hace que los médicos opten por herramientas más económicas y prácticas para detectar, clasificar y realizar un seguimiento de los pacientes con neuropatía periférica. Las estrategias de selección han demostrado una

reducción de la ulceración y amputación^{32,33} y son ampliamente recomendadas en las guías de atención en todo el mundo.³⁴⁻³⁸ Se recomiendan estudios electrodiagnósticos cuando los síntomas persisten y el diagnóstico sigue siendo poco claro después de las pruebas iniciales, los antecedentes y el examen físico.³⁹

Todos los médicos tienen disponibles herramientas de selección prácticas y eficaces en términos de costo y tiempo, que requieren una capacitación mínima.²⁶ Éstas incluyen la percepción de toque suave con un monofilamento de 10 g, percepción de la vibración con un diapason de 128 Hz, dolor superficial con un alfiler y reflejos tendinosos profundos con un martillo. Sin embargo, estas pruebas también requieren análisis de rutina, lo que a menudo falta en la atención primaria debido a que se manejan grandes cantidades de pacientes y debido a problemas de salud muy diversos. Se recomienda utilizar al menos dos pruebas, es decir, las pruebas con monofilamento y vibración como la combinación más sensible (90%) y específica (de un 85 a un 89%),^{40,41} las cuales pueden realizarse en pocos minutos.^{35,42}

Las pruebas de laboratorio no se utilizan de rutina para diagnosticar la neuropatía periférica ya que no se conoce ningún biomarcador que la identifique con precisión. Sin embargo, las asociaciones profesionales recomiendan varias pruebas de laboratorio para identificar la causa de la neuropatía periférica: Por ejemplo, las concentraciones de vitaminas B₁, B₆ y B₁₂ pueden indicar la existencia de neuropatía periférica inducida por una deficiencia. No obstante, en América Latina pocas veces se miden en la práctica, ya que las pruebas no están disponibles o no son asequibles para el paciente y, de acuerdo con la opinión de los médicos, el diagnóstico clínico es, de todos modos, más importante para iniciar el tratamiento.

Tratamiento de la neuropatía periférica

Si se ha encontrado una causa de la neuropatía periférica, se indica tratar esta causa (por ejemplo, un manejo apropiado de la diabetes). No obstante, los síntomas de la neuropatía periférica y el daño subyacente a los nervios también deben tratarse de inmediato. El tratamiento siempre consiste en un enfoque individual y depende de la fisiopatología del paciente, sus comorbilidades y la disponibilidad de recursos, así como el perfil farmacoterapéutico del tratamiento.⁴³

En la actualidad las guías de manejo se enfocan más en el tratamiento del dolor neuropático y no en los primeros estadios de la neuropatía periférica. En general, los médicos en América Latina a menudo perciben las guías como desactualizadas o incompletas y, por tanto, restrictivas. Prefieren confiar en su experiencia clínica al momento de decidir qué tratamiento es mejor para cada paciente individual. Los tratamientos de primera línea contra el dolor neuropático incluyen anticonvulsivos (por ejemplo, pregabalina), antidepressivos (por ejemplo, duloxetina), tapentadol y clonidina.^{44,45} Sin embargo, estos tratamientos no abordan los cambios fisiopatológicos en los nervios periféricos y éste es el motivo por el que no solo los medicamentos analgésicos, sino también los fármacos que apuntan a la patogénesis (por ejemplo, vitaminas B neurotrópicas, ácido alfa lipoico, acetil-L-carnitina, glutatión, etc.) son necesarios en el régimen de tratamiento de los pacientes con neuropatía periférica.

Las vitaminas B neurotrópicas, a saber, las vitaminas B₁, B₆ y B₁₂, tienen efectos neuroprotectores y se prescriben ampliamente en la práctica clínica en el mundo y en América Latina para tratar los síntomas de la neuropatía periférica y restaurar la salud de los nervios. La evidencia sugiere que la combinación de estas tres vitaminas B es particularmente eficaz, en



particular en dosis altas. A pesar de este efecto terapéutico confirmado, los pacientes y los médicos a menudo perciben las vitaminas B como suplementos y no como fármacos eficaces; esto es simplemente una concepción errónea que no le hace justicia a estas vitaminas que son de vital importancia no solo en el sistema nervioso periférico, sino también en el sistema nervioso central, así como en otros órganos y sistemas. Las ventajas de las vitaminas B neurotrópicas incluyen buena tolerabilidad debido a un perfil de seguridad favorable frente a otros grupos farmacológicos, así como las bajas tasas de interrupción por falta de efectividad o efectos adversos. También se asocian con riesgo bajo de interacciones farmacológicas, lo que permite a los médicos combinarlas con casi cualquier otro medicamento. Esto es particularmente importante ya que los médicos suelen recomendar un tratamiento a largo plazo o incluso de por vida contra la neuropatía periférica. Incluso para los pacientes que experimentan alivio de los síntomas después de algunas semanas, se recomienda una terapia de mantenimiento para evitar las recaídas y regenerar los nervios dañados. El tratamiento a largo plazo siempre debe vigilarse para asegurar la eficacia y la seguridad.

Los médicos a menudo eligen un tratamiento de acuerdo con su experiencia clínica, ya que desconocen los mecanismos bioquímicos subyacentes a la neuropatía periférica. Por tanto, muchos de ellos tienen la necesidad urgente de mayor educación en esta área.

Los médicos también resaltan la importancia del tratamiento preventivo y de no esperar a que los síntomas empeoren y la enfermedad evolucione. Especialmente, en determinados grupos de riesgo (por ejemplo, diabéticos, personas mayores, pacientes con enfermedades gastrointestinales, vegetarianos y veganos) una mentalidad preventiva garantizaría un mejor cuidado del paciente.

Vitamina B₁ (tiamina)

Además del síndrome de Wernicke-Korsakoff y beriberi, la deficiencia de vitamina B₁ puede provocar una polineuropatía sensitivo-motora simétrica, distal y mixta con inicio y progresión bastante lentos. Los pacientes afectados informan entumecimiento o cosquilleo, pero también dolor y calambres en los pies y las pantorrillas.⁴⁶ El factor de riesgo mejor conocido de la deficiencia de vitamina B₁ es el alcoholismo, que se asocia con disminución de la absorción de la tiamina, la ingesta inadecuada, la baja conversión de la vitamina B₁ a sus metabolitos activos, el mayor gasto energético y la reducción del almacenamiento hepático.⁴⁷

La vitamina B₁ es absorbida activamente por las células y luego es fosforilada en pirofosfato de tiamina, la forma bioquímicamente activa. Según la revisión reciente de Calderón-Ospina y Nava-Mesa,⁴⁸ la tiamina es esencial para muchas funciones fisiológicas y participa, por ejemplo, como cofactor en el metabolismo de la glucosa, el mantenimiento de la función de la membrana nerviosa y la síntesis de mielina y diferentes neurotransmisores. Su función más importante es, sin duda, su contribución al metabolismo de energía celular. El pirofosfato de tiamina funciona como una coenzima para la transketolasa en la vía de la pentosa fosfato, para la piruvato deshidrogenasa en la glicólisis y para la alfa-cetoglutarato deshidrogenasa en el ciclo de Krebs (**Cuadro 3**), ayudando así a crear energía principalmente suministrada como adenosina trifosfato o nicotinamida adenina dinucleótido fosfato.⁴⁸ Estas moléculas son necesarias para muchos otros procesos celulares en los nervios, como la biosíntesis de los neurotransmisores acetilcolina y ácido gamma-aminobutírico (GABA), así como de la mielina.^{46,48} La vitamina B1 también juega un papel importante en la transmisión nerviosa a través de las vías serotoninérgica y colinérgica mediada por los canales de sodio en el sistema

nervioso central.⁴⁹ Además, se cree que tienen propiedades antioxidantes, que pueden proteger las células nerviosas del daño causado por la hiperglucemia.⁴⁸

La ingesta diaria recomendada (IDR) de vitamina B₁ es de 1.2 mg al día para los hombres y 1.1 mg al día para las mujeres que no están embarazadas.⁵⁰

La vitamina B₁ es bien absorbida en el intestino delgado proximal cuando se toma por vía oral y tiene una absorción rápida y completa cuando se administra por vía intramuscular. Los seres humanos no pueden sintetizarla y deben consumirla de los alimentos (por ejemplo, legumbres, cerdo, res, granos enteros, levadura, vegetales). La capacidad de almacenamiento de la vitamina B₁ en los músculos esqueléticos, el cerebro, el corazón, el hígado y los riñones se limita a 30 mg y ésta es la razón por la que se requiere una suplementación dietaria continua. Puede producirse un estado de deficiencia en solo tres semanas tras una ausencia alimentaria total o cuando la ingesta alimentaria se vuelve insuficiente debido a una enfermedad.⁴⁷ La vitamina B₁ se metaboliza en el hígado y su vida media plasmática es de 10 a 20 días. Se excreta renalmente y se encuentra en la orina como fármaco no modificado y como pirimidina. No es necesario ajustar la dosis en la insuficiencia renal o hepática.⁴⁶

La vitamina B₁ administrada en dosis altas, de 100 a 300 veces más altas que la IDR para la población sana, tiene un efecto farmacológico. Los médicos en América Latina incluso recomiendan dosis de vitamina B₁ por vía oral hasta 600 veces más altas que la IDR para tratar estados de insuficiencia.

Las indicaciones bien establecidas incluyen la deficiencia de vitamina B₁ (beriberi, síndrome de Wernicke-Korsakoff y polineuropatía nutri-

cional), prevención de insuficiencia cardíaca precipitante, suplementación de nutrición parenteral y otros.^{51,52,53} La benfotiamina es una de las formas mejor estudiadas de vitamina B₁ en los ensayos clínicos. Aunque en términos de farmacocinética difiere de la vitamina B₁, no se han informado diferencias en la eficacia clínica cuando ambas se administran por vía oral.

Vitamina B₆ (piridoxina)

El grupo de compuestos conocido como vitamina B₆ incluye piridoxina, piridoxal y piridoxamina. El piridoxal-5'-fosfato (PLP) y la piridoxamina-5'-fosfato (PMP) son las formas naturales de coenzimas para la vitamina B₆.⁵⁴ El PLP es un cofactor esencial para más de 140 reacciones enzimáticas y se requiere particularmente para la síntesis, degradación e interconversión de los aminoácidos. La principal función neuroprotectora de la vitamina B₆ es su contribución a la regulación de los sistemas adrenérgico, serotoninérgico y glutamatérgico a través de la síntesis de neurotransmisores, como la dopamina, serotonina, GABA y noradrenalina.^{48,49,55} El PLP cataliza la descarboxilación enzimática de L-DOPA a dopamina y de 5-hidroxitriptófano (5-HTP) a serotonina, que son los pasos de producción finales de estos dos neurotransmisores.⁴⁸ Los desequilibrios neurológicos causados por la deficiencia de vitamina B₆ normalmente son reversibles con una suplementación adecuada.⁴⁸

Más allá de su papel en la síntesis de neurotransmisores, el PLP es necesario para la síntesis de esfingolípidos y, por ende, la formación de mielina.⁴⁸ Además, el PLP está implicado en la vía de la homocisteína y el metabolismo de un carbono (**Cuadro 3**) y contribuye activamente en la eliminación de homocisteína.⁴⁸ Debido a que la deficiencia de vitamina B₆ produce hiperhomocisteinemia, ésta desempeña un papel fundamental en la prevención de la enfermedad coronaria y la aterosclerosis.⁵⁶ Incluso la defi-

Cuadro 3. Descripción general de los principales mecanismos de acción bioquímicos de las vitaminas B₁, B₆ y B₁₂ para la función de los nervios

| Vitamina | Procesos | Coenzima para | Implicación en el sistema nervioso |
|------------------------------|---|--|---|
| B ₁ (tiamina) | Glicólisis. Vía de la pentosa fosfato. Ciclo de Krebs (ciclo de ácido cítrico) | Piruvato deshidrogenasa. Transcetolasa. Alfa-cetoglutarato deshidrogenasa | Suministrar la energía a las células nerviosas que es necesaria para la síntesis de ácidos nucleicos, neurotransmisores y mielina |
| B ₆ (piridoxina) | Metabolismo de unidades de un carbono. Metabolismo de homocisteína. Síntesis de dopamina y serotonina | Serina-hidroximetiltransferasa. Cistationina-beta-sintasa/liasa. L-aminoácido aromático descarboxilasa | Metabolismo de aminoácidos, neurotransmisores y ADN/ARN |
| B ₁₂ (cobalamina) | Metabolismo de homocisteína. Vía del metilmalonil coenzima A | Metionina sintasa. Metilmalonil coenzima A mutasa | Metabolismo de ácidos grasos, aminoácidos, neurotransmisores, mielina y ADN/ARN |

ciencia leve puede asociarse con mayor riesgo cardiovascular y posiblemente con síntomas dermatológicos, gastrointestinales, hematológicos o neurológicos.^{46,57}

La IDR de la vitamina B₆ es de 1.3 mg al día para los hombres y las mujeres de 19 a 50 años, pero los hombres mayores de 50 años necesitan 1.4 mg al día y las mujeres 1.3 mg al día. Los alimentos que contienen vitamina B₆ son todos los tipos de carne y pescado, garbanzos, granos enteros, frutos secos, papas y bananas.⁴⁶

El perfil de seguridad de la vitamina B₆ se describe bien. Normalmente es bien tolerada en dosis de hasta 200 mg al día en adultos. En América Latina la vitamina B₆ comúnmente se receta con fines terapéuticos en dosis orales 50 a 60 veces más altas que la IDR. No obstante, el tratamiento prolongado con dosis altas de vitamina B₆ puede provocar efectos adversos, como reacciones dermatológicas o vómitos.⁵⁸ En casos poco frecuentes, las dosis altas de vitamina B₆ durante mucho tiempo (meses a años) pueden provocar neuropatía sensitiva, que por lo general es reversible después de la interrupción del tratamiento.⁵⁹ Este efecto secundario es bien

conocido, pero muy pocas veces se observa en la práctica clínica.

La vitamina B₆ se absorbe bien en el intestino delgado; sus metabolitos activos PLP y PMP son metabolizados por el hígado. La vida media de eliminación es de hasta 15-20 días y la excreción es principalmente renal en forma de metabolitos.⁶⁰ Más allá de la aplicación extendida del tratamiento con vitamina B₆ en los síndromes de deficiencia, náuseas durante el embarazo y otros trastornos, también se prescribe para tratar las intoxicaciones, por ejemplo, sobredosis de isoniazida o envenenamiento con el hongo falsa colmenilla.^{60,61}

Vitamina B₁₂ (cobalamina)

La vitamina B₁₂ es esencial para una estructura saludable de los nervios, lo que se hace evidente en casos de deficiencia. La degeneración patológica de las fibras de los nervios periféricos causada por la deficiencia de vitamina B₁₂ se describió por primera vez en 1900.⁶² La asociación de la deficiencia de vitamina B₁₂ como la causa de la neuropatía periférica se demostró en pacientes con anemia perniciosa

mediante hallazgos clínicos, estudios neurofisiológicos y biopsia. Las anomalías halladas en los estudios de conducción nerviosa se limitaron a degeneración axonal sin evidencia de desmielinización.⁶²

La vitamina B₁₂ desempeña una función fundamental en muchos procesos bioquímicos que mantienen o restauran un sistema nervioso saludable, como la síntesis de proteínas, ADN y neurotransmisores. Es particularmente conocida por su función en la síntesis de ADN de oligodendrocitos productores de mielina y en la producción de mielina, lo que contribuye ampliamente a la remielinización de las fibras nerviosas y a la regeneración de los nervios.⁴⁸ Asimismo, la vitamina B₁₂ participa en el metabolismo de la homocisteína y contribuye en el metabolismo nervioso, la síntesis de ácidos grasos, la producción de energía y los procesos de maduración celular. La vitamina B₁₂ existe naturalmente en diferentes formas, que son metabolizadas a la estructura central antes de la conversión en las dos variantes de coenzima activas metilcobalamina (MeCbl en el citosol) y adenosilcobalamina (AdoCbl en la mitocondria). Mientras que la AdoCbl activa la metilmalonil CoA mutasa y contribuye en la formación de succinil CoA, la MeCbl permite a la metionina sintasa metilar la homocisteína a metionina (**Cuadro 3**).⁴⁸ En estados deficitarios de vitamina B₁₂, las concentraciones elevadas de homocisteína aumentan el riesgo cardiovascular y pueden asociarse con enfermedades neurodegenerativas, como la demencia.^{55,63,64,65} Además, la deficiencia produce defectos en la síntesis de la mielina y la incorporación de ácidos grasos anómalos en los lípidos neuronales.⁴⁸ Entre las manifestaciones neurológicas reconocidas está la mielopatía con o sin neuropatía asociada, la neuropatía óptica y la parestesia. La neuropatía periférica es una de las manifestaciones más frecuentes de deficiencia de vitamina B₁₂ y a menudo pasa inadvertida o se diagnostica

erróneamente si la causa no se aclara mediante análisis de rutina.^{64,66}

A la edad de 60 años, hasta el 15% de las personas tienen cierto grado de deficiencia de vitamina B₁₂, mayoritariamente secundaria a gastritis y trastornos asociados.^{67,68} Se ha establecido otro vínculo importante entre la administración de metformina y la deficiencia de vitamina B₁₂, pero sigue siendo controvertido si los diabéticos deben recibir un complemento de vitamina B₁₂ en forma preventiva o no. La Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) recomienda vigilar de cerca a los pacientes que reciben metformina para evitar la aparición de una deficiencia, en especial porque los diabéticos generalmente tienen riesgo alto de deficiencia de vitamina B₁₂ y neuropatía, independientemente de la administración de metformina.⁶⁹ Asimismo, se sabe que el alcoholismo, las terapias de reducción del ácido gástrico (por ejemplo, los inhibidores de la bomba de protones, IBP), la gastrectomía, la cirugía de *bypass* gástrico, la anemia perniciosa, la infección por *Helicobacter pylori*, los síndromes de malabsorción, la dieta vegetariana estricta o prolongada y algunos defectos enzimáticos, entre otros factores, inducen deficiencia de vitamina B₁₂.^{64,70,71}

La IDR de vitamina B₁₂ es de 2.4 µg y se encuentra mayoritariamente en la carne, el pescado y otros productos animales.⁷² Se estima que la pérdida corporal diaria es de 2 a 5 µg.^{55,73} Cuando se administra por vía oral como un alimento, la vitamina B₁₂ se absorbe en el íleo y necesita el factor intrínseco y el calcio para atravesar la mucosa intestinal. Un segundo mecanismo de absorción relevante para las dosis terapéuticas altas es la difusión pasiva, que representa del 1 al 2% de la absorción total.⁷⁴ La vitamina B₁₂ debe unirse a la transcobalamina para el transporte y se almacena principalmente en el hígado y la médula ósea. Su metabolismo es enterohepático, con conversión en MeCbl y AdoCbl en los teji-



dos. El tiempo hasta el pico de concentraciones plasmáticas varía de 30 a 120 minutos para las formas parenterales y su excreción urinaria como fármaco no modificado representa del 50 al 98%.⁷⁵ No obstante, hay variación en los datos farmacocinéticos reportados en la bibliografía.

Las dosis administradas en la práctica clínica también varían y dependen de la enfermedad tratada y la condición general del paciente. En el caso de la deficiencia de vitamina B₁₂, ésta puede administrarse por vía oral o intramuscular. Los estudios muestran que la absorción oral de vitamina B₁₂ en dosis altas puede ser tan efectiva como la inyección intramuscular.⁷⁶ No obstante, determinados grupos de riesgo pueden requerir inyecciones (por ejemplo, debido a una absorción disminuida). Se prefiere la administración oral para el tratamiento a largo plazo. En la práctica clínica en América Latina se recomienda 1 mg al día de vitamina B₁₂ para un tratamiento inicial de un mes, seguido de un tratamiento de mantenimiento a dosis un poco más bajas. Las posologías frecuentes de la vitamina B₁₂ oral prescritas para tratar la neuropatía periférica en América Latina son de 1 a 25 mg al día. Los médicos eligen una dosis más alta de vitamina B₁₂ de acuerdo con la gravedad de los síntomas o el aumento de éstos. Los abordajes del tratamiento contra la neuropatía periférica son similares a los de la deficiencia (**Cuadro 3**). No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Administración de las vitaminas B neurotrópicas en combinación (tiamina, piridoxina y cianocobalamina)

La terapia de vitaminas combinada se basa en el concepto de mecanismos de acción molecular sinérgicos de las vitaminas individuales.^{48,78,79} La hipótesis de sinergia se vuelve más viable debido al hecho de que las funciones de las coenzimas de la vitamina B₁, B₆ y B₁₂ muestran

varias superposiciones en las vías bioquímicas principales (**Cuadro 4**) y la neuropatía periférica, independientemente de su causa, es un proceso multifactorial que incluye varios factores, como desmielinización y estrés oxidativo. Tal como lo plantearon Calderón-Ospina y Nava-Mesa, la sinergia de la vitamina B neurotrópica en el sistema nervioso periférico puede verse facilitada particularmente por las funciones más prominentes de cada vitamina: las propiedades antioxidantes de la vitamina B₁, la función neuroprotectora de la vitamina B₆ y la función regeneradora de mielina de la vitamina B₁₂.⁴⁸

La combinación de la vitamina B₁, B₆ y B₁₂ se ha utilizado en la práctica clínica en todo el mundo durante décadas. Existen solo algunos ensayos clínicos, pero algunos estudios evaluaron este tema debido a la importancia de las vitaminas B neurotrópicas en los mecanismos fisiopatológicos en la neuropatía periférica. Un estudio controlado con placebo de 1991 evaluó el efecto de esta combinación en 33 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con neuropatía periférica diabética durante 18 semanas y encontró que la sensibilidad a la temperatura en las manos mejoró considerablemente. Los autores también advirtieron alivio significativo del dolor neuropático, con un 40% de alivio del dolor en el grupo de vitaminas B sin síntomas de recidiva después del cese frente a un 12% de alivio en el grupo que recibió placebo.⁸⁰

Un estudio descriptivo de serie de casos que incluyó 310 pacientes con diabetes mellitus que recibieron 100 mg de vitamina B1 más 100 mg de vitamina B₆ más 200 µg de vitamina B₁₂ durante cuatro semanas mostró alivio del dolor clínico de al menos 2 puntos en una escala numérica de clasificación del dolor en el 87.4% de los casos.⁸¹ La limitación principal del estudio es su diseño observacional; según los autores, los pacientes que estaban tomando antibióticos se excluyeron, pero no mencionan la administra-

Cuadro 4. Afecciones con indicación de inyección de vitamina B₁₂ y regímenes de aplicación frecuentes de vitamina B₁₂^{66,76,77}**Deficiencia de vitamina B₁₂**

De 1000 a 2000 µg al día por vía oral o 1000 µg al día por vía intramuscular/subcutánea durante 7 días, seguidos de 7 dosis más días alternados durante 2 o 3 semanas y una dosis de mantenimiento mensual de 1000 µg.

En la práctica clínica, el tratamiento a menudo comienza con inyecciones una o dos veces a la semana durante 3 semanas y, cuando el paciente muestra mejoría, se da un tratamiento de mantenimiento por vía oral.

El tratamiento de la deficiencia leve a moderada puede iniciarse por vía oral con 500 a 1000 µg al día.

La deficiencia grave o grupos específicos de pacientes (por ejemplo, personas mayores, pacientes hospitalizados, diabéticos con síntomas de deficiencia neurológica y neuropatía periférica diabética) pueden tratarse con dosis más altas, aplicaciones más frecuentes o ambas.

Los pacientes con una absorción significativamente reducida (por ejemplo, con gastritis u otras enfermedades gastrointestinales) pueden recibir dosis de hasta 10 mg o 25 mg una o dos veces a la semana inicialmente durante alrededor de tres semanas, dependiendo de la condición en la que se encuentre el paciente, para asegurar una dosis de refuerzo.

Si es necesario, pueden administrarse 25 mg a largo plazo una vez al mes

Neuropatía periférica

Similar al caso de la deficiencia.

Inicialmente se prescriben inyecciones, a menudo, seguidas de tratamiento oral para controlar los síntomas.

Cuando los pacientes tienen síntomas moderados a graves o neuralgia, se prescriben normalmente dosis altas de 10 o 25 mg.

La terapia inyectable una o dos veces a la semana se mantiene durante alrededor de tres semanas, seguida de un tratamiento oral a largo plazo.

ción de otro tratamiento sintomático o etiológico contra la neuropatía periférica diabética.

La evidencia más reciente del efecto de las vitaminas B neurotrópicas en la neuropatía periférica deriva del estudio NENOIN (Estudio de No intervención con Neurobion®) en el que los sujetos con neuropatía periférica de diferente causa (diabetes mellitus, síndrome de túnel carpiano, idiopática, etc.) recibieron mononitrato de tiamina oral 100 mg más hidrocloreto de piridoxina 100 mg más cianocobalamina 5000 µg una vez al día durante tres meses.⁸² El resultado principal fue la reducción del Puntaje Total de Síntomas (TSS) y los desenlaces secundarios fueron el alivio evaluado por la Escala Visual Analógica (VAS) de las manifestaciones clínicas de dolor, ardor, parestesias, entumecimiento y cosquilleo; calidad de vida (QoL) evaluada mediante el cuestionario de la Encuesta de Salud de Formato Corto 8 (SF-8) y la seguridad evaluada por los efectos adversos. La mayor reducción media en el TSS (66%) se observó en el subgrupo de pacientes diabéticos, seguido del síndrome del túnel carpiano (64.7%), neuropatía con más de una causa (64.3%), otras causas

de neuropatía (62.7%) y neuropatía idiopática (57.7%).^{83,84} El alivio medio en la VAS del dolor, ardor, parestesias, entumecimiento y cosquilleo en la población total fue del 69.1, 63.5, 89.6 y 57.8%, respectivamente. La QoL (componente físico y mental) mejoró considerablemente entre todos los grupos.

CONCLUSIONES

Se espera que, debido al aumento drástico en la ocurrencia de diabetes, la prevalencia de la neuropatía periférica diabética aumente en forma continua en las próximas décadas en América Latina y en resto del mundo. Esto no solo aumenta los costos sanitarios, sino que también afecta considerablemente la vida de los pacientes. Para evitar las consecuencias a largo plazo, la neuropatía periférica debe tratarse de inmediato, lo que requiere un diagnóstico temprano. Hay varios tratamientos disponibles contra la neuropatía periférica, incluidas opciones farmacológicas, no farmacológicas y alternativas. Si bien los tratamientos farmacológicos solo apuntan a los síntomas, varias opciones se dirigen a la patogénesis subyacente, como las



vitaminas B neurotrópicas B₁, B₆ y B₁₂ que tienen efectos neuroprotectores y neuroregenerativos. En particular, la combinación de estas tres vitaminas (B₁, B₆ y B₁₂) se prefiere para el tratamiento de la neuropatía periférica debido a los efectos sinérgicos de las funciones principales de cada vitamina: las propiedades antioxidantes de la vitamina B₁, la función neuroprotectora de la vitamina B₆ y la función regenerativa de mielina de la vitamina B₁₂. Aunque existe evidencia clara de la eficacia proveniente de varios estudios realizados en seres humanos, la mayoría carece del poder y nivel de evidencia de un ensayo clínico con distribución al azar. Algunos pueden estar sesgados por el tratamiento concomitante de la diabetes, las comorbilidades, la evaluación clínica sin apoyo electrofisiológico y las dosis de vitamina B no estandarizadas. Se requieren ensayos clínicos con distribución al azar adicionales para confirmar la eficacia de las vitaminas B neurotrópicas en la neuropatía periférica como se ha demostrado a partir de la práctica clínica.

Las vitaminas B neurotrópicas para el tratamiento de la neuropatía periférica, independientemente de su causa, se han prescrito durante mucho tiempo en la práctica clínica en América Latina con buenos resultados. Según los síntomas, también se recetan frecuentemente en combinación con anticonvulsivos (dolor neuropático crónico) y fármacos antiinflamatorios esteroides (afecciones de dolor mixto). Debido a que los costos del tratamiento son importantes para los médicos y para los pacientes, especialmente en el sistema de salud pública, las vitaminas B representan una opción de tratamiento barata, considerando también la necesidad del tratamiento a largo plazo de la neuropatía periférica. Si la posología corresponde con las necesidades individuales y se garantiza la absorción, las vitaminas B pueden administrarse por vía oral o en forma de inyecciones. Los médicos en América Latina a menudo prefieren la administración parenteral en determinados grupos de pacientes (por

ejemplo, con enfermedades gastrointestinales o personas mayores), para el inicio del tratamiento y garantizar una dosis de carga, absorción adecuada o para controlar el apego.

Exención de responsabilidad

La asistencia en la redacción médica fue proporcionada por Dittmann Medical Writing (Hamburgo, Alemania), el trabajo fue financiado por P&G Health International.

REFERENCIAS

1. Martyn CN, Hughes RA. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 310. doi: 10.1136/jnnp.62.4.310.
2. Hughes RAC. Peripheral neuropathy. *BMJ* 2002; 324: 466-469. doi: 10.1136/bmj.324.7335.466.
3. 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. doi: 10.1007/s10654-015-0094-6.
4. Amescua-García C, Colimon F, Guerrero C, Jreige Iskandar A, Berenguel Cook M, Bonilla P, et al. Most relevant neuropathic pain treatment and chronic low back pain management Guidelines: A Change Pain Latin America Advisory Panel Consensus. *Pain Med* [Internet]. 2017; 19: 460-470. Available from: <https://doi.org/10.1093/pm/pnx198>
5. de Moraes Vieira EB, Garcia JBS, da Silva AAM, Muallem Araujo RLT, Jansen RCS. Prevalence, characteristics, and factors associated with chronic pain with and without neuropathic characteristics in Sao Luis, Brazil. *J Pain Symptom Manage* 2012; 44: 239-251. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2011.08.014.
6. Head KA. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Altern Med Rev* 2006; 11: 294-329.
7. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 9th edition, Brussels, 2019 [accessed 9th June 2020].
8. Rojas-Martínez R, Basto-Abreu A, Aguilar-Salinas CA, Zárate-Rojas E, Villalpando S, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Publica Mex* 2018; 60: 224-232. doi: 10.21149/8566.
9. Cardoso MG de M, Weinstock JG, Sardá Júnior JJ. Adhesion to neuropathic pain treatment. *Rev Dor* 2016; 17: 107-109. DOI 10.5935/1806-0013.20160060.
10. Román-Pintos LM, Villegas-Rivera G, Rodríguez-Carrizalez AD, Miranda-Díaz AG, Cardona-Muñoz EG. Diabetic po-

- lyneuropathy in type 2 diabetes mellitus: inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 3425617. doi: 10.1155/2016/3425617.
11. Parisi MCR, Moura Neto A, Menezes FH, Gomes MB, Teixeira RM, de Oliveira JEP, et al. Baseline characteristics and risk factors for ulcer, amputation and severe neuropathy in diabetic foot at risk: the BRAZUPA study. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2016; 8: 25. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-016-0126-8>
 12. Ibarra RCT, Rocha LJ, Hernández OR, Nieves R, Leyva JR. Prevalencia de neuropatía periférica en diabéticos tipo 2 en el primer nivel de atención. *Rev Méd Chil* 2012; 1126-1131. doi: 10.4067/S0034-98872012000900004.
 13. Lazo MLA, Bernabé-Ortiz A, Pinto ME, Ticse R, Malaga G, Sacksteder K, et al. Diabetic peripheral neuropathy in ambulatory patients with type 2 diabetes in a general hospital in a middle-income country: a cross-sectional study. *PLoS One* 2014; 9:e95403. doi: 10.1371/journal.pone.0095403.
 14. Ubaldo DGJ. Prevalencia de neuropatía periférica en diabetes mellitus. *El Dilema la Enseñanza* 2013; 27: 10-15.
 15. López JC. Prevalencia de neuropatía periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, atendidos en la Clínica Hospital del ISSSTE en Mazatlán, Sinaloa. *Rev Esp Méd Quir* 2011; 16: 71-74.
 16. Ziegler D, Strom A, Lobmann R, Reiners K, Rett K, Schnell O. High prevalence of diagnosed and undiagnosed polyneuropathy in subjects with and without diabetes participating in a nationwide educational initiative (PROTECT study). *J Diabetes Complications* 2015; 29: 998-1002. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.09.008.
 17. Barcelo A, Arredondo A, Gordillo-Tobar A, Segovia J, Qiang A. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean in 2015: Evidence for decision and policy makers. *J Glob Health* 2017; 7: 20410. doi: 10.7189/jogh.07.020410.
 18. Barquera S, Campos-Nonato I, Aguilar-Salinas C, Lopez-Ridaura R, Arredondo A, Rivera-Dommarco J. Diabetes in Mexico: cost and management of diabetes and its complications and challenges for health policy. *Global Health* [Internet]. 2013; 9: 3. Available from: <https://doi.org/10.1186/1744-8603-9-3>.
 19. Arredondo A, De Icaza E. [The cost of diabetes in Latin America: evidence from Mexico]. *Value Health* [Internet]. 2011; 14: S85-88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.022>.
 20. Landmann G. Diagnostik und Therapie der schmerzhaften Polyneuropathie. *Psychiatr Neurol* 2012; 5: 13-16.
 21. Rudolph T, Farbu E. Hospital-referred polyneuropathies-causes, prevalences, clinical- and neurophysiological findings. *Eur J Neurol* 2007; 14: 603-608. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.01758.x.
 22. Hanewinkel R, Drenthen J, van Oijen M, Hofman A, van Doorn PA, Ikram MA. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology* 2016; 87: 1892-1898. doi: 10.1212/WNL.0000000000003293.
 23. Nold CS, Nozaki K. Peripheral neuropathy: Clinical pearls for making the diagnosis. *JAAPA* 2020; 33: 9-15. doi: 10.1097/01.JAA.0000615460.45150.e0.
 24. Johnson PC. Peripheral neuropathy volumes I and II. Edited by PJ, Dyck PK, Thomas EH, Lambert RB, vol I, 1165 pp, vol II, 2323 pp, Philadelphia, PA, W. B. Saunders Company, 1984. *Muscle Nerve* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 1984; 7: 685. Available from: <https://doi.org/10.1002/mus.880070818>.
 25. Hanewinkel R, Ikram MA, van Doorn PA. Assessment scales for the diagnosis of polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2016; 21: 61-73. doi: 10.1111/jns.12170.
 26. Malik RA, Andag-Silva A, Dejthavorn C, Hakim M, Koh JS, Pinzon R, et al. Diagnosing peripheral neuropathy in South-East Asia: A focus on diabetic neuropathy. *J Diabetes Investig* 2020. doi: 10.1111/jdi.13269.
 27. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008; 136: 380-387. doi: 10.1016/j.pain.2007.08.013.
 28. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114: 29-36. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.010.
 29. Adams AS, Callaghan B, Grant RW. Overcoming barriers to diabetic polyneuropathy management in primary care. *Healthcare* 2017; 5: 171-173. doi: 10.1016/j.hjdsi.2016.10.003.
 30. Callaghan BC, Kerber K, Smith AL, Fendrick AM, Feldman EL. The evaluation of distal symmetric polyneuropathy: a physician survey of clinical practice. *Arch Neurol* 2012; 69: 339-345. doi: 10.1001/archneurol.2011.1735.
 31. Sadosky A, Hopper J, Parsons B. Painful diabetic peripheral neuropathy: results of a survey characterizing the perspectives and misperceptions of patients and health-care practitioners. *Patient* 2014; 7: 107-114. doi: 10.1007/s40271-013-0038-8.
 32. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001; 24: 250-256. doi: 10.2337/diacare.24.2.250.
 33. Ang GY, Yap CW, Saxena N. Effectiveness of diabetes foot screening in primary care in preventing lower extremity amputations. *Ann Acad Med Singapore* 2017; 46: 417-423.
 34. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care*. Am Diabetes Assoc; 2019; 42: S1-193.
 35. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JL, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2017 executive summary. *Endocr Pract* 2017; 23: 207-238. doi: 10.4158/EP161682.CS.



36. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Guía Diagnóstico. Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 2016; 2: 39-42.
37. Committee DCCPGE. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2018; 42: S1-S25.
38. Vinik AI, Nevoret M-L, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42: 747-787. doi: 10.1016/j.ecl.2013.06.001.
39. Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY. Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2010; 81: 887-892.
40. Watson JC, Dyck PJB. Peripheral neuropathy: a practical approach to diagnosis and symptom management. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 940-951. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.05.004.
41. Al-Geffari M. Comparison of different screening tests for diagnosis of diabetic peripheral neuropathy in Primary Health Care setting. *Int J Health Sci (Qassim)* 2012; 6: 127-134. doi: 10.12816/0005988.
42. Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Becattini C, Sferazza Papa GF, Grifoni S, et al. Diagnostic performance of wells score combined with point-of-care lung and venous ultrasound in suspected pulmonary embolism. *Acad Emerg Med* 2017; 24: 270-280. doi: 10.1111/acem.13130.
43. Nicholson B, Verma S. Comorbidities in chronic neuropathic pain. *Pain Med* 2004; 5 Suppl 1: S9-27. doi: 10.1111/j.1526-4637.2004.04019.x.
44. 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: 162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
45. Vilar S, Castillo JM, Munuera Martínez P V, Reina M, Pabón M. Therapeutic alternatives in painful diabetic neuropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Korean J Pain* 2018; 31: 253-260. doi: 10.3344/kjp.2018.31.4.253.
46. Chawla J, Kvarnberg D. Hydrosoluble vitamins. *Handb Clin Neurol* 2014; 120: 891-914. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00059-0.
47. Hernando-Requejo V. Neurological pathology associated with vitamin B group deficiency: thiamine, folate and cobalamin. *Nutr Hosp* 2018; 35: 54-59. doi: 10.20960/nh.2289.
48. Calderon-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. doi: 10.1111/cns.13207.
49. Zempleni J, Suttie JW, Gregory III JF, Stover PJ. Handbook of vitamins. 5th edition. CRC Press; 2013.
50. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin b6, folate, vitamin b12, pantothenic acid, biotin, and choline. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on folate, other b vitamins, and choline. Washington (DC): National Academies Press (US); 1998.
51. Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. ASPEN position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract* 2012; 27: 440-491. doi: 10.1177/0884533612446706.
52. Cook CCH, Hallwood PM, Thomson AD. B vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol Alcohol* 1998; 33: 317-336. doi: 10.1093/oxfordjournals.alcalc.a008400.
53. Latt N, Dore G. Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. *Intern Med J [Internet]*. 2014; 44: 911-5. Available from: <https://doi.org/10.1111/imj.12522>
54. Brown GM, Reynolds JJ. Biogenesis of the water-soluble vitamins. *Annu Rev Biochem* 1963; 32: 419-462. doi: 10.1146/annurev.bi.32.070163.002223.
55. Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy--A Review. *Nutrients* 2016; 8: 68. doi: 10.3390/nu8020068.
56. Jeon J, Park K. Dietary vitamin B (6) Intake associated with a decreased risk of cardiovascular disease: a prospective cohort study. *Nutrients* 2019; 11: 1484. doi: 10.3390/nu11071484.
57. Spinneker A, Sola R, Lemmen V, Castillo MJ, Pietrzik K, Gonzalez-Gross M. Vitamin B6 status, deficiency and its consequences--an overview. *Nutr Hosp* 2007; 22: 7-24. doi: 10.3390/nu11071484.
58. European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. *EFSA J*. 2006;1-480. doi: 10.2903/j.efsa.2006.200102.
59. Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, Vick N, Rasmus S, Pleasure D, Brown MJ. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. A new megavitamin syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309: 445-448. doi: 10.1056/NEJM198308253090801.
60. Expert Group on Vitamins and Minerals (Institution). EVM 00/19/Revised Review of Vitamin B6. 2002.
61. Lheureux P, Penalzoa A, Gris M. Pyridoxine in clinical toxicology: a review. *Eur J Emerg Med [Internet]*. 2005;12. Available from: https://journals.lww.com/euro-emergencymed/Fulltext/2005/04000/Pyridoxine_in_clinical_toxicology__a_review.7.aspx
62. McCombe PA, McLeod JG. The peripheral neuropathy of vitamin B12 deficiency. *J Neurol Sci* 1984; 66: 117-126. doi: 10.1016/0022-510x(84)90147-3.
63. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006; 5: 949-960. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70598-1.
64. Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handb Clin Neurol* 2014; 120: 915-926. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00060-7.
65. Ortiz-Guerrero G, Amador-Munoz D, Calderon-Ospina CA, Lopez-Fuentes D, Nava Mesa MO. Proton pump inhibitors

- and dementia: physiopathological mechanisms and clinical consequences. *Neural Plast* 2018; 2018: 5257285. doi: 10.1155/2018/5257285.
66. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013; 368: 149-160. doi: 10.1056/NEJMcp1113996.
 67. Nilsson-Ehle H. Age-related changes in cobalamin (vitamin B12) handling. Implications for therapy. *Drugs Aging* 1998; 12: 277-292. doi: 10.2165/00002512-199812040-00003.
 68. McCaddon A. Vitamin B12 in neurology and ageing; clinical and genetic aspects. *Biochimie* 2013; 95: 1066-1076. doi: 10.1016/j.biochi.2012.11.017. Epub 2012 Dec 7.
 69. American Diabetes Association. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43: S7-13. doi: 10.2337/dc20-S001.
 70. Leevy CM, Baker H, Tenhove W, Frank O, Cherrick GR. B-complex vitamins in liver disease of the alcoholic. *Am J Clin Nutr* 1965; 16: 339-346. doi: 10.1093/ajcn/16.4.339.
 71. Lanska DJ. The discovery of niacin, biotin, and pantothenic acid. *Ann Nutr Metab* 2012; 61: 246-253. doi: 10.1159/000343115.
 72. Brouwer-Brolsma EM, Dhonukshe-Rutten RAM, van Wijngaarden JP, Zwaluw NL van der, Velde N van der, de Groot LCPGM. Dietary sources of Vitamin B-12 and their association with Vitamin B-12 status markers in healthy older adults in the B-PROOF Study. *Nutrients* 2015; 7: 7781-7797. doi: 10.3390/nu7095364.
 73. Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. *Exp Biol Med* 2007; 232: 1266-1274. doi: 10.3181/0703-MR-67.
 74. Okuda K. Discovery of vitamin B12 in the liver and its absorption factor in the stomach: A historical review. *J Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 1999; 14: 301-308. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.1999.01863.x>
 75. Kaushansky K, Kipps TJ. Hematopoietic Agents: Growth Factors, Minerals, and Vitamins. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. eds. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12e. McGraw Hill; 2015.
 76. Vidal-Alaball J, Butler C, 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; 20: CD004655.
 77. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2003; 67: 979-986.
 78. Sechi G, Sechi E, Fois C, Kumar N. Advances in clinical determinants and neurological manifestations of B vitamin deficiency in adults. *Nutr Rev* 2016; 74: 281-300. doi: 10.1093/nutrit/nuv107.
 79. Geller M, Oliveira L, Nigri R, Mezitis SG, Ribeiro MG, Fonseca A de S da, et al. B Vitamins for neuropathy and neuropathic pain. *Vitam Miner* 2017; 6: 2. doi: 10.4172/2376-1318.1000161.
 80. Janka HU, Rietzel S, Mehnert H. Der einfluss von neurobion auf die temperatursensibilität bei patienten mit diabetischer polyneuropathie. *Pharmakologie und Klinische Anwendung hochdosierter B-Vitamine*. Steinkopff-Verlag Darmstadt. Springer; 1991: 87-97.
 81. Rizvi A, Ahmad A, Rizvi Z. Efficacy of combination of Vitamin B1, B6, and B12 in management of diabetic peripheral neuropathy. *PJMHS* 2013; 7: 801-804.
 82. Hakim M, Kurniani N, Pinzon RT, Tugaworo D, Basuki M, Haddani H, et al. Management of peripheral neuropathy symptoms with a fixed dose combination of high-dose vitamin B1, B6 and B12: A 12-week prospective non-interventional study in Indonesia. *Asian J Med Sci* 2018; 9: 32-40. doi.org/10.3126/ajms.v9i1.18510.
 83. Hakim M, Kurniani N, Pinzon RT, Tugaworo D, Basuki M, Haddani H, et al. Vitamin B1, B6, and B12 combination in the management of peripheral neuropathy symptoms in Indonesia: A sub group analysis of NENOIN Study. *J Kedokt Indones* 2018; 4: 43-49.
 84. Hakim M, Kurniani N, Pinzon RT, Tugaworo D, Basuki M, Haddani H, et al. Subgroup analysis of a 12-week, prospective, non-interventional study of high dose of Vitamin B1, B6 and B12 combination in the management of peripheral neuropathy symptoms in Indonesia. *Medika* 2018.