

## POLINEUROPATÍA

*Uehara Benites M, Panadero Del Olmo LE, Gómez Gonzalez del Tánago P, Panadero Carlavilla FJ*

Los términos "polineuropatía," "neuropatía periférica" y "neuropatía" se utilizan con frecuencia indistintamente, pero hacen referencia a distintos procesos patológicos. **Polineuropatía** es un término específico que se refiere a un proceso generalizado y relativamente homogéneo que afecta a varios nervios periféricos, generalmente los nervios distales periféricos son los más alterados. La **neuropatía periférica** es un término menos preciso que con frecuencia se usa como sinónimo de polineuropatía, pero también puede referirse a cualquier trastorno del sistema nervioso periférico incluyendo radiculopatías y mononeuropatías. La **neuropatía**, que se utiliza con frecuencia como sinónimo de neuropatía periférica y / o polineuropatía, puede referirse de manera más general para los trastornos del sistema nervioso central y periférico.

Las polineuropatías debe distinguirse de otras enfermedades del sistema nervioso periférico, incluyendo las mononeuropatías y mononeuropatías múltiples (neuropatía multifocal), y de algunos trastornos del sistema nervioso central.

- **Mononeuropatía** aparece cuando se produce la participación de un solo nervio, generalmente debido a una causa local, (traumatismo, compresión o atrapamiento). El síndrome del túnel carpiano es un ejemplo común de una mononeuropatía.
- **Mononeuropatía múltiple** define la afectación de troncos nerviosos no contiguos de forma simultánea o secuencial, con una evolución de días a años. A medida que este déficit neurológico progresa se va haciendo confluyente y simétrico y es más difícil de diferenciar de una polineuropatía. La causa más frecuente es la vasculitis.
- **Enfermedades del sistema nervioso central**, tales como un tumor cerebral, derrame cerebral o lesión de la médula espinal, de vez en cuando se presentan con síntomas que son difíciles de distinguir de la polineuropatía.

### EPIDEMIOLOGÍA

Los datos epidemiológicos sobre la polineuropatía son relativamente limitados, en parte porque la enfermedad es muy variable en su severidad, etiología, formas de presentación, incluso dentro de una misma población. Existen publicaciones donde se recoge que la diabetes mellitus es el factor de riesgo más común, presente en el 44 por ciento de los pacientes con polineuropatía.

La prevalencia de polineuropatía entre pacientes sin exposición reconocida a enfermedades o agentes neurotóxicos puede llegar a ser de hasta el 2 por ciento; entre los pacientes con uno o dos factores de riesgo, la prevalencia puede ser del 12 y 17 por ciento, respectivamente. Existen trabajos que reflejan que la historia natural de la enfermedad, en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 puede aparecer una prevalencia inicial de polineuropatía de hasta el 8 por ciento, en comparación con una población control en la que se vieron afectados tan sólo el 2 por ciento de los pacientes. Después de 10 años, el número de pacientes que tenían anomalías de conducción nerviosa compatibles con polineuropatía alcanzó un 42 por ciento en la población diabética frente al 6 por ciento en los controles. En otro estudio de pacientes con SIDA clínico, el 12 por ciento presentó evidencia de una polineuropatía, la mayoría presentaban una neuropatía axonal distal simétrica. Polineuropatías inflamatorias, incluyendo la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) y mononeuritis múltiple también se han descrito, a menudo en pacientes con inicio más reciente de la infección por VIH.

### ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La polineuropatía tiene una gran variedad de causas, que van desde lo común, como la diabetes mellitus, el abuso de alcohol y la infección por el VIH, a los menos frecuentes, tales como algunas formas inusuales como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT).

A menudo se presenta como efecto secundario inherentes a determinados fármacos, o como una manifestación de una enfermedad sistémica. La tasa de progresión de la polineuropatía, en relación con su carácter (axonal o desmielinizante) puede ayudar a identificar su etiología (tabla 1A-C).

Los nervios periféricos son susceptibles a una variedad de factores tóxicos, inflamatorios, hereditarios, infecciosos, que pueden afectar su función; lo que conduce a la aparición de un trastorno clínico que es la polineuropatía. Desafortunadamente, no existen reglas simples que podamos aplicar de forma fiable para distinguir los distintos tipos de polineuropatía (por ejemplo, desmielinizante o axonal, crónico frente a agudo, sensorial frente al motor) producido por estas categorías de enfermedad.

La **polineuropatía diabética** generalmente se considera predominantemente axonal, sin embargo, grados variables de desmielinización a menudo están presentes, al menos electrofisiológicamente. El mecanismo subyacente en el desarrollo de la neuropatía diabética es extremadamente complejo y probablemente se debe a los efectos inflamatorios, metabólicos e isquémicos que implica “per se” la propia diabetes.

Otras enfermedades sistémicas generalmente también causan polineuropatía axonal predominante. Ejemplos de estos incluyen las polineuropatías asociadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), amiloidosis, hipotiroidismo, determinadas deficiencias vitamínicas y la enfermedad de Lyme. Sin embargo, existen algunas excepciones importantes. Como por ejemplo, la polineuropatía asociada con gammapatías monoclonales, que es a menudo desmielinizante.

Las patologías **autoinmunes** son de curso más agudo, por ejemplo el síndrome de Guillain-Barré, que es predominantemente desmielinizante; y donde una variedad de datos clínicos y experimentales han implicado tanto a factores humorales y mediados por células inmunes, como a fenómenos que implican daño de mielina o a las células de Schwann productoras de mielina. Sin embargo, las formas axonales de esta enfermedad también existen. Por ejemplo, una variante inusual pero bien descrita de síndrome de Guillain-Barré es la de polineuropatía aguda motora axonal (AMAN). En este trastorno, la invasión primaria de los axones de las células inflamatorias ha sido descrita.

Muchas **neuropatías tóxicas**, tales como las originadas por el alcohol, la exposición a la quimioterapia, o a metales pesados, producen un trastorno predominantemente axonal que puede presentarse como enfermedad aguda, subaguda o crónica, dependiendo del nivel y de la gravedad de la exposición. Sin embargo, es incorrecto incluir todas las neuropatías tóxicas en el grupo de axonales, ya que hay muchas excepciones.

Las formas **hereditarias** más comunes de la neuropatía hereditaria, a saber CMT tipos 1A, 1B, y X-ligados, son todas predominantemente desmielinizantes, aunque también se ha encontrado una sustancial pérdida axonal coexistente. Otras enfermedades raras hereditarias que causan polineuropatías desmielinizantes incluyen predominantemente las secundarias a enfermedades metabólicas de la niñez, tales como la enfermedad de Krabbe, leucodistrofia metacromática, y la adrenoleucodistrofia. En contraste con éstos cuadros, algunas polineuropatías hereditarias puede tener un patrón axonal, incluyendo Charcot-Marie-Tooth tipo II y de neuropatías asociadas con trastornos mitocondriales tales como el síndrome NARP (neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa).

Los **factores ambientales** también pueden afectar al nervio de forma sustancial. Se han descrito neuropatías asociadas con la exposición a agentes vibratorios inductores de daño neurológico, la exposición al frío prolongado, o la hipoxemia. Estos trastornos son principalmente axonales.

Aunque se carece de datos basados en grandes poblaciones, es posible identificar un tipo **idiopático** de trastorno hasta en una cuarta parte de los pacientes con polineuropatías en centros de referencia, no evidenciándose una causa específica responsable del cuadro clínico, a pesar de extensas investigaciones. Una variedad de términos han sido empleados para describir este trastorno, incluyendo polineuropatía axonal idiopática crónica (CIAP), polineuropatía sensorial crónica, polineuropatía crónica de causa desconocida, neuropatía

periférica sin clasificar, y neuropatía idiopática. La mayoría de los casos presentes en los mayores de 50 años de edad y suelen progresar lentamente durante meses o años.

### **PRESENTACIÓN CLÍNICA**

La historia clínica es muy importante por ejemplo para distinguir una polineuropatía de una mononeuropatía múltiple. A veces los síntomas de una polineuropatía comienzan en una extremidad un poco antes que en la otra, o son más pronunciados, lo que puede llevar a confusión. De igual manera en el caso de mononeuropatías múltiples, puede suceder que se afecten los troncos nerviosos de ambas piernas, lo que puede hacer difícil la diferenciación. En estos casos un examen físico detallado nos puede ser de ayuda.

En cuanto a los síntomas, se pueden producir alteraciones motoras (debilidad, fatiga, calambres, fasciculaciones); síntomas sensitivos (déficit sensitivos, disestesias, dolor, sensación de quemazón, ataxia) y síntomas autonómicos (hipotensión postural, alteraciones en el tubo digestivo, sistema urinario, en la función respiratoria, impotencia). Además se debe proceder a realizar una anamnesis dirigida, preguntando al paciente por la existencia de enfermedades previas (procesos víricos o enfermedades preexistentes conocidas), tratamientos, exposición a tóxicos (disolventes, pesticidas, metales pesados), consumo de alcohol, presencia de síntomas similares en familiares o compañeros de trabajo, etc.

También es importante determinar cómo aparecieron los síntomas (de forma aguda: en días-semanas, subaguda: de varias semanas a pocos meses, crónica: de meses a años; o de forma recurrente)

Por otro lado, la influencia de los factores psicosociales en la gravedad y en el impacto del dolor neuropático se ha estudiado ampliamente desde hace mucho tiempo y recientemente se ha demostrado la utilidad de identificar determinados factores psicológicos como factores de riesgo a la hora de que el dolor neuropático se cronifique. De estos factores los que se relacionan con mayor riesgo de cronicidad del dolor son emociones negativas como depresión, ansiedad o miedo, alteraciones de los ritmos circadianos y dificultades de afrontamiento, en particular pensamientos catastrofistas.

### **Exploración física**

La exploración física es una parte crucial del proceso diagnóstico, cuyo objetivo es detectar posibles lesiones. Debemos hacer una exploración física general, incluyendo mama y genitales para descartar un posible carcinoma de base.

La exploración neurológica nos permite conocer la distribución de la debilidad muscular, la pérdida sensitiva y la afectación de los reflejos. Es importante la palpación de los troncos nerviosos buscando abultamientos (p. Ej. Neurofibroma), puntos de hipersensibilidad, fenómeno de Tinel (parestias en el territorio sensitivo del nervio al percutir sobre él). Así, debemos prestar atención a:

**Debilidad muscular y/o atrofia:** la distribución de la pérdida de fuerza es una característica importante que nos puede ser de utilidad, así la debilidad proximal es más propia de las miopatías o alteraciones de la unión neuromuscular, la debilidad limitada al territorio de un nervio, o de una raíz nos orientará a la afectación periférica de ese nervio. También es importante la observación de los músculos afectados ya que la presencia de fasciculaciones, calambres o de atrofia pueden indicar la existencia de una lesión en el nervio periférico.

**Pérdidas sensoriales y disestesia:** la exploración sensorial constituye una parte muy importante de este examen e incluye la exploración de la sensibilidad táctil, vibratoria, dolorosa y térmica (frío y calor). Por ejemplo en polineuropatías axonales se produce una pérdida sensorial en "guante y calcetín" característica, que afecta inicialmente a los pies y luego a las manos. El adormecimiento en el territorio de un nervio puede sugerir un atrapamiento y múltiples áreas de adormecimiento en diferentes extremidades apuntan a una mononeuropatía múltiple.

**Síntomas provocados por estímulos:** alodinia (respuesta dolorosa ante un estímulo no doloroso como el calor, la presión, las caricias, etc.), hiperalgesia (aumento de la respuesta a estímulos dolorosos como pinchazos, frío, calor), hiperpatía (respuesta tardía y muy intensa a cualquier estímulo doloroso).

**Alteraciones en los reflejos:** La pérdida de los reflejos osteotendinosos sugiere una lesión neuropática que afecta tanto a las fibras sensitivas como a las motoras.

**Cambios tróficos en la piel:** la pérdida del vello del dorso del pie es común en pacientes con polineuropatía. También cambios en la coloración de la piel pueden orientar a lesiones nerviosas.

**Signos de afectación del sistema nervioso autónomo,** como por ejemplo alteraciones en las pupilas, anhidrosis, etc.

### **Electrodiagnóstico**

En pacientes con síntomas leves o moderados que presentan una enfermedad de base conocida (diabetes, alcoholismo, etc.) es probable que no sea necesario realizar otras pruebas diagnósticas, aunque siempre pueden ser derivados a consultas especializadas para estudiar aquellos casos en que la etiología no sea evidente o en situaciones de síntomas severos o rápidamente progresivos.

La electromiografía (que es el registro de los potenciales eléctricos generados por un electrodo de aguja en el músculo) y los estudios de conducción nerviosa (se estimulan eléctricamente determinados nervios motores o sensoriales en dos sitios o más y se registra en el músculo o en otro lugar al actividad del nervio) son los estudios a realizar inicialmente. Nos sirven en primer lugar para diferenciar si la clínica que presenta el paciente es debida a una neuropatía o bien si se trata de una miopatía o de un trastorno de la unión neuromuscular. Además en el caso de las neuropatías, podemos saber si es una polineuropatía u otra alteración del sistema nervioso periférico y si se trata de daño axonal o desmielinización.

La distinción entre daño axonal o desmielinizante es importante porque tiene implicaciones diagnósticas y terapéuticas. La desmielinización ( 20% de los casos de polineuropatía, se caracteriza por la disminución de la velocidad de conducción nerviosa, dispersión de los potenciales de acción compuestos provocados y bloqueo de la conducción (los potenciales de acción registrados en el músculo están disminuidos cuando se estimula proximalmente al nervio respecto a la estimulación distal). Por el contrario en las lesiones axonales (el 80%) están disminuidos los potenciales de acción y relativamente conservada la velocidad de conducción nerviosa .

### **Pruebas de laboratorio**

En los enfermos con polineuropatía o mononeuropatía múltiple, el estudio sistemático debe incluir un recuento hemático completo, con VSG, análisis elemental de orina, medición de la glucemia, Vit.B12, electroforesis de proteínas séricas y ANAs, estas dos últimas con valor incierto (Smith AG, 2004). Algunos autores recomiendan además hacer una determinación de TSH y una radiografía de tórax (Asbury AK, 2005). Solicitar estas pruebas de laboratorio tras el estudio electrodiagnóstico y cuando la clínica lo sugiera podría ser más eficiente.

Las pruebas adicionales para pacientes seleccionados pueden incluir punción lumbar, pruebas genéticas, serología VIH y la biopsia muscular o nervioso. Por ejemplo, una punción lumbar es útil en la identificación de pacientes con polineuropatías desmielinizantes inflamatorias, al tener la mayoría de estos trastornos un componente radicular, se produce un marcado incremento en las proteínas del líquido cefalorraquídeo , pero con una elevación mínima en el fluido cerebroespinal de glóbulos blancos (disociación albumino citológica).

La biopsia de nervio - La biopsia de nervio es a veces útil para el diagnóstico de la etiología subyacente de la polineuropatía. La biopsia de nervio generalmente está reservada para pacientes en los que es difícil definir si el proceso es predominantemente axonal o

desmielinizante. La identificación de desmielinización con la inflamación asociada en estos pacientes puede ayudar a instaurar un determinado tipo de tratamiento.

El estudio anatomopatológico de los nervios a veces es útil para diagnosticar enfermedades infiltrativas como la neuropatía amiloide, las enfermedades infecciosas, como la lepra, y neuropatías inflamatorias como la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), o bien la mononeuropatía múltiple debido a vasculitis, y la sarcoidosis.

Una revisión sistemática de la AAN, AANEM, y la AAPM & R no encontró pruebas para apoyar o refutar el papel de la biopsia de nervio en la evaluación de la polineuropatía distal simétrica.

## **DIAGNÓSTICO**

Los criterios diagnósticos han sido desarrollado por un grupo de expertos con representantes de la Academia Americana de Neurología (AAN), la Asociación Americana de Medicina Neuromuscular y electrodiagnóstico (AANEM), y la Academia Americana de Medicina Física y Rehabilitación (AAPM & R)

El panel de expertos evaluó la precisión diagnóstica de los síntomas neuropáticos, los signos neurológicos (disminución o ausencia de reflejos del tobillo, disminución de la sensibilidad distal, debilidad muscular o atrofia distal), y el estudio de conducción nerviosa (NCS) las conclusiones se emitieron basadas en la evidencia de 12 estudios de alta calidad. La neuropatía periférica diabética es el foco de la mayoría de estos estudios. Se concluyó lo siguiente:

- Los síntomas por sí solos tienen una precisión diagnóstica relativamente pobre. Múltiples síntomas neuropáticos son más precisos que los síntomas individuales.
- Los signos son mejores predictores de la polineuropatía que los síntomas y deben ser tenidos en consideración. Una única anormalidad en el examen es menos sensible que múltiples anomalías. Por lo tanto, el examen de la polineuropatía debe buscar una combinación de signos.
- Los estudios electrodiagnósticos anormales proporcionan un mayor nivel de especificidad para la definición de caso, pero no deben ser usados solos para hacer el diagnóstico.
- Un conjunto de definiciones de caso fue ordenada por rango de probabilidad estimada de polineuropatía simétrica distal. El mayor riesgo de polineuropatía ocurrió cuando una combinación de múltiples síntomas y signos fueron acompañados por estudios de electrodiagnóstico anormales.
- Una probabilidad moderada de polineuropatía ocurrió cuando una combinación de múltiples síntomas y signos estaban presentes, pero los estudios de electrodiagnóstico no estaban disponibles.
- Un menor probabilidad de polineuropatía ocurrió cuando los estudios de electrodiagnóstico y signos fueron discordantes.

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento debe ser específico para la enfermedad de base siempre que sea posible. En el caso de las mononeuropatías se aconseja un tratamiento conservador cuando: son de inicio súbito, en ausencia de déficit motor, cuando los síntomas sensoriales son escasos o nulos y en casos en que en el estudio electrodiagnóstico no exista degeneración axonal. Por el contrario están indicadas medidas más activas como la cirugía en situaciones de: cronicidad, empeoramiento del déficit neurológico en la exploración y sobre todo si el estudio electrodiagnóstico sugiere una afectación axonal (Asbury AK, 2005).

En el tratamiento de las polineuropatías además del tratamiento de la enfermedad de base debe proporcionarse el alivio de los síntomas. Podemos hacer algunas generalizaciones:

En polineuropatías axonales lo primero que se debe hacer es evitar la exposición a los tóxicos endógenos o exógenos que estén dañando el nervio (por ejemplo en el caso de polineuropatía alcohólica evitar el consumo (Vittadini G, 2001), o en la diabetes mantener

un buen control de la glucemia) (Boulton AJ, 2005).

La utilización de factores de crecimiento para los nervios está siendo evaluada y los inhibidores de la aldolasa reductasa que se llegaron a estudiar en la polineuropatía diabética no parece que mejoren el dolor ni las parestesias aunque aumentan la velocidad de conducción de algunos nervios (Vrancken AFJE, 2004). No han sido aprobados por la FDA para este uso. En el caso de los IECA, un estudio en pocos pacientes demostró que el trandolapril mejora la neuropatía diabética, pero no existen estudios posteriores confirmando este supuesto (Malik RA, 1998).

Existen diversos fármacos que se han utilizado en el tratamiento del dolor asociado a las neuropatías. La elección del fármaco más adecuado en cada caso, debe estar basada en criterios individualizados, incluyendo los potenciales efectos adversos de las medicaciones; la existencia de comorbilidad (como depresión o insomnio); el riesgo de interacciones, sobredosificación o abuso y el coste (O'Connor, 2009).

Como tratamiento de primera línea debe considerarse el uso oral del antidepresivo tricíclico (ADT) amitriptilina (empezando por una dosis de 10 mg/día hasta una dosis máxima de 75 mg/día) o bien de la Pregabalina (anticonvulsivante que se usa a dosis de 150 mg/día en dos tomas, como dosis de inicio y pudiendo llegar hasta 600 mg/día) (NICE, 2010). La Gabapentina ha demostrado eficacia similar a pregabalina en el control del dolor, sin embargo ésta última presenta un mejor perfil farmacológico, siendo más rápida en conseguir la analgesia deseada.

Los ADT deben usarse con especial precaución en pacientes ancianos por sus efectos secundarios y están contraindicados en algunas situaciones clínicas que aparecen en el paciente diabético con cierta frecuencia (glaucoma, hipertrofia benigna de próstata, retención urinaria, insuficiencia cardíaca y otras cardiopatías, hipotensión ortostática, trastornos de la función hepática, etc.) lo que limita su utilidad en estos pacientes. Además tienen un estrecho margen terapéutico.

En el caso de dolor secundario a neuropatía diabética puede utilizarse duloxetina (antidepresivo, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina). Empezando por dosis de 60 mg/día, o 30 mgr/d si fuese necesario en algunos casos, hasta una dosis máxima de 120 mg/día) (NICE, 2010). Su dosificación es sencilla y es un eficaz antidepresivo. La venlafaxina se ha mostrado eficaz como tratamiento del dolor neuropático en polineuropatía diabética y en otras polineuropatías de distinta etiología aunque no en la neuralgia postherpética. El problema es que sólo es eficaz a dosis.

Como segunda línea de tratamiento en el caso de que no se haya obtenido una mejoría satisfactoria con las recomendaciones anteriores, estaría indicado el cambio de fármaco (amitriptilina o duloxetina por pregabalina o al revés) o bien la combinación de amitriptilina o duloxetina con pregabalina. Si a pesar de las medidas anteriores, el paciente continúa con dolor debe ser derivado a un especialista pero mientras tanto podría asociarse al tratamiento Tramadol (50-100 mg/4 horas, con una dosis que no debe superar los 400mg/día) o bien lidocaína tópica en el caso de dolor localizado

Otras medicaciones que también se podrían usar en el tratamiento del dolor neuropático incluirían otros antidepresivos y anticonvulsivantes, o capsaicina tópica. Hasta la fecha ninguna medicación ha demostrado eficacia en la radiculopatía lumbosacra, que es probablemente el tipo más común de dolor neuropático. En casos de dolor irruptivo ocasional será necesario el tratamiento con analgésicos o AINEs.

Las terapias físicas pueden ser de utilidad en pacientes con pérdida de fuerza significativa, así medidas como la pérdida de peso, el uso de zapato cómodo o de sistemas de ayuda para caminar por ejemplo pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes. Además en éstos casos existe mayor riesgo de desarrollar úlceras en los pies, por lo que un cuidado adecuado del pie y de las uñas previenen problemas

No está demostrado que el ejercicio mejore la capacidad funcional de los pacientes con neuropatías periféricas aunque sí que el ejercicio progresivo mejora la fuerza en los músculos afectados.

## **CONCLUSIONES.-**

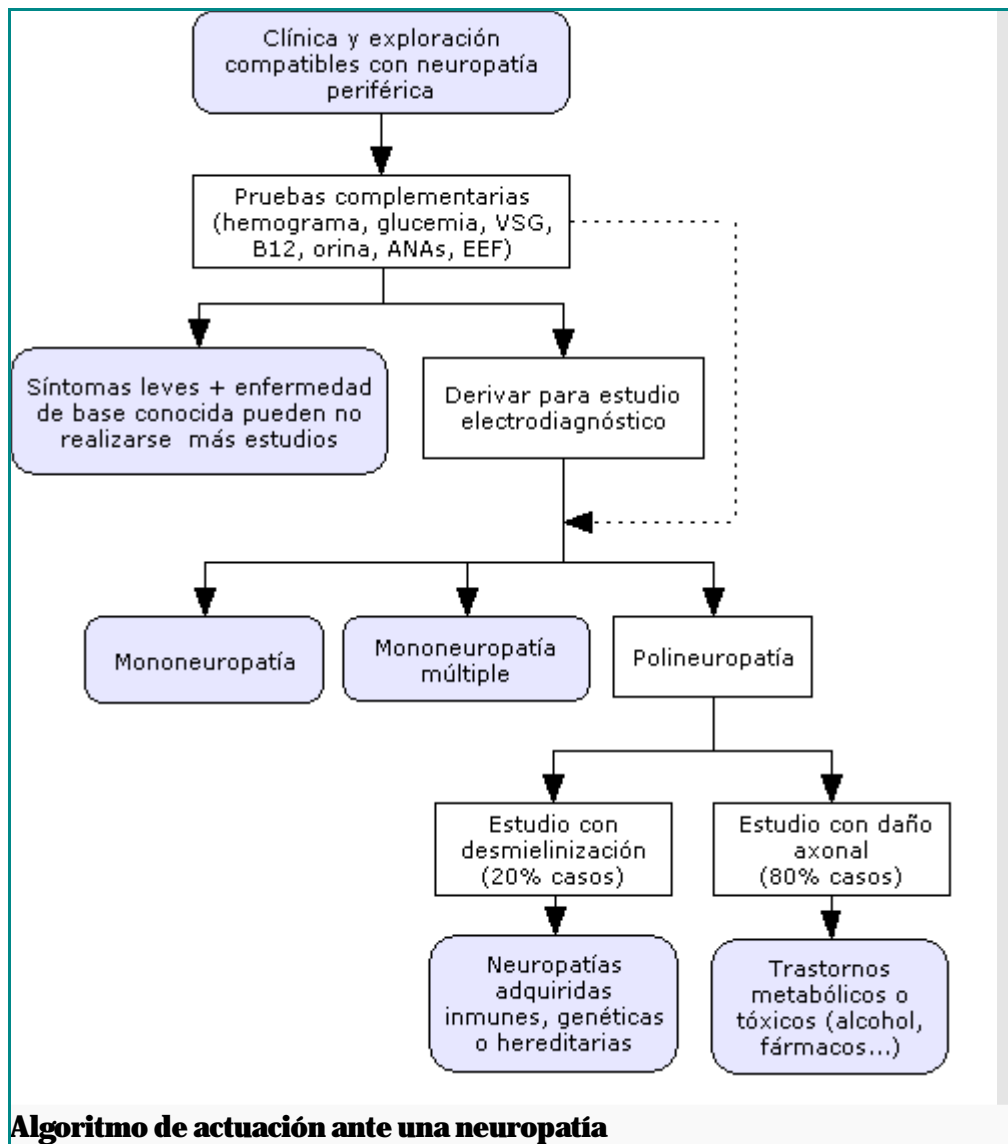
**1.- La polineuropatía es un término específico que se refiere a un proceso generalizado y relativamente homogéneo que afecta a varios nervios periféricos, siendo los nervios distales generalmente los más afectados .**

**2.- La polineuropatía tiene una amplia variedad de causas, que van desde las más comunes, como la diabetes mellitus, el abuso de alcohol, y la infección por VIH, a otras menos frecuentes. A menudo se produce como un efecto secundario de la medicación o como una manifestación de enfermedad sistémica, pero muchos casos son idiopáticos. La tasa de progresión de la polineuropatía junto con su carácter (axonal o desmielinizante) puede ayudar a identificar su etiología. Los nervios periféricos son sensibles a una gran variedad de factores tóxicos, inflamatorios, hereditarios o infecciosos.**

**3.- La polineuropatía se caracteriza típicamente por la pérdida sensorial distal simétrica, sensación urente o debilidad. La presentación de la enfermedad en los pacientes con polineuropatía varía significativamente dependiendo de la fisiopatología subyacente. Las anormalidades en el examen físico igualmente dependen del tipo de polineuropatía (axonal frente desmielinizante) y de los tipos de fibras nerviosas implicadas (motor frente sensorial).**

**4.- La electromiografía / estudios de conducción nerviosa (EMG / NCS) debe ser el estudio inicial de diagnóstico en todos los pacientes con síntomas y signos de polineuropatía . Se recomienda el uso selectivo de las pruebas de laboratorio en pacientes con polineuropatía, en base a la historia y a los resultados de las pruebas de electrodiagnóstico .**

**5.- Hay dos aspectos separados para el tratamiento de la polineuropatía: tratamiento de la enfermedad de base, y el alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad.**



## REFERENCIAS

- **Asbury AK.** Estudio del paciente con neuropatía periférica. En: *Harrison, Principios de Medicina Interna* 15.<sup>a</sup> ed. Madrid: McGraw-Hill, Interamericana; 2005. p. 2754-64.
- **Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T et al** EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol.* 2006; 13(11):1153-69.
- **Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al.** Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280(21): 1831-6.
- **Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al** American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005; 28(4): 956-62.
- **Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al.** Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain.* 2007; 132(3): 237-51.
- **England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al.** Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology.* 2005; 64:199.
- **England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al.** Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology.* 2009; 72:185.
- **England JD, Asbury AK.** Peripheral neuropathy. *Lancet.* 2004; 363: 2151.
- **England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al.** Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology.* 2009; 72: 177.



- **Freyenhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M** Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain*. 2005; 115(3): 254-63.
- **Gomez Pardiñas S, Perez Vazques C.** Neuropatía periférica. *Guías clínicas*. Fisterra.com. Julio 2011.
- **Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al.** NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011; 152(1): 14-27.
- **Hughes RA.** Peripheral neuropathy. *BMI* 2002; 324(7335): 466-9.
- **Lesser H, Sharma U, LaMoreaux I, Poole RM.** Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2004; 63(11): 2104-10.
- **Malik RA, Williamson S, Abbott C, Carrington AL, Iqbal J, Schady W, et al.** Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet*. 1998; 352(9145): 1978-81.
- **Mervaala E.** Peripheral neuropathies: examination of the patient. EBM Guidelines. Helsinki: Duodecim Medical Publications Ltd; 2007. <http://www.ebm-guidelines.com>
- **Mold JW, Vesely SK, Keyl BA, Schenk JB, Roberts M.** The prevalence, predictors, and consequences of peripheral sensory neuropathy in older patients. *J Am Board Fam Pract*. 2004; 17(5): 309-18.
- **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Neuropathic pain: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE; Marzo 2010. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG96>
- **Seward B, Shefner J** Overview of polyneuropathy. Uptodate Nov 2012. <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-polyneuropathy>