



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

DIABETES Y SU INFLUENCIA EN LA PERCEPCIÓN DEL DOLOR

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTOR: IGNACIO ANDRÉS ESPRONCEDA ACUÑA
PROFESORA GUÍA: Bq. Dra. TRINIDAD MARIQUEO**

TALCA-CHILE

2022

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2023

Agradecimientos

Mis más sinceros agradecimientos a mi familia, quienes siempre me apoyaron en estudiar la carrera de mis sueños y en los tiempos difíciles me alentaron a seguir adelante.

A mis amigos, gracias por apoyarme en los momentos más difíciles de la universidad, en los momentos donde no podía más y me levantaron para poder seguir. Gracias por demostrarme que si podía llegar a donde estoy en este momento, sin ustedes, no estaría entregando mi memoria a tiempo y no habría aprobado.

A mis gatos, que llegaron en el momento exacto y sin ellos habría congelado mi carrera cuando me encontraba en mi punto más bajo.

También agradecer al FONDECYT N° 11220157

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Resumen.....	7
2. Introducción.....	8
3. Objetivos.....	10
3.1 Objetivo general.....	10
3.2 Objetivos específicos.....	10
4. Metodología de búsqueda y organización de la información.....	11
5. Marco teórico.....	12
5.1 Dolor.....	12
5.2 Divisiones del dolor.....	14
5.2.1 Dolor crónico.....	13
5.2.2 Dolor agudo.....	16
5.2.3 Dolor neuropático.....	16
5.3 Hiperalgnesia y Alodinia.....	17
5.4 Nocicepción.....	18
5.5 Neuropatía periférica.....	23
5.6 Páncreas y su funcionamiento.....	24
5.6.1 Metabolización de glucosa en pacientes normoglucémicos.....	27
5.7 Diabetes mellitus.....	29
5.7.1 Clasificación de la diabetes mellitus.....	30
5.7.2 Factores de riesgo de la diabetes mellitus.....	31
5.8 Neuropatía diabética.....	32
5.9 Mecanismos de acción y patogenia de la neuropatía diabética.....	35
5.9.1 Vía del poliol y su rol con el dolor.....	36
5.9.2 Vía del estrés oxidativo y su rol con el dolor.....	40
5.9.3 Vía de las AGEs y su rol con el dolor.....	42
5.10 Células gliales y las funciones que presentan en el organismo.....	43
5.10.1 Células de Schwann.....	45

5.10.2 Rol de las células gliales en la percepción del dolor.....	47
5.11 Anomalías generadas por la neuropatía diabética.....	48
5.11.1 Extremidades y el pie diabético.....	49
5.11.2 Retinopatía.....	51
5.11.3 Cistopatía diabética.....	53
5.12 Farmacoterapia y tratamientos utilizados en la neuropatía diabética...	55
5.12.1 Insulina.....	56
5.12.2 Epalrestat.....	56
5.12.3 Duloxetina.....	57
5.12.4 Pregabalina.....	58
5.12.5 Uso de las células de Schwann como tratamiento en la neuropatía diabética.....	59
6. Conclusiones.....	60
7. Referencias bibliográficas.....	62

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación entre las fibras nerviosas que actúan en la captación y la estimulación del dolor.....	20
Tabla 2. Descripción de la función de cada célula perteneciente al tejido endocrino de páncreas.....	24
Tabla 3. Diferencias en los tipos de diabetes y como actúan en el organismo.....	30
Tabla 4. Funciones de metabolitos utilizados en la vía del poliol.....	39
Tabla 5. Funciones de las células de la neuroglia.....	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Hiperalgnesia, alodinia y sensibilidad normal al dolor.....	18
Figura 2. Demostración grafica de la relación que poseen las fibras Aδ y C con el dolor agudo y crónico respectivamente en el transcurso del tiempo.....	20
Figura 3. Conexión de fibras Aδ y C, para la transmisión de señales del dolor agudo y crónico.....	23
Figura 4. Transmisión de señales de dolor por el tronco encefálico, hacía el tálamo....	24
Figura 5. Proceso de ingreso de glucosa desde la sangre hacia la célula β para la formación de ATP mediante la glucólisis.....	28
Figura 6. Factores de riesgo presentes en la predisponibilidad de diabetes mellitus tipo 1 y 2.....	32
Figura 7. Esquemmatización de las zonas del cuerpo humano, que se ven más afectadas por la neuropatía diabética.....	35
Figura 8. Esquemmatización de la vía del poliol y la generación de sus productos.....	38
Figura 9. Esquemmatización de las células de la neuroglia.....	44
Figura 10. Esquemmatización de la célula de Schwann mielinizante y no mielinizante... 	46
Figura 11. Cambio morfológico de la terminación de fibras tras la muerte celular.....	50
Figura 12. Cambio generado por la hiperglucemia en la retina.....	53
Figura 13. Visualización de la vejiga inervada por fibras nerviosas post exposición a condiciones de hiperglucemia.....	54

1. RESUMEN

Los avances en la tecnología, sobre todo relacionados a la medicina han impactado de una forma positiva en la población mundial, generando curas para enfermedades que lograron afectar de una forma negativa a diferentes partes del mundo y a sus habitantes. Sin embargo, siguen existiendo afecciones que no han podido ser curadas o erradicadas. Este es el caso de la diabetes mellitus, una enfermedad que se ha estudiado en la clínica por años, pero de la que solo se ha podido encontrar un tratamiento, control y una prevención para esta, pero no se ha encontrado una cura para los pacientes que padecen de ella. Esta enfermedad posee una gran incidencia en la población y se encuentra incrementando su acción en los individuos al avanzar los años.

La diabetes posee como característica principal, una hiperglicemia sostenida, la cual puede ser la puerta de entrada para la generación de complicaciones graves, destacando la neuropatía diabética, una de sus complicaciones más graves, ya que puede llegar a ser mortal en diferentes pacientes, esto porque se relaciona con la expresión del dolor neuropático, generando daño axonal y degeneración de los axones nerviosos en los pacientes, llevando a la destrucción de la vaina de mielina que generan las células de Schwann, astrocitos y oligodendrocitos, en el sistema nervioso periférico y central respectivamente.

Palabras clave: Diabetes mellitus, dolor neuropático, neuropatía diabética, células de Schwann, degeneración axonal.

2. INTRODUCCIÓN

El dolor es un síntoma, el cual los seres humanos estamos predispuestos a padecer en algún momento de su vida, ya que el sentir dolor es una acción biológica normal en la población. Este es una experiencia que abarca elementos de tipo sensorial y también emocional, el cual puede tener un gran impacto de forma negativa en los pacientes e incluso puede llegar a reducir la calidad de vida. El dolor es un concepto que igualmente posee una clasificación, donde se subdivide en dolor agudo y dolor crónico, el primero siendo un tipo de dolor que se manifiesta de forma rápida y puede irse en un corto tiempo, ya que este posee duración limitada, por lo tanto no se asocia a que pueda ser deficiente para el bienestar del individuo, mientras que el segundo es relacionado a pasar más tiempo en la vida del paciente, llegando a ser parte de su vida hasta 3 meses, ya que es persistente, continuo y hasta recurrente con una intensidad que llega a ser negativo para el bienestar de la persona. Es importante abarcar el tema de que han hecho muchos estudios relacionados con los tipos de dolor, donde el prominente es el dolor crónico, al cual se le ha llamado el iniciante de una pandemia que afecta a la población mundial actualmente. “El dolor crónico en la actualidad es considerado un problema de salud pública debido a su alta prevalencia, carga de enfermedad y costo económico. Afecta entre un 20% a 50% de la población general y es la causa líder de discapacidad a nivel mundial” (1) .Igualmente se conoce otra división donde vamos a encontrar al dolor de forma neuropática, donde este se va a originar por la actividad anormal de las neuronas y nervios asociados al sistema nervioso, ya sea por alguna lesión o por muerte celular.

El dolor siempre se encuentra acompañado de su expresión en los individuos, pero muchas veces ocurren aberraciones, las cuales cambian la percepción de este en la población. Para esta forma se han designado conceptos, que son la hiperalgesia y la alodinia, la primera es la respuesta a un estímulo de alta concentración, llegando a ser tóxica para el ser humano,

mientras que la alodinia es el aumento en la expresión de un estímulo que normalmente no es doloroso.

El dolor no solamente es generado espontáneamente, si no que puede ser una complicación de alguna afección que acompañe al paciente, como es el caso de la diabetes mellitus, ya sea tipo 1 o 2. Esta enfermedad metabólica se relaciona con la capacidad del organismo para secretar y liberar insulina, donde el tipo 1 es la incapacidad completa de liberar esta hormona, mientras que el tipo 2 se relaciona con los pacientes que aún no son incapaces de liberar la insulina, pero igualmente pueden tener problemas con los receptores en las células, como mal formaciones o destrucciones de estos. La diabetes trae una complicación más de la cual los humanos son susceptibles, esta es la neuropatía diabética, una secuela a la diabetes, relacionada con un daño axonal de tipo periférico, el cual genera cambios morfológicos en las fibras neuronales, que son las que transmiten las sensaciones, como el dolor en este caso. Esto es un problema, ya que impacta en la vida de las personas como potenciales de dolor de tipo innecesario.

Estas fibras neuronales serán afectadas por diferentes metabolitos generados por una alta concentración de glucosa en sangre, la cual, se metaboliza por las vías alternas, estas siendo la vía del poliol, hexosamina y producción de los productos finales de glicación avanzada, así como la generación de estrés oxidativo que igual presenta importancia dentro de esta enfermedad. Estos llegarán a dañar a diferentes células, pero en específico a las células de la neuroglia, que presentan funciones de conducción de señales sensoriales y de protección al sistema nervioso central, como el periférico. El ataque a estas células genera un desequilibrio en el paciente, llegando a presentar cambios morfológicos, los que generan la presencia del dolor crónico y neuropático, contribuyendo a la formación de la neuropatía diabética periférica.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Investigar la temática de la percepción del dolor en los pacientes que padecen diabetes mellitus, integrando la concepción de si afecta a estos de una manera distinta que a individuos sin enfermedades de base.

3.2 Objetivos Específicos

1. Clasificar al dolor en sus divisiones y relacionar al dolor neuropático con la neuropatía diabética en pacientes que la padezcan.
2. Ejemplificar la percepción de dolor en pacientes con diabetes mellitus y que padezcan como complejidad de la enfermedad una neuropatía diabética.
3. Reestablecer una relación entre la generación de la neuropatía diabética y las células de la neuroglia, en específico la célula de Schwann.

4. METODOLOGÍA DE BUSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

En esta revisión bibliográfica se investigó sobre la diabetes mellitus y si esta tiene relación con la percepción del dolor en los pacientes que la padecen, al igual con que si es un factor para la presencia de la neuropatía diabética, los posibles mecanismos metabólicos que podrían llegar a generarla y las células y órganos que se ven más afectados por esta enfermedad, para lo cual se visitó diferentes fuentes de información, estas siendo libros, revistas, artículos científicos, etc. Con el fin de encontrar evidencia científica que ha sido probada por diferentes profesionales. Para esta revisión se ingresó a diferentes bases de datos, las cuales son las siguientes: Diabetes Care, ELSEVIER, Google Scholar PAIN, PubMed, Scielo, Web of science, etc. Donde se buscó información sobre la diabetes mellitus, relación con el dolor, el dolor neuropático y la neuropatía diabética. Esta búsqueda se realizo en textos que hayan sido publicados en un lapso de 20 años, para la búsqueda de estudios o ensayos realizados con la neuropatía diabética, con la razón de que la información utilizada no haya sido obsoleta. Sin embargo, se utilizaron artículos o libros publicados en años anteriores, ya que, la información, como las definiciones o las funciones de algunos mecanismos o células seguía siendo la misma y no ha presentado cambios.

5. MARCO TEÓRICO

5.1.-Dolor

Según la Asociación internacional para el estudio del dolor (IASP) el dolor “Es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, descrito en términos de dicho daño” (1). El dolor es uno de los síntomas más comunes e incapacitantes que ha logrado abatir al ser humano, siendo una de las principales causas de sufrimiento que se padecen y con el pasar de los años se ha dado a conocer como un fenómeno clínico, el cual engloba no solo al paciente en cuestión, ya que, trae problemas dentro del entorno en el que este se encuentra y puede ser causa de diferentes variantes, como puede ser una lesión, emocional y también puede ser generado por una enfermedad base. Si se engloba esto se puede decir que “El dolor es una de las causas más comunes en consultas médicas” (2).

Una de las áreas donde se ha establecido un campo de estudio para el dolor, es la de bioquímica. Esto porque la generación del dolor y su percepción se encuentra relacionada con la liberación, producción e incluso con la recepción de ciertos metabolitos involucrados. Es necesario saber la relación fisiológica que ocurre dentro de un paciente para poder llegar al concepto del dolor.

Esta afección es considerada normal dentro de la población, ya que más de 1 persona puede padecerla, teniendo esto en cuenta, aun no es posible saber una razón específica para la existencia del dolor patológico, incluso cuando se han realizado estudios al transcurrir los años. Este se va a presentar dependiendo del paciente y del equipo tratante (3). Según Romera. E y cols., “La importancia del dolor se debe a que es un mecanismo de defensa, es

decir, una señal de alarma, para proteger al organismo y aumentar la supervivencia del individuo. En algunas ocasiones el dolor se convierte en una fuente de sufrimiento inútil” (4). Si damos continuación a esta idea, no debería porque tener una repercusión en los pacientes y aquí encontramos una problemática. El dolor no es posible encasillarlo dentro de una sintomatología específica como podemos hacer con otras enfermedades, ya que los pacientes no lo presentan de igual manera de forma colectiva, si no que, uno percibe de forma diferente dependiendo de la condición previa que llevo a la generación del dolor. “Todo dolor es subjetivo, individual e intransferible. Su única traducción es la expresión dada por el paciente, traducción en la cual es indispensable confiar sin que las actitudes del terapeuta frente al dolor puedan interferir” (3).

Un concepto importante que hay que entender, es que el proceso del dolor no es estático, sino que es plástico, lo que puede llevar a generar diferentes cambios en la estructura neural (5). Los mecanismos involucrados en el dolor, sobre todo en el dolor crónico, no han sido completamente entendidos, pero según diferentes autores los cambios generados en el sistema nervioso central están relacionados con la transmisión y modulación del dolor post lesión (6).

5.2-Divisiones del dolor

El dolor podemos clasificarlo dependiendo de lo que queremos atender, esto puede ser la duración, la patogenia, localización, curso, intensidad, pronóstico e incluso a la farmacología que se utiliza para tratarlo (2). El ser humano es capaz de experimentar diferentes tipos de dolor descritos, dentro de los cuales para motivos de esta revisión destacamos 3 los cuales son importantes para la clínica, el dolor crónico, agudo y el neuropático.

5.2.1-Dolor crónico

Es conocido por diferentes nombres, como el dolor lento, sordo o pulsátil, puede darse en la piel y en cualquier tejido u órgano profundo (7). Este se conoce porque perdura por más de 3 meses y puede llegar a mantenerse hasta los 6 meses, si es que lo consideramos como un proceso no maligno (5) sin tener un remedio, o sea, es de forma continua o intermitente, en si, es el que persiste más allá de la fase de curación luego de tener una lesión (8), por lo tanto, lo estamos clasificando por su duración (2).

Se entiende como una enfermedad en su totalidad, incluso es caracterizado como una discapacidad en la función de la zona donde se esté presentando o expresando este dolor. La razón de porque se entiende como enfermedad, es por la plasticidad que presenta el dolor en general (5).

Como se describió anteriormente hay modificaciones que ocurren principalmente en este tipo de dolor, los cuales desencadenan un aumento en la duración de la sintomatología. Estas modificaciones son 2, donde tenemos un cambio en la sensación periférica y otro central. Estas se encuentran descritas en esta revisión, pero de una manera resumida, ya que, no se hablará en gran detalle de estas a lo largo del escrito.

Siguiendo esta estructura primero se habla de la sensación periférica, la cual se presenta en inflamaciones y estimulación nociceptiva. El daño en los tejidos resulta en liberación de metabolitos en zona terminal de los nociceptores, como de las células del tejido dañado. Durante este proceso los mediadores inflamatorios ayudan a mantener la sensación de dolor prolongando por la unión de los metabolitos a los nociceptores, los que ocurren por canales

de sodio voltaje dependiente (5). Este proceso es conocido como fundamental durante la hiperalgesia.

Para finalizar se tiene otro cambio, el cual es en la sensación central, la cual ocurre en el dolor neuropático y se presenta por un aumento en la excitabilidad de nociceptores centrales de neuronas de la espina dorsal. Hay 3 partes durante el proceso, la activación, modulación y modificación. (5)

- Activación: Al presentarse una lesión en el tejido hay un aumento del estímulo que llega por la segunda neurona aferente del cuerno dorsal. Hay gran liberación de glutamato, acompañado de activación de receptores del ácido- α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA), que despolarizan la membrana por remoción de magnesio que se encontraba bloqueando a los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). (5) y (9)

- Modulación: Los receptores NMDA activan quinasas calcio dependientes que fosforilan proteínas post sinápticas, lo que modifica la transmisión neuronal. (5) y (9)

- Modificación: Neuronas presentan modificaciones genéticas, proceso responsable de la plasticidad neuronal. Se tiene un reordenamiento físico en la conexión de las neuronas con la medula espinal, donde las neuronas nociceptoras y las fibras sensoriales quedan profundas dentro del asta dorsal. (5) y (9)

5.2.2-Dolor agudo

Es conocido por diferentes nombres, como lo es dolor rápido, intenso, punzante o eléctrico, el cual no es capaz de sentirse a profundidad en tejidos u órganos (7). En este caso se percibe con una relación de causa-efecto con el daño tisular y se desencadena por la activación de nociceptores, los cuales toman estímulos que logran durar menos de 3 meses en funcionamiento, por lo que, es ‘‘limitado en tiempo, con escaso componente psicológico’’ (2). Se considera de esta forma, ya que, no es mantenido. Existe la posibilidad de que con la evaluación realizada por el médico y el tiempo que el paciente lleve en tratamiento disminuya y solo sea un problema transitorio, que desaparece mientras los tejidos se reparan y/o se genera una cicatrización. Si es pensado de diferentes formas, se puede decir que es una alarma o una voz de alerta para el mismo paciente, donde pone en peligro su salud física frente a un potencial agresor, donde el organismo desencadena procesos los cuales buscaran volver a la estabilidad que se ha perdido. (3)

5.2.3-Dolor neuropático

Es causado por una lesión, trauma o por alguna enfermedad del sistema nervioso somatosensorial y considera un amplio rango de situaciones clínicas que pueden cursar con dolor neuropático, de hecho ‘‘La mayoría de los neurólogos consideran que un dolor es neuropático solo cuando existe una lesión evidente del sistema nervioso’’ (10). Este es uno de los más estudiados, pero no tiene un fin definido, incluso es catalogado como innecesario. ‘‘El dolor neuropático no tiene propósito fisiológico y en términos evolutivos se debe considerar como una respuesta desventajosa’’ (11). Sin embargo, este tipo de dolor puede utilizarse como forma diagnóstica en diferentes complicaciones en las enfermedades base, como lo es la neuropatía periférica, neuropatía diabética y la diabetes mellitus, las cuales terminan correlacionándose. Este se puede clasificar según su patogenia, ya que, es producido

por estimulación que es directa hacia el sistema nervioso central (2), pero que llega mediante fibras periféricas.

5.3-Hiperalgnesia y Alodinia

El dolor presenta diferentes mecanismos por los cuales puede presentarse y a la vez presenta diferentes estímulos, los cuales no se perciben de la misma forma. Cuando se presenta un cuadro de dolor puede cesar, pero también puede persistir, la razón es porque el estímulo nociceptivo lo hace igualmente o porque este se mantiene en el tiempo (12). Si logra ocurrir se tienen 2 conceptos que se deben tomar en cuenta, la alodinia y la hiperalgnesia.

- Hiperalgnesia: Es el aumento del estímulo hasta llegar a un punto que logra ser nocivo y la respuesta tendrá a incrementarse. Esta respuesta se hace ante un estímulo no doloroso, pero es generado como si lo fuera e incluso ocurre cuando se toca un área específica del paciente (13). Esto se piensa que puede ser revertido durante los primeros 3 meses.
- Alodinia: Esta es una respuesta de dolor ante estímulos que en condiciones normales no son dolorosos frente al tacto, presión suave, calor o frío moderado y aquí el paciente si llega a experimentar dolor. (13)

Acá se puede visualizar como estos 2 conceptos se relacionan con la sensibilidad del dolor en los pacientes (Figura 1). Asociamos la hiperalgnesia con una mayor sensibilidad al estímulo doloroso, mientras que, en alodinia la hipersensibilidad produce una sensación de dolor, cuando los estímulos no son dolorosos.

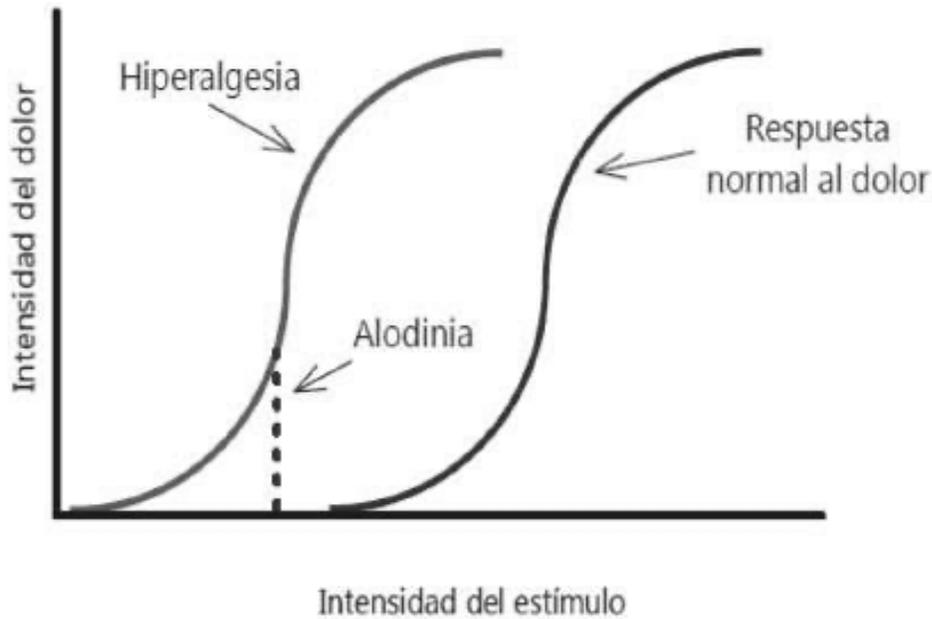


Figura 1. Hiperalgesia, alodinia y sensibilidad normal al dolor. En el eje y se grafica la intensidad del dolor y el en eje x la intensidad del estímulo. En la respuesta normal del dolor la intensidad del estímulo debe sobrepasar un umbral para percibirse como doloroso. Sin embargo, en pacientes con hiperalgesia el umbral que debe sobrepasar la intensidad del estímulo es menor al de una respuesta normal al dolor, por lo que, estímulos de menor intensidad serán percibidos como dolorosos, mientras que, la Alodinia genera dolor con estímulos menos intensos que en hiperalgesia. Tomado de Moreno García A. y cols., (13)

5.4.- Nocicepción

Se describe como un sistema sensorial donde llegan varios estímulos físicos provenientes del medio ambiente, los cuales pueden o no tener el potencial de dañar al organismo. Las neuronas nociceptivas se encuentran en el sistema nervioso periférico de la raíz dorsal y los ganglios trigéminos (14). “los axones de las neuronas nociceptivas salen a los circuitos neuronales en el cuerno dorsal de la médula espinal, que a su vez transmiten las entradas al cerebro a través de las vías neuronales ascendentes” (15). Finalmente, en el cerebro es donde el dolor es percibido.

Teniendo en consideración que la forma en la que se percibe es diferente, dependiendo de la persona y la enfermedad que se presente, no podemos decir que no sea una sensación y, por esta razón, debe ser transmitido de una forma u otra, por lo que, necesitamos el uso de los receptores, los cuales se encuentran distribuidos en todo el cuerpo humano y para esto existen diferentes tipos que dependen de la función que se les ha asignado su forma en como van a distribuir estas señales en el individuo. Los receptores del dolor son conocidos como nociceptores que se encuentran en el sistema nervioso periférico, estos transmiten la información hacia el sistema nervioso central. La intensidad en la cual el dolor se percibe depende de qué tipo de neurona o fibra ha sido activada. Aquí entran a participar fibras nerviosas, las cuales dependiendo de su morfología radica su importancia, su forma de actuar y la forma del potencial que generan. Estas son conocidas como fibras $A\delta$, C y $A\beta$ (4).

Morfológicamente hablando la fibra $A\delta$ es mielínica, mientras que la fibra C no posee mielina, es decir, que estas van a repercutir en la velocidad del potencial de acción que van a generar, ya que, las que poseen mielina se conocen por ser más veloces. Por esta razón, la fibra $A\delta$ es relacionada con el dolor agudo, lo que se denota por la despolarización rápida que desaparece en la neurona. Si hay presencia de un dolor por daño tisular, aunque no haya un estímulo, es porque se encuentra actuando la fibra C, que se asocia al segundo dolor, el cual es el dolor crónico.

Tanto las fibras $A\delta$ y C son mecánicamente sensibles y se implican en la transmisión del dolor mecánico. Acá podemos clasificarlas igualmente por la intensidad de dolor que transportan. En el caso de la fibra $A\delta$ el dolor se transporta de forma rápida, ya que, no se adaptan a esta intensidad ni estímulo, mientras que, la fibra C conduce de forma lenta el dolor, se adaptan al estímulo térmico, por lo que es prolongado (15). Estas fibras se encuentran descritas y diferenciadas de una mejor manera en la siguiente tabla y se encuentran esquematizadas en la figura 2.

Tabla 1. Comparación entre las fibras nerviosas que actúan en la captación y la estimulación del dolor. Elaboración propia, Espronceda, I.

Fibra Aδ	Fibra C
Posee mielina. (4)	No posee mielina. (4)
1 a 5 μ m de diámetro. (4)	0,3 a 1,5 μ m de diámetro. (4)
Velocidad de conducción rápida. (4)	Velocidad de conducción lenta. (4)
Conduce señales de corta latencia, es decir que precisan de respuestas de tipo inmediatas. (4)	Informan sobre sensaciones de dolor quemante y de larga latencia, es perdurable en el tiempo. (4)
Grupo menos numeroso de fibras. (4)	Grupo más numeroso de fibras (4)
Son receptores polimodales, responden a diferentes estímulos. (4)	

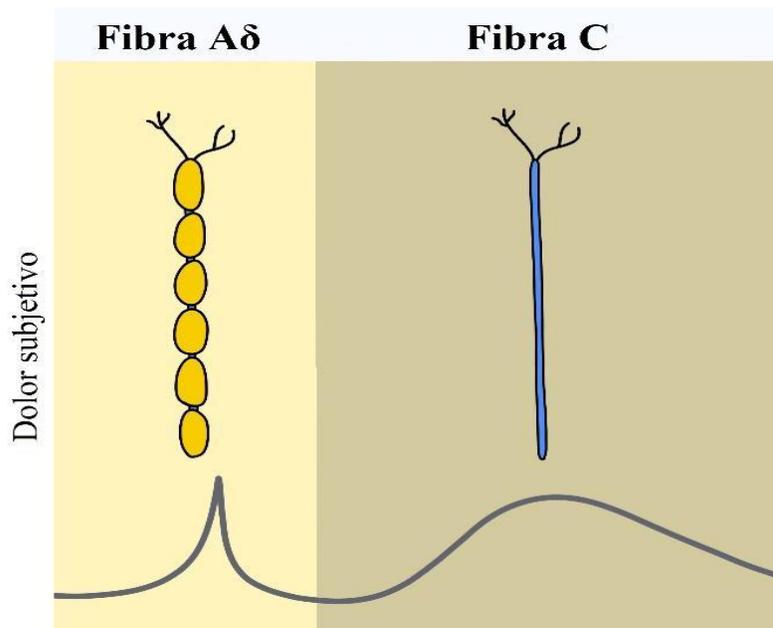


Figura 2. Demostración grafica de la relación que poseen las fibras A δ y C con el dolor agudo y crónico respectivamente en el transcurso del tiempo. La fibra A δ al presentar la mielinización envía las señales de dolor de forma rápida, mientras que, la fibra C al no presentar mielina se demora en transmitir la señal, lo que genera que esta sensación se mantenga en el tiempo. Elaboración propia, Espronceda, I.

“Debido a este doble sistema de innervación para el dolor, un estímulo brusco de este carácter a menudo genera una sensación dolorosa doble” (7), ya que, presentamos el dolor agudo que llega al cerebro por las fibras A δ en corto tiempo, pero el dolor lento llega por las fibras C. Cuando estas fibras logran llegar a la médula espinal terminan en neuronas que son proyectadas en las astas dorsales, donde se procesa la señalización dolorosa por el encéfalo (4) y (7), el cual se conecta con estas fibras mediante el tronco encefálico, como se puede visualizar en las figuras 3 y 4.

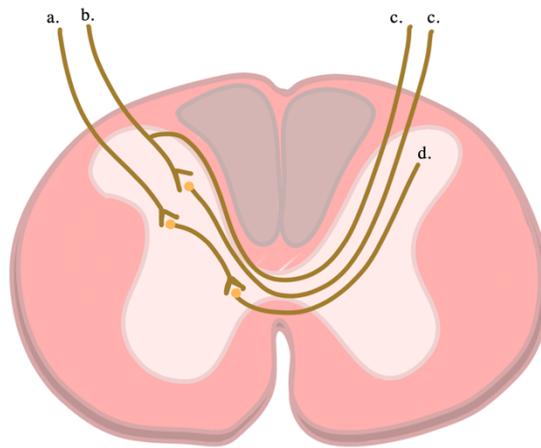


Figura 3. Conexión de fibras A δ y C, para la transmisión de señales del dolor agudo y crónico. a. Fibra C, b. Fibra A δ , c. Fibras para el dolor agudo, d. Fibras para el dolor crónico. La figura representa la médula espinal y se visualiza como las fibras que transportan el dolor agudo y crónico, las cuales se proyectan por sus astas y como se interconectan unas con otras, para la transmisión del dolor. Elaboración propia, Espronceda, I.

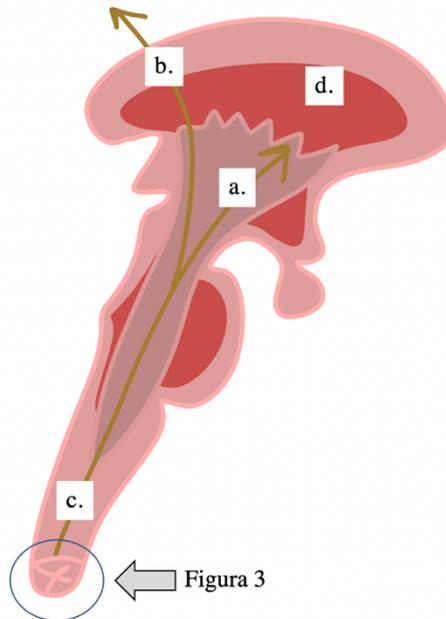


Figura 4. Transmisión de señales de dolor por el tronco encefálico, hacia el tálamo. a. Fibras C, b. Fibras A δ , c. Fascículos para el dolor, d. Tálamo. La señalización de dolor debe llegar al encéfalo para poder procesarse y debe seguir este camino. Elaboración propia, Espronceda, I.

Las fibras A β se encuentran relacionadas con los mecanorreceptores, que propagan sensaciones táctiles, estas normalmente no se relacionan con el dolor, pero cuando hay conexiones anormales las cuales son proyectadas hacia el sistema nervioso central genera que pequeñas sensaciones de tacto puedan ser percibidas como un tipo de dolor propagado. (4).

La piel es conocida como un tejido que se encuentra innervado por fibras del sistema nervioso periférico. Aquí ‘‘las neuronas nociceptivas forman un plexo complejo y altamente ramificado debajo de la epidermis’’ (15). En este lugar los axones son rodeados por las células de Schwann, pero mientras estos siguen ingresando en la capa de la piel pierden esta envoltura, por lo que se conocen como terminaciones desnudas (14). Con esto podemos inferir de que la generación de este plexo podría ser un paso de evolución del ser humano, ya

que esta inervación se encuentra presente más que nada en la extremidad y no necesita la generación de un receptor especializado en señales nocivas, ya que las mismas fibras hacen el proceso. Esto puede apoyarse con que no existe esta representación en el sistema nervioso central.

“Los receptores para el dolor de la piel y de otros tejidos son siempre terminaciones nerviosas libres” (7). Estos se van a encontrar inervando a la piel y otros tejidos internos, pero estos se expresan más a nivel periférico. Estos generalmente no se adaptan con señales altamente sensibles, pero en ciertas ocasiones puede ocurrir (14), como pasa en la hiperalgesia. “Existen dos tipos de receptores del dolor o nociceptores, los que responden a estímulos térmicos y mecánicos y transmiten con rapidez la señal a través de las fibras mielinizadas y los que se conectan a fibras amielínicas, que responden a presión, temperatura y otros estímulos” (16).

En el terminal de la fibra C podemos encontrar nociceptores que poseen vesículas, que al presentarse una lesión “liberan sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina” (15), los que generan la sintomatología fisiológica, como lo es el enrojecimiento o la hinchazón, los cuales se generan respectivamente por vasodilatación local y la extravasación plasmática (16). Luego de la lesión se liberan mediadores proinflamatorios, como prostaglandinas, bradicinina, sustancia P, ATP extracelular y protones (5), lo que puede producir alodinia o hiperalgesia. Este proceso igualmente puede ser por cambios neuromoduladores en los circuitos de la médula espinal.

5.5-Neuropatía periférica

Según la Asociación Americana de Cáncer “La neuropatía periférica es un conjunto de síntomas causado por el daño a los nervios que se encuentran fuera del cerebro y la médula

espinal” (17), por lo que, se puede concluir que son trastornos del sistema nervioso periférico. “Esta se encuentra dentro de las enfermedades neurológicas más comunes, con una prevalencia del 1-12% en todos los grupos de edad” (18).

Este presenta diferentes causas y presentaciones, lo que conlleva que su diagnóstico sea impredecible y necesite un enfoque específico cuando quiera ser diagnosticado y tratado. De hecho su diagnóstico necesita la etiología de la enfermedad, para poder evaluar su tratamiento. (18)

5.6.-Páncreas y su funcionamiento

Según el instituto nacional del Cáncer el páncreas es un ‘órgano glandular localizado en el abdomen, se encuentra en el lado izquierdo, está rodeado por el estómago, hígado, bazo y los intestinos (28) y (29). Se encuentra compuesto por 2 tipos de tejidos, el tejido exocrino y el endocrino, el primero se relaciona con las células acinares que secretan el líquido digestivo, el cual se drena hacia el intestino, mientras que, el segundo se relaciona con los islotes de Langerhans que comprenden diferentes tipos de células, las cuales, liberan diferentes tipos de secreciones (30). Este al igual que sus tejidos presenta 2 funciones principales, las cuales como se describieron anteriormente son las exocrinas y endocrinas (29). En esta revisión se va a hacer un enfoque en la función endocrina del páncreas, ya que su función principal es el ingreso y metabolismo de los alimentos, especialmente los hidratos de carbono, por lo que las células que conforman este tejido son descritas en la tabla 3.

Tabla 2. Descripción de la función de cada célula perteneciente al tejido endocrino de páncreas. Elaboración propia, Espronceda, I.

Tipo celular	Función
Célula β	Corresponden a aproximadamente el 70% de la masa células de los islotes

	pancreáticos, su función es la sintetización y secreción de la insulina (7). Estas presentan ‘capacidad de regeneración y reparación en la homeostasis, lesiones, embarazo, obesidad y resistencia a la insulina’ (31) y (32).
Célula α	Corresponden alrededor del 20% de la masa de las células de los islotes pancreáticos. Sintetizan glucagón, sobre todo cuando los pacientes se encuentran en estado de reposo y así se mantienen los niveles de glucosa normales. (7) y (32)
Célula δ	Liberan somatostatina, hormona que de alguna manera antagoniza o regula negativamente a la somatotrofina, la cual regula al IGF-1 el cual es pariente de la insulina, ya que igualmente presenta acción sobre los hidratos de carbono y tiene acción sobre el crecimiento celular y corporal. (7) y (32)
Célula PP	Se asocia con la digestión, este presenta funciones que no se encuentran descritas del todo, pero se sabe que tiene relación con la absorción de nutrientes y regulación de la secreción de las células β . (7) y (32)

Como es indicado en la tabla, las células β son capaces de regenerarse, pero estas lo hacen solo cuando no hay condiciones propicias para su vida y lo hacen a expensas de otro tipo de células, como lo son las células α y δ . Este mecanismo es desconocido, pero puede estar relacionado como una complicación de la diabetes mellitus en los pacientes que no presentan

un control de esta. Si se utiliza esta premisa se puede decir que al presentar esta enfermedad, al igual que cuando se es obeso o se presenta una resistencia a la insulina, la célula β siempre estará ejerciendo su labor de liberar insulina a expensas de su vida, ya que en algún punto esta deja de funcionar y genera apoptosis, para finalmente morir, por lo que, si se comienza a perder esta masa celular β se utilizan otras células, en este caso siendo las células alfa y δ , las cuales se diferencian y tenemos nueva densidad de células β para utilizar (7) y (31). Esto puede ser un problema, ya que como hemos visto todas las células tienen un propósito y si no están presentes se pierde esta función, lo que puede conllevar en otro tipo de complicaciones para el ser humano, que van más allá de poseer diabetes o incluso podría tener un efecto adverso y afectarla aún más. Se ha visto que las células β pueden replicarse, lo cual podría ser una solución para este problema, pero no lo hacen de forma natural, ya que lo hacen al liberar factores de crecimiento cuando se encuentran frente a niveles de estrés o cuando se hace de forma artificial. (31)

El páncreas es fundamental para el control del metabolismo y del consumo de energía en el organismo (31). Este proceso es realizado gracias a la hormona peptídica insulina, la cual se sintetiza y se almacena en los gránulos presentes dentro de la célula cerca de la membrana plasmática. Esta se va a liberar desde el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, presenta una ubicación estratégica, ya que cuando hay un aumento en la glucosa en el organismo esto es censado por los receptores de las células β , por lo que, en este momento se libera de una forma rápida hacia el organismo, para ir a los receptores de las células de los tejidos y permitir que esta glucosa en aumento sea ingresada para poder metabolizarla en ATP, generando un proceso de forma normal. (7)

Esta glándula puede dañarse por afecciones a nivel de la glucosa por el lado endocrino y por el aumento de ácidos grasos libres en el organismo por el lado exocrino. El primero se relaciona con los pacientes que presentan predisposición a padecer diabetes de forma genética o por factores ambientales la van a presentar, generando de que las células β se deterioren hasta llegar al punto de que no pueden funcionar y mueren por apoptosis. El

segundo se puede relacionar al aumento de grasas ya sea por una dieta rica en esta o por alguna condición, como la Hipertrigliceridemia (32).

Este órgano ha sido de gran estudio al pasar los años y todavía no se ha terminado de entender del todo. “El estudio en animales ha sugerido que el páncreas exocrino posee una capacidad intrínseca de regeneración y, por lo tanto, puede recuperarse rápida y completamente de las enfermedades de tipo exocrinas” (31). No así como ocurre por el lado endocrino, hasta el momento no hay referencias de estudios donde este puede regenerarse, de por si las células β presentes no expresan esta funcionalidad. La pérdida sustancial de estas logra generar una deficiencia endocrina permanente y una diabetes que es irreversible (31).

5.6.1.-Metabolización de glucosa en pacientes normoglucémicos

El proceso de metabolización de la glucosa comienza cuando esta es capaz de ingresar dentro de la célula β , para lograr la liberación de la insulina y para esto es necesario que aumente su concentración en sangre, aproximadamente debería presentarse una cantidad de 100-120 mg/dL. Posterior a esto se presentan dos tipos de transportadores, primero tenemos a los transportadores GLUT-2 insulino independientes que dejan ingresar a la glucosa en cualquier momento con la condición de que esta se encuentre presente en aumento en el organismo, mientras que, los GLUT-4 presentes en el musculo esquelético son insulino dependientes, por lo que necesitan que la insulina llegue al receptor, para que la glucosa pueda ingresar (7). Cuando se utiliza el GLUT-2 vamos a estar en presencia de un cotransporte, ya que, la glucosa ingresa en conjunto con el sodio, el cual es mantenido por un gradiente que genera la bomba sodio/potasio-ATPasa (7). De esta forman la glucosa es capaz de ingresar dentro de la célula β , tal como se visualiza en la figura

Mediante el proceso de la glicólisis es como la glucosa se transforma en ATP. La célula β posee un sistema bastante activo, por lo que, rápidamente la hexoquinasa la transforma en glucosa-6-fosfato, la cual ingresa en la vía de la glucólisis y se transforma en piruvato, el cual ingresa a la mitocondria generándose el ATP (7). En este proceso hay un alza de ATP y una disminución del ADP provocando que se cierren los canales de potasio, que normalmente se encuentran abiertos, esto genera que el potasio se acumule intracelularmente, aumentando las cargas positivas y despolarizando la membrana, que antiguamente se encontraba en potencial de reposo. Esta despolarización se transmite por la membrana hasta llegar a los canales de calcio voltaje dependiente, que induce a la apertura de canales de calcio, que ingresa a favor de gradiente a la célula, uniéndose a ciertas proteínas de vesículas permitiendo la secreción de la insulina (figura 5) (7).

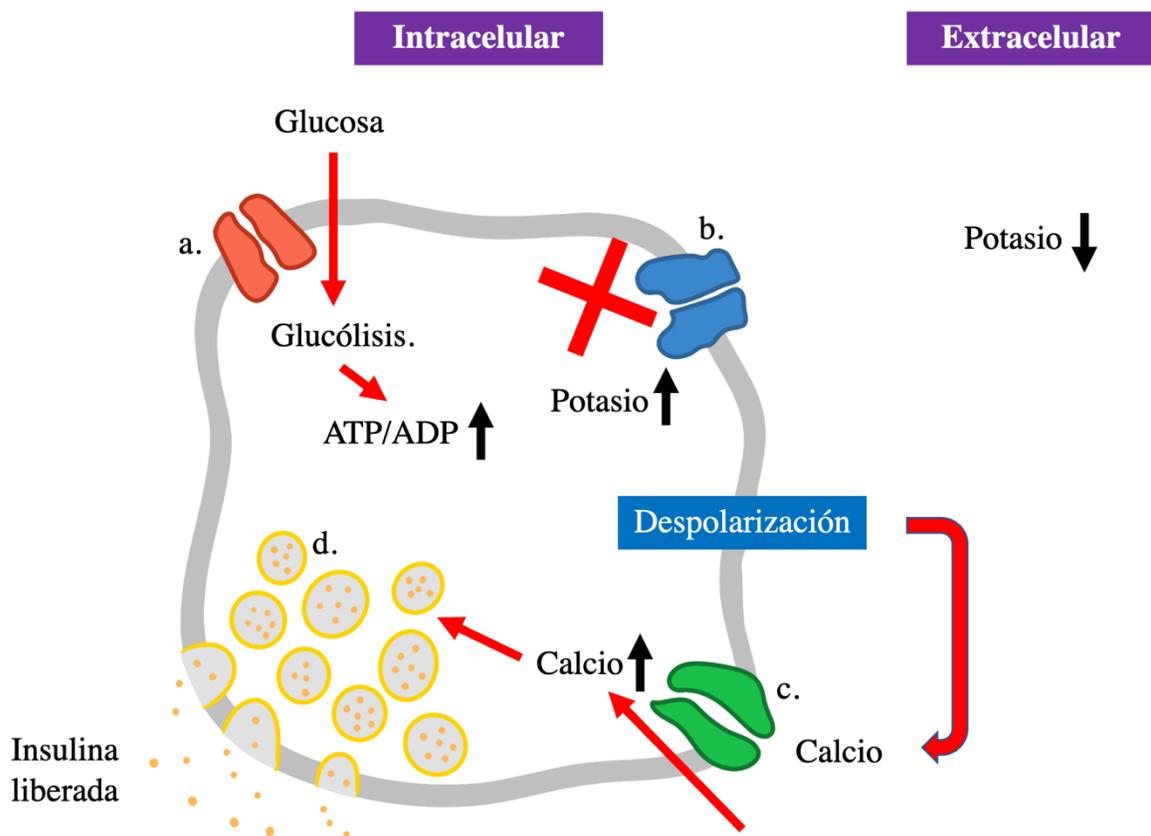


Figura 5. Proceso de ingreso de glucosa desde la sangre hacia la célula β para la formación de ATP mediante la glucólisis. a. GLUT-2, b. Canal de potasio sensible a ATP, c. Canal de calcio voltaje dependiente, d. Gránulos de insulina. En la figura se puede observar

como es el proceso de ingreso de la glucosa a la célula β , pasando por la vía glucolítica, lo que genera aumento de ATP y disminución de ADP generando un cierre de los canales de potasio, concentrando este metabolito de forma intracelular, lo que conlleva a una despolarización de membrana, permitiendo que los canales de calcio se activen, ingresando calcio que interactúa con las proteínas de los gránulos que tienen insulina, permitiendo su liberación hasta el nivel extracelular. Elaboración propia, Espronceda I.

En este proceso la mayoría de la glucosa es metabolizada por esta vía glucolítica, solo el 3% de la glucosa pasa por otra vía, como lo es el caso de la vía del poliol (33) y (34). Este último mecanismo se utiliza cuando hay presencias de glicemias elevadas y es considerada como “la primera y principal vía colateral del metabolismo de la glucosa” (33). Es tanto que el desvía de la glucosa que el 30% de esta es capaz de canalizarse en esta vía.

5.7.-Diabetes mellitus

En el mundo podemos encontrar diferentes enfermedades que han afectado a la población, pero una de esta toma gran prevalencia, generando múltiples casos a pesar de los grandes estudios realizados para lograr encontrar una cura y un tratamiento. Esta enfermedad es la diabetes mellitus (DM) que según la OMS “es una enfermedad crónica que se presenta cuando el páncreas no secreta suficiente insulina o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce” (35). También puede conocerse como un “Síndrome caracterizado por la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y proteínas” (7). Esta puede llevar a los pacientes a presentar diferentes problemáticas, como lo puede ser la hiperglucemia que conlleva a una pérdida de visión a largo plazo, afecciones renales, cardiopatías, neuropatías y hasta patologías relacionadas con las extremidades, donde se puede producir una amputación. Este panorama puede empeorar al pasar los años, como lo dice la federación internacional de diabetes mellitus, que “estima que esta afecta

alrededor de 415 millones de adultos alrededor del mundo, aproximadamente 8,8% de la población adulta, siendo proyectado a que aumente a 600 millones en 2040 ‘’ (36).

Generalmente cuando se habla de esta enfermedad podemos referirnos a diferentes causas, pero una esencial es la que ocurre dentro del páncreas, un órgano necesario para el ser humano, que presenta diferentes funciones y al que se le debe tener un gran cuidado, ya que podría ayudar a no tener consecuencias relacionadas con la neuropatía diabética. La diabetes la podemos diferenciar en tipos (Figura 4).

5.7.1-Clasificación de la diabetes mellitus

Tabla 3. Diferencias en los tipos de diabetes y como actúan en el organismo. Elaboración propia, Espronceda I.

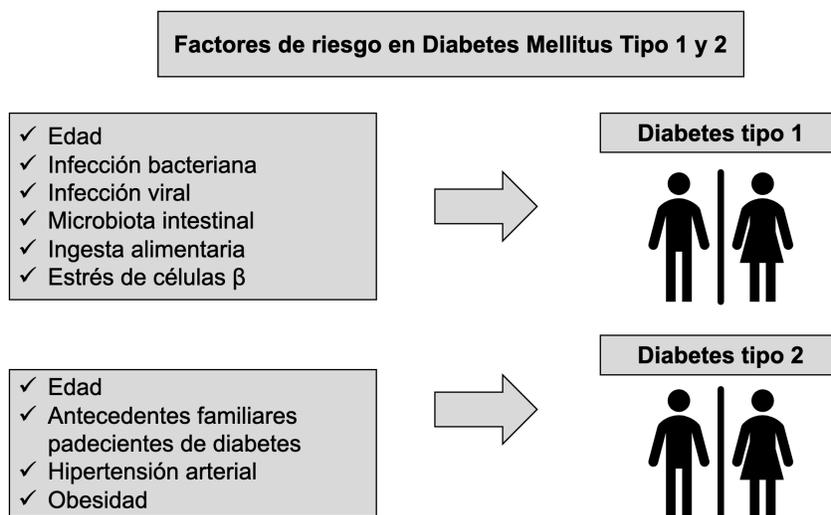
Tipos de diabetes	Como actúan
Diabetes de tipo 1: Deficiencia en la producción de insulina por células β del páncreas	Esta puede generarse por alguna alteración en las células β del páncreas, por una infección viral o por acción inmunitaria. Se presenta mayoritariamente en los jóvenes y se ha estudiado su presencia de forma genética familiar. (7)
Diabetes de tipo 2: Resistencia a efectos de la insulina	‘‘Hay generación de una resistencia a la acción periférica de la insulina o de su secreción que es defectuosa’’ (37). En este caso los receptores de las células que captan insulina no lo hacen, lo que genera que esta se mantenga en condiciones elevadas en el organismo, generando de que la glucosa no ingrese a las células y no se metabolice para

	<p>generar ATP, por lo que, aumenta las condiciones de hiperglicemia en los pacientes. Esta se conoce por ser más frecuente que la diabetes tipo 1 y se conoce por afectar mayoritariamente en la adultez. (7)</p>
<p>Diabetes gestacional</p>	<p>Según la CDC “la diabetes gestacional es un tipo de diabetes que aparece por primera vez durante el embarazo, en mujeres que aún no presentaban diabetes” (38). Esta es posible tratarla, controlarla y a menudo desaparece luego de realizar el parto, pero hay situaciones en las que esta no desaparece y la madre pasa a tener diabetes de tipo 2, la cual debe controlar y tratar. (39)</p>

5.7.2-Factores de riesgo de la diabetes mellitus

Es sabido que la diabetes mellitus posee diferentes factores de riesgo, los cuales, se utilizan para mejorar el diagnóstico de las personas que padecen de esta enfermedad. “Los factores de riesgo genéticos aumentan gravemente la predisponibilidad de padecer esta enfermedad” (40), pero no se puede decir que solo existen estos, sino que, igualmente se pueden encontrar factores ambientales de gran importancia para el surgimiento, desarrollo, tratamiento y el control de esta enfermedad. Los factores que afectan deben dividirse dependiendo del tipo de diabetes. (40), (41), (42) y (43). Estos se encuentran descritos en la figura 6

Figura 6. Factores de riesgo presentes en la predisponibilidad de diabetes mellitus tipo 1 y 2. Elaboración propia, Espronceda. I



La importancia de saber diferenciar estos tipos de factores recae en el uso de la prevención a padecer diabetes mellitus, ya que de por si es una enfermedad complicada, al no padecerla podemos pensar que no padeceremos de neuropatías periféricas relacionadas con esta enfermedad, para no llegar a padecer neuropatía diabética. (40)

5.8-Neuropatía diabética

La diabetes mellitus como se dijo anteriormente presenta diferentes problemáticas a futuro, por las diferentes complicaciones que puede generar. Una de estas es de gran importancia, se habla de la neuropatía periférica y la neuropatía diabética (7). Anteriormente se mencionó una cifra que indica que alrededor de 600 millones de personas en 2040 presentarían diabetes mellitus, a esto le podemos agregar que según la federación internacional de diabetes mellitus alrededor del 50% de estos pacientes presentaran polineuropatías o neuropatía diabética (40). Dicho esto, no significa que todos los pacientes que presenten diabetes mellitus serán un grupo blanco para padecer de neuropatía diabética,

ya que, existen más tipos de neuropatías que puede padecer el ser humano (11) y (40), como lo es el dolor neuropático o solo una neuropatía periférica.

Se dijo que la hiperglucemia podía afectar de diferentes formas al paciente, donde en ella se puede encontrar alteración de las fibras nerviosas, generando un decaimiento en la densidad de estas que son sensitivas, con una degeneración axonal y una desmielinización. Esta alza de glucosa sistémica en los pacientes, sobre todo si es mantenida en el tiempo genera que los pacientes tengan síntomas que logran aparecer luego de estos periodos en el control glucémico. Según estudios en los pacientes que presentan ambas enfermedades, la diabetes y el dolor crónico, hay una correlación de los niveles de hemoglobina glicosilada aumentada, con la aparición de la neuropatía diabética (44). La neuropatía es conocida por ser una complicación sigilosa, la cual “consiste en varios síntomas clínicos y subclínicos con una amplia distribución en los tejidos y con diferentes mecanismos patogénicos debajo” (37). Estos síntomas cuando comienzan a aparecer en los pacientes se describen por ser incapacitantes, ya que, generan un daño extenso y logran avanzar con el tiempo, los cuales afectan de forma específica a los nervios periféricos.

“La neuropatía diabética genera un daño periférico, el cual, es somático o autonómico” (45). Es una de las complicaciones más importantes que presentan los pacientes con diabetes mellitus, por la razón de que genera gran morbilidad e incluso incidencia en la mortalidad de estos. Sin embargo, se conoce que muchos pacientes no presentan dolor, pero si falta de sensaciones (10). Esta enfermedad es capaz de avanzar con el paso de los años, siguiendo un patrón donde los síntomas avanzan y son más prevalentes con el tiempo. Esta es la razón del porque se busca una forma de detenerla o de encontrar un punto medio para su tratamiento. Tras años de estudio se ha indicado que una de las formas para prevenir esta enfermedad está relacionada con la hiperglucemia en los pacientes, ya que, si se mantienen sus niveles en concentraciones altas este puede empeorar el cuadro del paciente, por lo que, para tener una mejor prevención en la neuropatía diabética es necesario tener un control glucémico normal,

de esta forma podemos disminuir las complicaciones vasculares generadas por la enfermedad.

El dolor neuropático, generado por la neuropatía diabética, en conjunto con la pérdida de sensibilidad contribuyen a generar malos resultados, como lo es un deterioro de la calidad de vida, restricciones en actividades cotidianas e incluso puede generar depresión. Esta enfermedad puede llegar a tener consecuencias que llegan a ser devastadoras, se dice que “aproximadamente el 50% de las personas con diabetes desarrollaran una ulcera en el pie durante su vida” (46), de hecho, se sabe que la diabetes mellitus es una de las causas principales de amputación de extremidades inferiores. (47)

Esta enfermedad suele ser irreversible, exceptuando algunos casos cuando la sintomatología es reciente y se diagnostica con tiempo (47). Se debe generar tratamiento, más que nada de apoyo, ya que el objetivo es “prevenir la progresión de la enfermedad y las complicaciones relacionadas” (46). Para poder generar un tratamiento en la neuropatía diabética principalmente se debería hacer un control glucémico, no es definitivo que genere prevención, pero puede ayudar disminuyendo el dolor generado. También se puede tener un cuidado de los pies, ya que generalmente las personas llegan a presentar heridas en los pies, que avanzan a úlceras e incluso a pie diabético (47). “La asociación americana de diabéticos recomienda medicamentos para aliviar síntomas de la neuropatía diabética periférica y así mejorar la vida de los pacientes” (46).

La neuropatía diabética se puede dividir en diferentes formas de expresión, las cuales van a tener un punto del cuerpo humano que va a ser afectado de forma principal. Se dijo anteriormente que muchos pacientes llegan a no tener sensaciones en las extremidades, lo cual se conoce como forma distal de la neuropatía diabética, esto es más que nada a nivel de los pies y por esta razón no se diagnostican de manera rápida, generando que no se den cuenta que presentan lesiones a este nivel, llegan a presentar úlceras e infecciones, incluso hasta ser

necesario de amputación. También se puede encontrar la forma autonómica de la neuropatía diabética, donde se encontrarán diferentes partes del cuerpo que están afectadas (figura 7), donde se caracteriza el tracto urinario, ojos, corazón. (48).

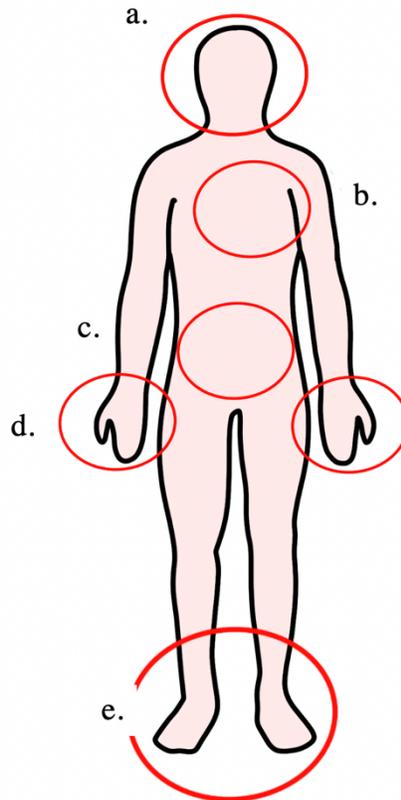


Figura 7. Esquemmatización de las zonas del cuerpo humano, que se ven más afectadas por la neuropatía diabética. a. Ojos, b. Corazón, c. Vejiga, d. Manos, e. Pies. Elaboración propia, Espronceda, I.

5.9- Mecanismos de acción y patogenia de la neuropatía diabética

Como se dijo anteriormente el cambio en la concentración de la glucosa de forma normal a uno sostenido puede generar alteraciones a nivel de las fibras nerviosas. La forma en como se genera esto es por la metabolización de la glucosa. Al aumentar la cantidad de glucosa en

sangre es importante que se comprenda que el organismo tendrá que metabolizarla en gran cantidad, para poder generar ATP y entregar esta energía a las diferentes células del organismo. Sin embargo, esto no siempre ocurre de la mejor manera, ya que, se posee más de una vía para realizarlo. En los pacientes que presentan diabetes mellitus el organismo censa de manera ineficiente las concentraciones de glucosa, esto se debe a una desensibilización de los receptores que posteriormente condicionara la liberación de insulina. Al no liberarse la insulina los niveles de glucosa en sangre sobrepasaran las concentraciones normales fisiológicas, junto con esto la misma desensibilización de receptores hará que el organismo perciba una baja de glucosa intracelular, por lo que, se tiende a utilizar vías alternas que en condiciones normales no deberían considerarse, contribuyendo de forma positiva a la degeneración axonal, permitiendo que los impulsos o señales nerviosas se mantengan en el tiempo, llegando a generar el dolor crónico en los pacientes (11) y (49). Sin embargo, todavía no hay suficiente evidencia científica que rectifique que estos son los que generan las complicaciones en los pacientes que presentan la neuropatía diabética, esto porque, por un lado, tenemos una enfermedad que en si no presenta una cura y es difícil de tratar, y por otro lado, tenemos la complicación generada por la enfermedad, la cual es poco diagnosticada y cuyo tratamiento no genera la eliminación del problema, ya que, solo alivia el dolor crónico que genera (37).

5.9.1-Vía del poliol y su rol con el dolor

Para comenzar es importante recalcar que esta vía es considerada una de las principales causas de la generación de la neuropatía periférica y diabética, esto es porque el proceso igualmente se realiza en las fibras neuronales del sistema nervioso periférico. “El uso de esta vía para poder metabolizar la glucosa es bajo” (36), exceptuando cuando el paciente presenta condiciones de hiperglicemia, como ocurre en la diabetes mellitus mal controlada, ya que “por condiciones de hiperglicemia, esta vía de va a utilizar con mayor porcentaje de probabilidad para la glucosa disponible” (36).

En esta vía (figura 8) se tienen 2 enzimas de gran importancia, la aldosa reductasa y la sorbitol deshidrogenasa, que serán de gran importancia para lograr generar la sintomatología de la neuropatía diabética, como al igual para generar esta enfermedad. En si estas enzimas tienen un rol importante en la metabolización de la glucosa por la vía del poliol. A estas podemos agregar un cofactor de importancia, el NADPH que igualmente tendrá importancia a lo largo del proceso.

Encontramos a la primera enzima de importancia en esta vía, la aldosa reductasa que se considera como “enzima limitante de la velocidad de la vía del poliol” (33), la cual se acompaña del NADPH y con su ayuda convierten a la glucosa en sorbitol, para luego utilizar la sorbitol deshidrogenasa que oxida el sorbitol y lo convierte en fructosa, con la ayuda del NAD⁺.

En los pacientes normoglucémicos la aldosa reductasa presenta menor afinidad por esta, por lo tanto, el resultado indica que bajo porcentaje de glucosa es metabolizado por esta vía. Sin embargo, en pacientes con diabetes mellitus la concentración de glucosa en el organismo es distinta, ya que, no pueden metabolizarla de manera eficiente. En este caso se tiene una mayor afinidad de la aldosa reductasa, generando que la vía del poliol se active de forma masiva, resultando en una disminución de esta, de la sorbitol deshidrogenasa y del NADPH. El aumento del sorbitol de forma intracelular genera estrés osmótico y va a facilitar el paso de diferentes electrolitos, que pueden afectar a otras células. Este es el caso de las células de Schwann y por consiguiente a los astrocitos, como a los oligodendrocitos. (33), (34), (37) y (50)

Gracias a la acumulación anormal del sorbitol se generará una reducción en la concentración del mioinositol y de la taurina, lo que conlleva a una inhibición de la bomba sodio/potasio-ATPasa, lo que finalmente mantiene al sodio dentro de la célula

concentrándolo, lo cual, no es normal y genera desequilibrio en la transducción axonal de gradientes electroquímicos, lo que presenta una disfunción de este mismo, al igual que una disminución en la conducción de las señales por las fibras nerviosas, en conjunto con las células gliales vecinas, especialmente con la célula de Schwann. (33), (34), (37) y (50)

El NADPH como se dijo anteriormente disminuye, por la gran generación del sorbitol, lo que genera una disminución en el proceso de la glutatión reducido (GSH), esto porque para generarlo es necesario el uso de NADPH. La baja regulación de este glutatión reducido genera daño endotelial en las fibras neuronales y en consecuente genera pérdida de óxido nítrico, por lo que, no se genera una vasodilatación del endotelio. (33), (34), (37) y (50)

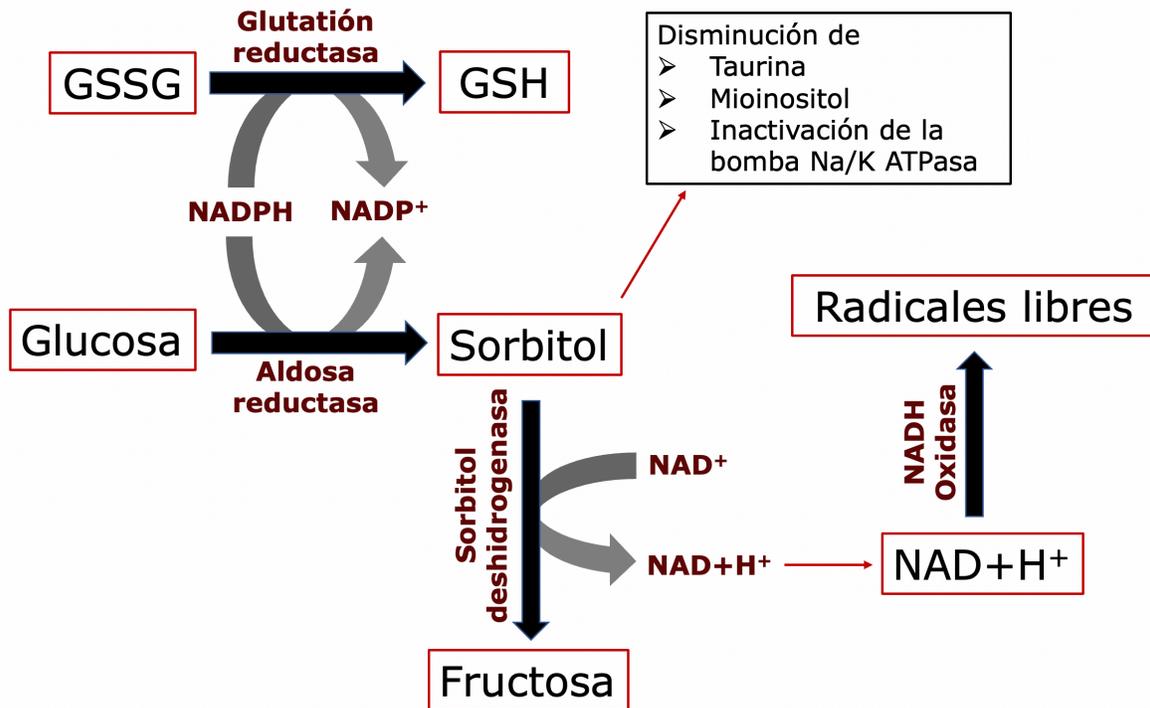


Figura 8. Esquemmatización de la vía del poliol y la generación de sus productos. Tomado y adaptado de Dewaniee S. y cols., (37)

La disfunción celular ocurre principalmente en las células de Schwann y en las glías de las fibras nerviosas periféricas, esto porque, la aldosa reductasa se va a localizar en estas células (51), por lo que, la acumulación del sorbitol será en este sector, siempre y cuando

haya condiciones de hiperglicemia. Este proceso puede desempeñar papeles críticos en el desarrollo y progresión de la neuropatía diabética, ya que, presenta una disminución en la velocidad de la conducción nerviosa en fibras neuronales, disminución en la sensibilidad en las extremidades de los pacientes, generación de dolor espontáneo quemante y un deterioro axonal en las fibras (52).

Al momento de estudiar esta vía se ha logrado identificar que algunos pacientes que presentan la diabetes mellitus contienen una variante alélica para la aldosa reductasa, que genera su forma más activa, puesto que hay una mejor expresión del gen, por lo que, habría una clara predisposición para la neuropatía diabética, específicamente para retinopatías. (53)

Para finalizar esta explicación se adjunta la tabla 5 que presenta la función de algunos metabolitos que se utilizan dentro de esta vía a modo de explicación.

Tabla 4. Funciones de metabolitos utilizados en la vía del poliol

Metabolito	Función
Mioinositol	Nutriente del complejo de la vitamina B, es un componente de la membrana celular, utilizado para mejorar la señalización de la transducción por las fibras neuronales. (33)
Taurina	Semi aminoácido condicionalmente esencial presente en los fosfolípidos de la membrana celular, se ha observado que en tejidos presenta correlación inversa entre la concentración taurina vs fosfolípidos de membrana. Se ha demostrado que la taurina puede tener un rol importante en cambios de la membrana, como fluides, transporte de iones y regulación de enzimas enlazadas a la membrana (54), incluso generando citoprotección en diferentes tejidos, siendo

	conocido por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Según un estudio realizado en animales es capaz de inhibir la apoptosis en células de diferentes órganos, como corazón, hígado y riñón de animales. (55)
Óxido nítrico	Regulador de la presión sanguínea y se identifica como un relajador del endotelio, ya que genera vasodilatación. (56)

Dentro de los metabolitos presentes en la tabla, la taurina ha dado de que hablar, ya que, su administración puede prevenir el proceso de apoptosis, presenta efecto protector en la neuropatía periférica aumentando su conducción de señales y logra atenuar el daño generado en las células de Schwann. (55)

5.9.2-Vía del estrés oxidativo y su rol en el dolor

En este proceso podemos encontrar un desequilibrio inducido por radicales libres de forma intracelular, donde podemos presentar el inicio de la neuropatía diabética. En este caso se pueden diferenciar estos radicales libres, ya que se presenta, el radical hidroxilo, y especies reactivas de nitrógeno. “Un exceso de radicales libres rompen el equilibrio produciendo el estrés oxidativo” (57). El aumento del oxígeno y especies reactivas de nitrógeno puede causar daño a los lípidos presentes en las vainas de mielina presentes en los axones de las fibras neuronales, llevando a generar un daño estructural de la microvasculatura, la cual, puede relacionarse en si a la totalidad del sistema nervioso central, ya que, en ese caso se estaría entregando trabajo constante a las células de Schwann y en algún punto estos radicales

libres llegaran a estas estructuras, podríamos generar su destrucción y estas células no son capaces de regenerarse, al igual que las otras células gliales. (58)

En este caso los grandes niveles de glucosa presentes en los pacientes con diabetes mellitus puede inducir en una glicosilación no enzimática de las proteínas, lo que termina alterando su estructura. Esta alza en la glucosa genera que se conviertan en radicales libres, mayoritariamente de oxígeno, ya que, se debe utilizar esta glucosa remanente, de otra forma puede concentrarse a nivel del organismo llegando a generar una cetoacidosis diabética. (57)

En otro proceso se puede presentar una hiper excitabilidad en los nociceptores de las neuronas aferentes y centrales, por el daño presentado gracias al estrés oxidativo de forma general, lo que finalmente genera impulsos espontáneos del axón y del nervio dorsal ganglionar, lo que genera el dolor neuropático. (58)

Se puede encontrar una relación en diferentes situaciones con la vía del poliol descrita anteriormente y la vía del estrés oxidativo, ya que la primera igualmente puede contribuir a la generación de los radicales libres y así empeorar la situación del paciente, que presenta la neuropatía diabética. Estas situaciones son las siguientes

- Al disminuir el NADPH genera disminución de la glutatión reducido, un antioxidante, por lo que, genera aumento de radicales libres presentes por el estrés oxidativo. (58)
- Al utilizar el NAD⁺ se genera el NADH, el cual es sustrato para la NADH oxidasa, que puede utilizarse para la generación de especies reactivas de oxígeno. (58)

- El flujo de la glucosa en la vía del poliol puede generar productos finales de glicación, los cuales pueden generar estrés oxidativo. (58)

5.9.3-Vía de las AGEs y su rol en el dolor

Los productos finales de la glicación avanzada (AGEs) derivan de proteínas, lípidos, y ácidos nucleicos que se glican y oxidan (65). En los pacientes con diabetes el alza de glucosa presenta importancia en esta vía, ya que, se va a utilizar una reacción que se conoce como reacción de Maillard, donde la glucosa presenta el grupo carbonilo y se une al grupo amino de una proteína, lípido o ácido nucleico, generando una base de schiff inestable (66). Con el paso del tiempo se convierten en un producto Amadori estable que generará a los AGEs. El proceso de glicación es el termino más general que se puede utilizar cuando se quiere hablar de la unión una azúcar con otro compuesto, mediante un grupo carbonilo y amino.

Los AGEs son producidos normalmente y se acumulan con la edad, lo que no debería ser normal en un paciente que no está adentrándose en la vejez, pero con la diabetes ocurre algo diferente, esta producción se acelera por los altos niveles de glucosa en sangre. Esta acumulación puede asociarse con el desarrollo de la nefropatía, gracias que en el organismo podemos encontrar los receptores de AGEs (RAGE) los cuales se expresan de manera normal, pero en la diabetes se tienden a sobre expresar.

Cuando hay una interacción entre AGEs y su receptor genera la NADPH oxidasa aumentando las especies reactivas de oxígeno, lo que genera estrés oxidativo, promoviendo reacciones inflamatorias y fibrogénicas (66). Esto se puede asociar con lo descrito anteriormente sobre el estrés oxidativo, ya que si se tiene presente puede generar daño en los lípidos que se encuentran dentro de la vaina de mielina, disminuyendo el proceso de conducción axonal y de transmisión de señales de dolor, manteniéndolas y generando el dolor crónico.

5.10.-Células gliales y las funciones que presentan en el organismo

Son células que se localizan en diferentes zonas del tejido nervioso, siendo parte del sistema nervioso central y el periférico (19), específicamente participando en la homeostasis del este, así como, siendo células que logran generar su protección. Estas células igualmente logran superar en cantidad a las neuronas, “en este sentido, la neuroglia son las células de apoyo definitivas del sistema nervioso, manteniéndolo en un estado funcional” (20), siendo “asistentes inalienables de las neuronas, cuyas funciones específicas dependen de ellas” (19). También se encuentran en diferentes procesos requeridos para el funcionamiento adecuado del sistema nervioso (20) y (21). Podemos decir que, aparte de entregar ayuda de soporte al tejido nervioso, conviven regulando procesos de activada neuronal.

Vamos a encontrar diferentes tipos de células que son parte de la neuroglia, estas realizan diferentes tipos de funciones, pero para motivos de esta revisión se debe comprender que no todas son de gran importancia, por lo que, se describirán de forma sencilla en la tabla 2, para luego centrarse en las que presentan mayor importancia.

Tabla 5. Funciones de las células de la neuroglia. Elaboración propia, Espronceda, I.

Células de la neuroglia	Función
Astroцитos	Son las células gliales en mayor número dentro del sistema nervioso. Presentan soporte estructural donde recubren axones mielinizados (21), con esto podemos decir de que deben asociarse a la formación y a la función sináptica.
Oligodendrocitos	Estos forman la mielina para el establecimiento de la vaina de mielina (19).

<p>Células satélites</p>	<p>Cada cuerpo neuronal que se presenta en los ganglios sensoriales se encuentra envuelta por las células satélite, generando que haya una mejor señalización bidireccional. Estas células se han comenzado a estudiar en el área del dolor, ya que se ha descrito que una lesión nerviosa pueda alterar estructural y bioquímicamente a estas células, lo que podría mantener el dolor. (22)</p>
---------------------------------	---

Estas (Figura 9) que fueron descritas en la tabla anterior se presentan en el sistema nervioso periférico, a excepción de las células satélite, que son parte del sistema nervioso periférico (21).

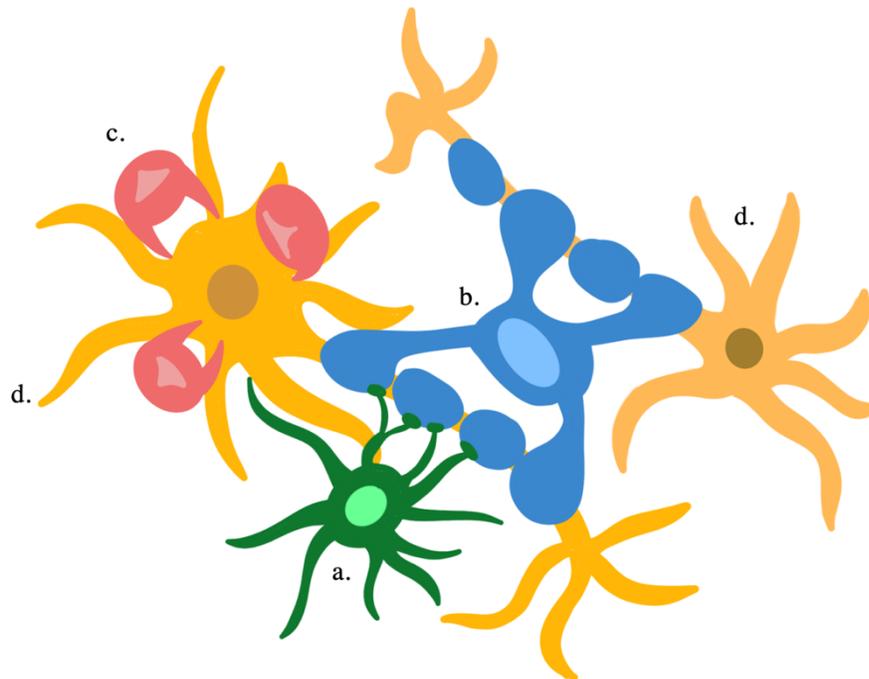


Figura 9. Esquemmatización de las células de la neuroglia. a. Astrocitos, b. Oligodendrocitos, c. Células satélite, d. Axón Se visualizan las células presentadas en la tabla 2 y como se relacionan en conjunto con el axón de una neurona. Elaboración propia, Espronceda I.

Falta describir una célula muy importante que pertenece a la neuroglia, la cual al igual como la célula satélite, se encontrará en el sistema nervioso periférico, la Célula de Schwann, la cual presenta gran importancia por su función y en la percepción del dolor.

5.10.1.-Células de Schwann

Son la principal célula glial presente en el sistema nervioso periférico “Desempeñan un papel esencial en el desarrollo, mantención, función y regeneración de los nervios periféricos “ (23). Estas presentan diferentes organelos, como lo son el Aparato de Golgi, una cantidad moderada de cisternas del retículo endoplásmico rugoso, mitocondrias y lisosomas. Se van a encontrar envueltas por una lámina basal, la cual “Se encuentra involucrada en la regeneración axonal y guiando los axones hacia su destino diana “ (24), y su membrana presenta una gran cantidad de canales iónicos que se activan por voltaje. Estas células pueden secretar citocinas y neurregulina que generan fosforilación de los neurofilamentos del axón, regulando la proliferación de los axones. (22)

Estas células podemos dividir las en mielinizantes y no mielinizantes (figura 10), donde las mielinizantes generan la vaina de mielina en las fibras neuronales periféricas y se pueden asociar a solo un axón, mientras que, las que no forman mielina se asocian a fibras neuronales que presenten axones más pequeños, donde por el diámetro no necesitan la vaina para hacer llegar la señalización más rápida. (23) y (24)

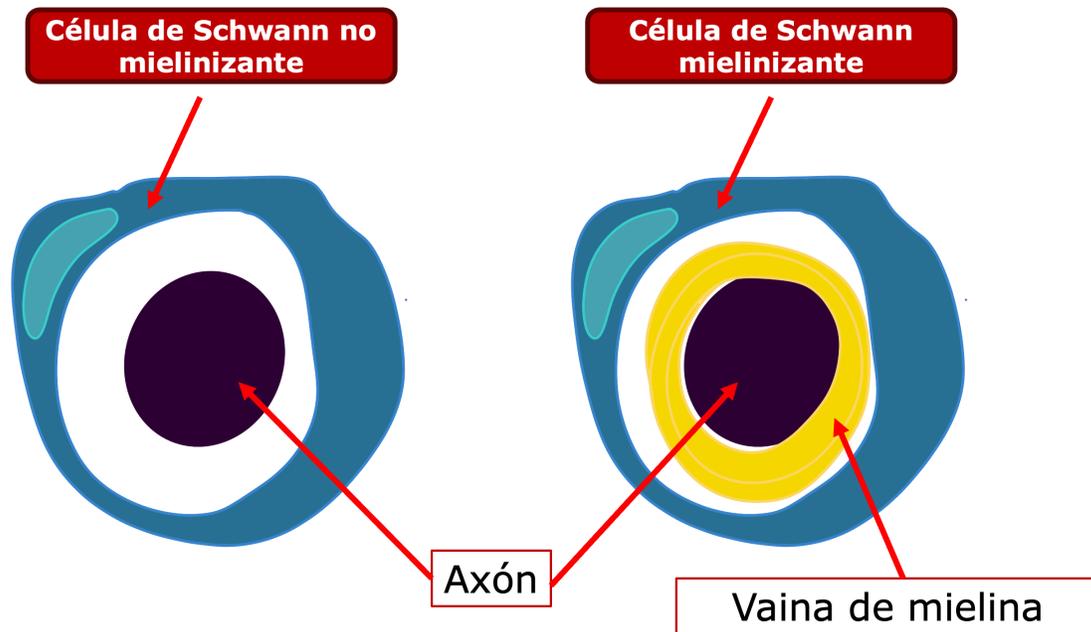


Figura 10. Esquematación de la célula de Schwann mielinizante y no mielinizante. Se visualiza la célula de Schwann de las 2 formas en como puede encontrarse y la forma en como envuelve al axón. Elaboración propia, Espronceda, I.

Al ser de importancia se debe saber que se va a tener diferentes tipos de secreciones o precursores que van a ayudar a generar esta célula para que logre llegar a su forma final o para que logre realizar la función para la cual ha sido generada. Primero vamos a encontrar el SOX-10, la cual se conoce por ser “esencial para la generación de la línea de la neuroglia” (24).

El siguiente es el NGF o también conocido como el factor de crecimiento neural, este presenta potentes efectos tanto en la mielinización periférica como en la central, los cuales se median por señalización axonal, por lo que, van a generar mielinización en un lugar específico por la acción de las células de Schwann (25). En este caso se va a inferir de que el NGF va a tener una importancia clave dentro de la regeneración de la mielina.

Las células de Schwann igualmente pueden expresar un neurotransmisor llamado p75^{NTR} y este neurotransmisor media la vida o la muerte de la célula, promoviendo o inhibiendo el

crecimiento axonal y facilitando o atenuando la proliferación, dependiendo del contenido celular y la unión con los receptores (26). Este aumento es visible en las vainas de mielina que van a rodear a los axones que presentan la degeneración walleriana (27). Un estudio realizado por Lehmann y cols., demuestra que cuando pierden el factor genético para el p75^{NTR} las ratas comienzan a perder las fibras C y presentan células de Schwann planas, sugiriendo pérdida de fibras no mielinizantes y pérdida de la función de las células de Schwann (26). Entonces se puede decir que se va a expresar cuando la neuropatía periférica comience a hacer efecto en los axones, cuando se comience a perder la vaina de mielina por alguna lesión, por lo que, podrían tener un rol para la axonopatía. En conclusión, se tiene que cuando se presenta el fenotipo en las células de Schwann para el p75^{NTR} la diabetes mellitus generará una neuropatía periférica compleja, ya que se genera inflamación del nervio por la pérdida de este fenotipo.

5.10.2-Rol de las células gliales en la percepción del dolor

Estas células ya son conocidas dentro del campo del estudio del dolor, ya que, se han logrado estudiar en diferentes ocasiones y han sido una diana principal para explicar los mecanismos de esta condición e incluso siendo estudio de formas terapéuticas para este. Ahora esto no quiere decir que son responsables de todos los procesos de dolor en el organismo, ya que, estas cambiarán su forma presentación siendo bioquímica o morfológica cuando hay desviaciones o cambios dentro de diferentes vías metabólicas relacionadas con la metabolización de la glucosa.

La regeneración axonal necesaria post lesión de las fibras neuronales, es parte de la función de las células de Schwann, las cuales deben activarse por una señalización, para luego poder secretar diferentes metabolitos, como factores neurotróficos, citoquinas, matriz extracelular y factores de adhesión, que permite regeneración del nervio (24).

Anteriormente se hizo alusión a que las células satélites igualmente pueden generar mielinización de los axones, al igual que, las células de Schwann, pero estos presentan una respuesta diferente ante los estímulos de degeneración axonal y a la liberación de un factor de crecimiento neural (NGF) (19) y (24). Sin embargo, un estudio realizado por Chan y cols, indica que la liberación de este presenta efectos inversos en el sistema nervioso central y el periférico (25), este estudio puede refutarse con el realizado por otro realizado por Chan y cols, donde indica que el NGF si aumenta el estímulo para la mielinización, pero en el caso de los oligodendrocitos los inhibe (25), por lo que, solo funciona con las Células de Schwann, así que este metabolito nos ayudará a mejorar la mielinización del sistema nervioso periférico, pero no así en el sistema nervioso central.

Estas células están siendo consideradas como tratamiento por trasplante en pacientes que presentan gran tiempo con neuropatías, ya que son capaces de remielinizar los axones y promover la regeneración del axón en si (24).

5.11-Anomalías generadas por la neuropatía diabética

Como se dijo al inicio de esta revisión, la neuropatía diabética puede llegar a generar daños a diferentes zonas del cuerpo, dentro de estas las más comunes son las extremidades, la retina a nivel ocular y a nivel renal afecciones a la vejiga. En Chile diferentes autores han realizado encuestas y/o investigación en la población, para detectar la prevalencia de estas enfermedades dentro del país y como se encuentran los pacientes que las padecen (67).

Según N. Pereira y cols., en Chile alrededor de 1.372.700 personas presentan diabetes (68) y de esta cantidad tenemos que ver cuántos de ellos presentan las complicaciones que genera la neuropatía diabética (67), estas son varias, pero para morivos de esta revisión solo se estudiaron 3, el pie diabético, la retinopatía diabética y la cistopatía diabética. De esto se

destaca que la afección que más afecta a los pacientes en Chile es el pie diabético y la que menos genera complicaciones es la cistopatía diabética, incluso podemos adentrarnos y pensar que está subdiagnosticada en el país, ya que no hay datos que avalen su prevalencia en el país. También podemos denotar que la cantidad de pacientes que sufren por estas complicaciones no son muchos, siendo un bajo porcentaje dentro de los pacientes que presentan neuropatía diabética. Sin embargo, estos datos son desconocidos, pero eso no implica que no se deba hacer este seguimiento y estudios para mejorar su tratamiento.

5.11.1-Extremidades y el pie diabético

El daño que se genera en los axones periféricos sensoriales producto de una lesión traumática que puede ser física o metabólica, genera una alteración de la membrana, como aberraciones en los canales, para expresión de distintos voltajes o ligados a iones (69) y (70). En estas situaciones es donde comienza a generarse la muerte celular en las fibras C y llevan a complicaciones generadas por las fibras A β . Cuando las fibras C ingresan en la medula espinal lo harán en conjunto con interneuronas, las cuales según su morfología deberían llegar a ciertas porciones de la medula, pero tras su muerte se genera una desaferenciación con las interneuronas. Esta desaferenciación se mantiene por un tiempo, pero se intenta revertir esto generando que las fibras A β , las cuales se relacionan a sensaciones táctiles sensibles y débiles, pasen a transmitir dolor en personas que presentan la neuropatía diabética. (12)

El cambio en estas fibras genera el fenómeno de alodinia y se puede relacionar a las extremidades, específicamente a nivel del pie. Las fibras A β generan interconexiones con las fibras C desaferenciadas, lo que genera un dolor en forma de alodinia. Esto porque las fibras C al transmitir un dolor mantenido en el tiempo reciben señales de las fibras A β y sus señales son táctiles y sensibles, por lo que como ejemplo al momento de sentir un roce el paciente

podría sentir un dolor severo (Figura 11) , por lo que las sensaciones ya no se perciben de manera normal. (12)

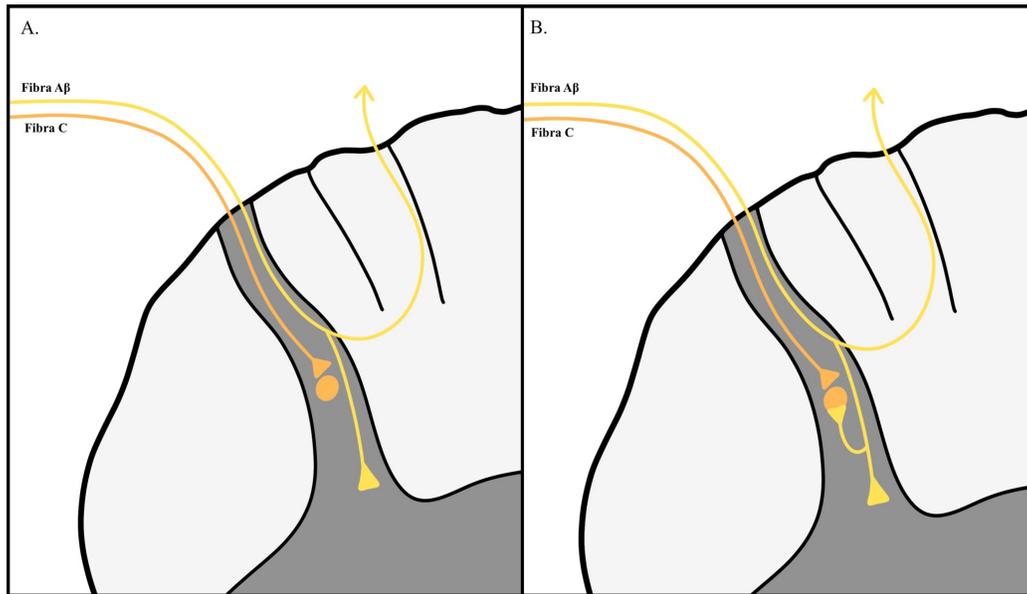


Figura 11. Cambio morfológico de la terminación de fibras tras la muerte celular. A. terminación normal de fibras A β y C en la medula espinal. B. Cambios generados en las proyecciones de la fibra A β tras la muerte celular de la fibra C, donde la fibra A β tiene proyecciones anormales que conectan con la fibra C, para generar sinapsis y transmisión de sensaciones. Elaboración propia. Espronceda, I.

Se conoce que esta enfermedad primero va a afectar a los pies y luego se encamina hacia los miembros inferiores, para finalmente terminar en las manos, donde estos pacientes llegan a perder vibraciones, sensaciones propioceptivas, sensibilidad a la temperatura y eventualmente la sensación del dolor. Con el paso del tiempo igualmente se presenta parestesia y entumecimiento, lo que genera una sensación muerta (12). Este proceso lo podemos relacionar con lo que se dijo anteriormente sobre la función de las vías metabólicas en estos pacientes, tenemos a la vía del poliol, vía de la hexosamina, el estrés oxidativo y la generación de los AGEs, los cuales se asociaran para generar la presencia del dolor quemante.

Cuando este se mantiene en el tiempo y el paciente no presenta un tratamiento para su diabetes terminan generando la degeneración walleriana, permitiendo que el axón ya no puede funcionar transmitiendo señales nerviosas y también no puede ser regenerado, lo que termina en la sensación muerta y es necesaria la amputación. (4)

5.11.2-Retinopatía

Según estudios se establece que ratas que presentan condiciones normo glucémicas solo exhiben el 10% de la actividad de la aldosa reductasa y en condiciones de hiperglucemia sostenida no acumulan sorbitol ni fructosa (71). Si esto se lleva a humanos, se puede decir que la vía del poliol no debería afectar en gran medida a la retina, ya que igualmente el sorbitol no está acumulándose en este tejido. Sin embargo, los pacientes con diabetes mellitus presentan condiciones de hiperglucemia sostenida esta activación de la aldosa reductasa podría ser clave, ya que “genera apoptosis neuronal por los cambios gliales inducidos por la diabetes en la retina” (72). Anteriormente se presenta que la acumulación de sorbitol no es presenciada, por lo que, no debería generarse un estrés osmótico, descartando la función del sorbitol en esta situación, pero no se descarta que se genere la disminución del mioinositol presente en las membranas plasmáticas de los axones, por lo que, aun así esta vía podría ser indicativa de la apoptosis neuronal, al igual, que la formación del estrés oxidativo generado por la activación de esta vía y la generación de los AGEs.

Si buscamos otra relación o forma de como esto puede ocurrir, tenemos que a nivel de la retina la diabetes puede afectar a los vasos sanguíneos, al igual como lo hace en las células de la neuroglia que se asocian a este tejido (72). En la retina podemos encontrar la presencia de los astrocitos, los cuales generan una proteína ácida fibrilar glial (GFAP), pero por la destrucción que estos presentan al igual que otras células gliales por la activación de las vías metabólicas y generación del estrés oxidativo, hay una posibilidad de que estos dejen de liberar la GFAP, lo cual, de acuerdo con la teoría no estaría del todo correcto. Según la revista

de neurología dice que la GFAP es una proteína específica de las células de los astrocitos, la cual está implicada en apoyo de la barrera hematoencefálica y también se conoce que es desempeña un papel importante en la mitosis de los astrocitos (73), pero cuando hay cambios o se produce algún daño cerebral inicia el proceso de astroglicis, elevándose la cantidad de GFAP (74), por lo tanto, se entiende de que al haber un daño a nivel del sistema nervioso, el cual, en este caso es la neuropatía diabética, la cual genera la liberación de metabolitos que pueden llegar a destruir a las células de la neuroglia genera una astrogliosis en los astrocitos, por lo que en una primera instancia genera elevación de la GFAP, pero cuando disminuyen los astrocitos en gran nivel la presencia de GFAP debería disminuir.

Se logró descubrir en un estudio realizado en ratones viejos que hay una degeneración de las funciones de los astrocitos (75), por lo que la mielinización que entregaría a las neuronas podría ser deficiente, generando una mielinización defectuosa en la retina. Igualmente se observó que la GFAP igualmente puede generar un papel de unión entre astrocitos y las neuronas, en este caso de la retina (75).

En la siguiente figura (figura 12), se observa una esquematización de lo que ocurriría en la retina.

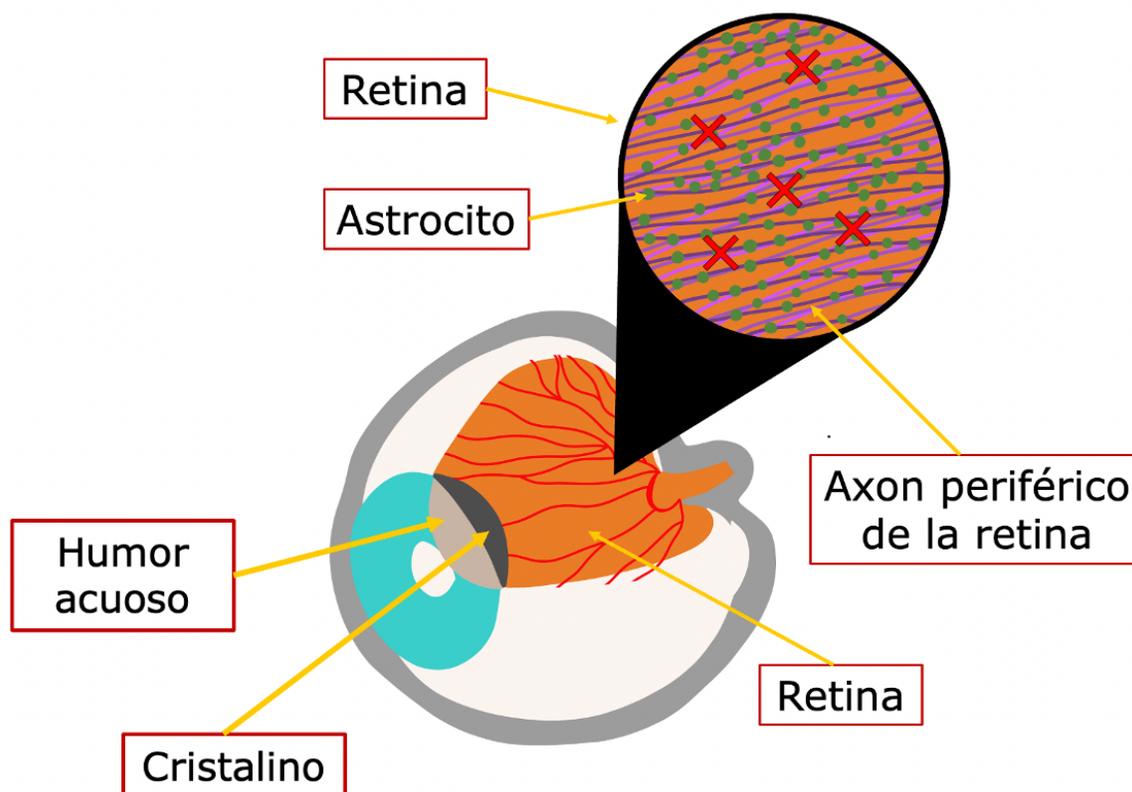


Figura 12. Cambio generado por la hiperglucemia en la retina. En la retina conviven los vasos sanguíneos que inervan el nervio ocular, al igual que astrocitos que generan la vaina de mielina protectora de este nervio. Sin embargo, por condiciones de hiperglicemia estos generan especies reactivas generalmente de oxígeno y presencia de AGEs, por lo que, destruyen a los astrocitos. Elaboración propia, Espronceda I.

5.11.3-Cistopatía diabética

Generalmente se desarrolla en pacientes de mediana edad o ancianos con diabetes mellitus que datan por muchos años o simplemente no presentan un control adecuado de esta (76). Estos pacientes pueden presentar sintomatología, como la incontinencia urinaria o puede ocurrir que sean asintomáticos, lo que es común en esta enfermedad (76). ‘‘La cistopatía diabética se caracteriza por un aumento de los volúmenes residuales posteriores a la micción

y una mayor capacidad de la vejiga que se acompaña de una disminución de la sensibilidad y una contracción de la vejiga secundaria al daño de las fibras aferentes viscerales de la pared de la vejiga'' (77).

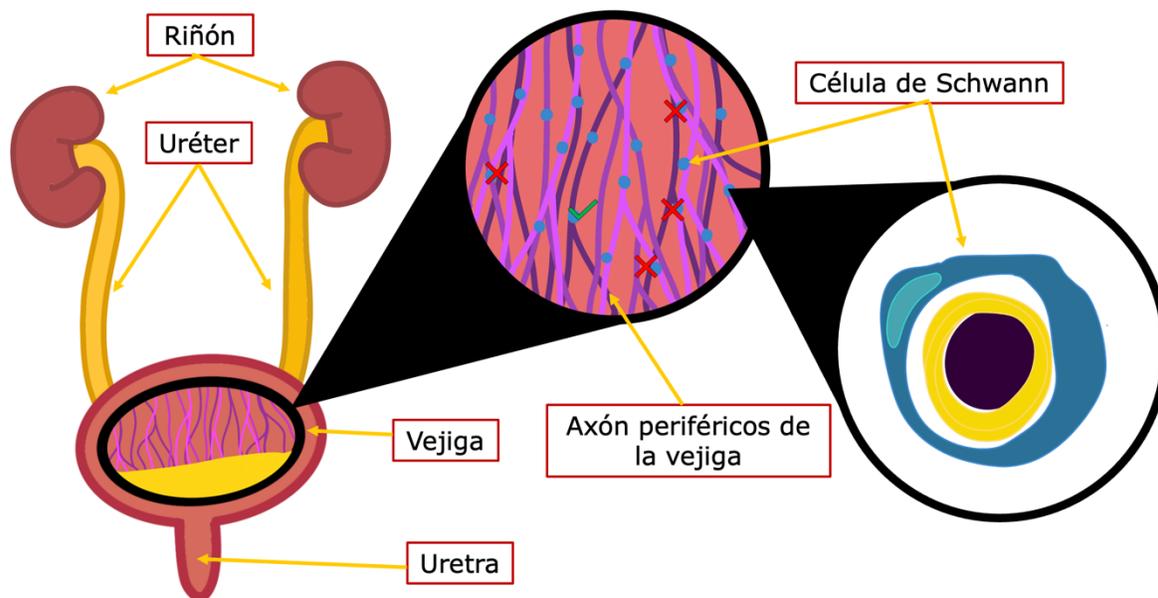


Figura 13. Visualización de la vejiga inervada por fibras nerviosas post exposición a condiciones de hiperglucemia. En la figura se puede ver como el aumento de las especies reactivas de oxígeno generalmente y los AGEs afectan a la vaina de mielina que presenta el axón de la fibra aferente visceral que inerva a la vejiga. Elaboración propia, Espronceda I.

Estos pacientes presentan una concentración de glucosa elevada sostenida, lo que puede generar un daño tóxico a nivel neuronal, como se ha visto anteriormente en la revisión. Un posible mecanismo involucrado es el de la vía del poliol, por la acumulación del sorbitol, fructosa y la generación de los radicales libres, como de los AGEs (78). Este proceso llevará a una degeneración axonal (figura 13), lo cual si no es diagnosticado comenzará a generar el dolor crónico llevando a la sintomatología de la cistopatía diabética, pero si no es tratado generará una hipo sensación de la vejiga, por la degeneración axonal.

Una diferencia que se puede encontrar con otras patologías es que en este proceso hay una forma de rescate de las células de Schwann mielinizantes, para la regeneración axonal. Esto se genera por un aumento en la liberación del factor de crecimiento nervioso en la vejiga, los cuales son parte de la familia de las neurotrofinas que libera la célula de Schwann (79). Se puede decir que esta se libera para mantener la funcionalidad de las neuronas sensoriales y simpáticas que se encuentran maduras y para promover su supervivencia, ya que, la vejiga al estar interconectada con otros órganos los va a dañar igualmente (79). Este proceso ocurre principalmente por las infecciones urinarias que pueden subir por la uretra y llegan a la vejiga, pasan por el uréter y llegan al riñón, generando infecciones, como una pielonefritis, la cual, si no se trata, puede generar septicemia.

5.12-Farmacoterapia y tratamientos utilizados en la neuropatía diabética

Una forma para tratar a la neuropatía diabética es utilizar el tratamiento normal que debería realizar un paciente con diabetes mellitus, este es el caso de la insulina, sobre todo en pacientes que presentan diabetes tipo 1. Igualmente se presentó la aldosa reductasa, ya que esta es una enzima limitante de la velocidad de la acción de la vía del poliol (48), esta ha sido de gran ayuda para ver los manejos farmacológicos en los pacientes, así como, para la prevención de que ocurra una neuropatía periférica que derive a la neuropatía diabética. En base a esta se han generado diversos tipos de tratamientos, los cuales no están presentes en todo el mundo, pero es necesario mencionarlos, ya que con más estudios en estos existe la posibilidad de que se puedan utilizar de forma global.

5.12.1-Insulina

Esta hormona es un tratamiento claramente utilizado para pacientes que ya presentan diabetes mellitus, pero en este caso, es capaz de solventar algunos problemas generados por la neuropatía diabética. Su uso puede ayudar como tratamiento en estas personas, ya que “puede prevenir en gran medida anomalías neurogliales de la retina y la acumulación de sorbitol y fructosa, a pesar de solo una mejor parcial de la hiperglicemia” (72).

5.12.2-Epalrestat

Este se considera un inhibidor de la aldosa reductasa, por lo que, presenta una disminución en la sobre expresión del sorbitol dentro de las células de la microglía, al igual como puede presentarse en el nervio ciático, eritrocitos y tejido ocular de diferentes animales que se presentaron para un estudio (80). Este puede utilizarse en pacientes que presenten anormalidades con las sensaciones, como vibraciones y anormalidades en los cambios de pulsación del corazón, el cual puede asociarse a neuropatía diabética (80).

Epelrestat suprime de forma significativa a la retinopatía generada por la neuropatía diabética (81). El funcionamiento de este depende de la etapa en la que se encuentre el paciente, ya que, tiene mejor funcionamiento cuando se está iniciando la complicación, en estos casos es posible que el paciente pueda curarse de la enfermedad, pero si esta ha sido mantenida durante el tiempo, no servirá de mucho, solo aliviaría el dolor y quizá podría ralentizar la degeneración axonal. (81)

La desventaja que presenta es que, por el momento solo presenta efectos clínicos en Japón y solo se limita a pacientes que presentan neuropatía diabética en primeros estadios y a la vez presenten un control de la glucémico estable. (82)

Este medicamento no solo puede utilizarse de forma única, ya que puede combinarse con el ‘‘ácido alfa lipoico (ALA), un tipo de antioxidante se utiliza en combinación con epalrestat en el tratamiento de la neuropatía diabética periférica’’ (83). Esta forma de aplicación no lleva mucho tiempo siendo una opción, ya que se necesitan estudios futuros con muestras mucho más grandes para confirmar este hallazgo.

5.12.3-Duloxetina

La duloxetina se conoce porque es un ‘‘Inhibidor equilibrado de la recaptación de serotonina y noradrenalina autorizado para el tratamiento de diferentes trastornos depresivos, incontinencia en esfuerzo urinario y el tratamiento del dolor neuropático’’ (84), este último nos corresponde en esta revisión. Este medicamento ‘‘Posee acción inhibitoria central del dolor, probablemente relacionada a la potenciación de la actividad de canales noradrenérgicos y serotoninérgicos en el sistema nervioso central’’ (85). Esta igualmente presenta un perfil que es único, ya que inhibe la captación de la 5-hidroxitriptamina y la norepinefrina, la cual igualmente se utiliza para el tratamiento del dolor neuropático (86). Este es un mecanismo limpio que provee alivio de dolor crónico en síndromes dolorosos, como lo es la neuropatía periférica.

Este medicamento igualmente puede utilizarse, para el tratamiento de la fibromialgia, lo cual mejoraría los efectos del dolor en el paciente (84). ‘‘La duloxetina es igualmente eficaz para el tratamiento de la neuropatía periférica y fibromialgia, a juzgar por el resultado de al menos un 50% de alivio del dolor durante 12 semanas’’ (86). Presenta estabilidad por 3 meses de tratamiento, por lo que, podemos decir que al utilizarlo generaría buenos resultados en ambas enfermedades. Sin embargo, este no se ha estudiado a grandes rasgos, por lo que, según algunos autores se debería seguir estudiando su utilización, para alcanzar un tamaño de información óptimo para hacer determinaciones convincentes de eficacia (84). A esto se

le agrega los efectos adversos que presenta, los cuales si son leves y se pueden tolerar por el ser humano. Estos son ‘nauseas, somnolencia, estreñimiento, disminución del apetito y sequedad de boca (87). Con otros estudios a futuro debería mejorarse este inconveniente.

5.12.4-Pregabalina

Este tratamiento es conocido por sus funciones en la neuropatía periférica, ya que ‘conduce a una mejora clínicamente significativa en las puntuaciones de dolor, ofrece un alivio constante del dolor y tiene un nivel de tolerancia aceptable’ (88). Se considera de primera línea en las guías clínicas (88) y es clave para el tratamiento, llegando a ser más considerado que la duloxetina. Se considera que el alivio del dolor se genera al pasar las semanas de tratamiento (88).

Este mecanismo actúa en los receptores GABA, el cual es un ‘neurotransmisor del sistema nervioso central, que ejerce control inhibitorio sobre el cuerno dorsal y espinal’ (89). Entre sus funciones en el organismo podemos encontrar que al ser liberado se une a los receptores GABA deprimiendo la excitación neuronal, como también reduciendo la liberación del glutamato, el cual desempeña un rol importante en la presencia del dolor en la neuropatía diabética periférica, como también un rol inflamatorio de esta enfermedad (88). A pesar de esta explicación el mecanismo sigue sin estar claro del todo. (89)

Aun cuando este medicamento fue aprobado por la administración de alimentos y medicamentos (FDA) en el año 1990 y hoy en día es utilizado por alrededor de 120 países en todo el mundo (90), presenta diferentes efectos adversos, los que van desde mareos, somnolencia y dolor de cabeza, también presenta una dependencia y puede llegar a generar la muerte (91), por estas razones no se ha utilizado mucho.

5.12.5-Uso de las células de Schwann como tratamiento en la neuropatía diabética

No es sorprendente que el mal funcionamiento de las células de Schwann genere lesiones a nivel periférico llevando a una patogénesis de nivel nervioso. Como se ha visto el tratamiento con fármacos no se puede utilizar para regenerar el axón luego de una degeneración walleriana cuando ya no quedan células de Schwann que tengan características mielinizantes. En estos casos lo único que podemos utilizar es el trasplante quirúrgico, que puede garantizar una regeneración adecuada, donde se incluye eliminación del tejido cicatricial y del injerto nervioso. (92)

En este caso lo que debemos utilizar son células madre, las cuales presentan capacidad diferencial, estas mediante un recambio genético son capaces de diferenciarse a células de Schwann, las cuales en el nuevo huésped pueden generar mielinización de los axones que ya no lo presentan. Estudios realizados con ratas inducidas con células diferenciadas para la generación de células de Schwann en las fibras musculares mejoró la neuropatía diabética que presentaban las ratas, se mejoró la conducción nerviosa y el flujo sanguíneo. (92)

Este tipo de tratamiento no ha sido estudiado a profundidad, ya que, se utiliza tecnología más costosa, lo que no todos los centros presentan, por lo que a futuro podría ser de gran ayuda si se siguen realizando estos estudios.

6. CONCLUSIONES

En esta revisión se describió la neuropatía diabética, su sintomatología, que podría generarla y en conjunto con este punto, que enfermedad está ligada a su presentación. Este es el caso de la diabetes mellitus, ya sea tipo 1 o 2 es posible llegar a sufrir de las consecuencias de la neuropatía, la cual afecta a la población, no solo como en su estadio inicial, si no que, sus complicaciones que son prevalentes, como lo es la ulceración de las extremidades, retinopatía y cistopatía.

No está científicamente comprobado cuales son los mecanismos que en 100% generan la neuropatía diabética, pero si se tiene la comprensión de que acto podría generarlo, en este caso siendo las vías metabólicas impulsadas por las condiciones de hiperglucemia en los pacientes que presentan diabetes mellitus. Estas vías en conjunto generan la liberación de diferentes metabolitos, como radicales libres, productos finales de glicación y también pueden concentrar otros, como lo es el sorbitol. Estos siendo los principales agentes para la degeneración axonal o walleriana.

Las células gliales presentan gran importancia dentro de la población, no solo, porque con ellas es posible generar los procesos de comunicación neuronal, si no que, estas son las más afectadas con la neuropatía diabética, sobre todo con la generación de los metabolitos por las vías de metabolización de la glucosa de forma alterna.

Al no presentarse una causa específica para la generación de la neuropatía diabética es difícil llegar a encontrar un tratamiento que mejore la calidad de vida en los pacientes que presentan esta enfermedad, por lo que, se han tenido en estudios diferentes medicamentos, los cuales, presentan mejoría de la situación, pero no generan una cura total para estos, incluso algunos presentan efectos adversos tan severos que podría indicar la muerte del

individuo si es que la dosis es muy alta, indicando que aún es necesario realizar estudios en estos fármacos, para poder llegar en un futuro a eliminar esta condición que afecta a gran parte de la población.

Se ha generado un descubrimiento importante dentro de estos estudios, el cual indica que es posible utilizar células madre precursoras, que cambiarían su diferenciación mediante un trato artificial previo, por lo cual, podrían generar células de Schwann que mantendrían su funcionalidad de generar la vaina de mielina presente en los axones y también la regeneración de estos cuando ocurriese un altercado, como una lesión de la fibra nerviosa. Este avance nos acerca más a una cura para esta enfermedad. A partir de esta revisión se espera que en el futuro se logre globalizar estos estudios en células madre, reuniendo laboratorios de todo el globo para compartir resultados y se pueda estar un paso más cerca de un tratamiento eficaz, ya que, aun que el trasplante de células madre es efectivo, no hay que dudar que es costoso, por lo que, debería ser previsto con tiempo para que todas las personas puedan tener acceso a el.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Treede R. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain reports* 2018;3(2).
2. Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la OMS: Dolor iatrogénico. *Oncología (Barcelona)* 2005;28(3):33-37.
3. Muñoz A, Tapia P. Dolor agudo y dolor crónico [Internet]. Books google. 1998
4. Romera E, Perena MJ, Perena MF, Rodrigo MD. Neurofisiología del dolor. *Rev Soc Esp Dolor* 2000;7(Supl II):11-17.
5. Fornasari D. Pain mechanisms in patients with chronic pain. *Clinical drug investigation* 2012;32(1):45-52.
6. Molino, A. Bases neuromédicas del dolor Neuro-medical bases of pain. *Clínica y Salud* 2008;19(3):277.
7. Hall JE. Guyton & Hall. Tratado de fisiología médica. : Elsevier Health Sciences; 2021.
8. Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol* 2009;87(2):81-97.
9. Zegarra Piérola JW. Bases fisiopatológicas del dolor. *Acta médica peruana* 2007;24(2):35-38.
10. Catafau JS. Tratado de dolor neuropático. : Ed. Médica Panamericana; 2007.
11. Kapur D. Neuropathic pain and diabetes. *Diabetes Metab Res* 2003;19(S1):S9-S15.
12. Kraychete DC, Sakata RK. Neuropatías periféricas dolorosas. *Rev Bras Anestesiol* 2011;61:649-658.
13. Moreno García M, Sánchez-Rubio Ferrández J, Molina García T. Hiperalgnesia asociada al tratamiento con opioides. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 2014;21(5):259-269.
14. Velasco VM. Dolor neuropático. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2014;25(4):625-634.
15. Tracey Jr WD. Nociception. *Current Biology* 2017;27(4):R129-R133.

16. del Arco J. Curso básico sobre dolor. Tema 1. Fisiopatología, clasificación y tratamiento farmacológico [Internet]. ELSEVIER. 2015
17. ¿Qué es la neuropatía periférica? [Internet]. American Cancer Society. 2019
18. Lehmann HC, Wunderlich G, Fink GR, Sommer C. Diagnosis of peripheral neuropathy. *Neurological research and practice* 2020;2(1):1-7.
19. Welsch U, Sobotta J. *Histología*. : Ed. Médica Panamericana; 2008.
20. Verkhatsky A, Ho MS, Zorec R, Parpura V. The concept of neuroglia. *Neuroglia in Neurodegenerative Diseases* 2019:1-13.
21. Patiño L. *Las células del sistema nervioso*. 2020.
22. Costa FAL, Moreira Neto FL. Células gliales satélite de ganglios sensoriales: su papel en el dolor. *Rev Bras Anesthesiol* 2015;65:73-81.
23. Lavdas AA, Matsas R. *Schwann cell morphology*. 2014.
24. Armati P. *The biology of Schwann cells: development, differentiation and immunomodulation*. : Cambridge University Press; 2007.
25. Chan JR, Watkins TA, Cosgaya JM, Zhang C, Chen L, Reichardt LF, et al. NGF controls axonal receptivity to myelination by Schwann cells or oligodendrocytes. *Neuron* 2004;43(2):183-191.
26. Gonçalves NP, Jager SE, Richner M, Murray SS, Mohseni S, Jensen TS, et al. Schwann cell p75 neurotrophin receptor modulates small fiber degeneration in diabetic neuropathy. *Glia* 2020;68(12):2725-2743.
27. Barousse R, Ortiz SM, Santos JM, Barrenechea CC, Gonzalez A, Mateo FC. EVALUACION POR IMÁGENES DE NEUROPATIAS PERIFERICAS RELACIONADAS A CIRUGIAS. Seram 2018
28. Definición de páncreas [Internet]. American Cancer Society. 2021 [citado 8 junio 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/pancreas>
29. El Páncreas [Internet]. Pancreatic Cancer Action Network. 2021 [citado 8 junio 2022]. Disponible en: https://www.pancan.org/section_en_espanol/learn_about_pan_cancer/what_is_the_pancreas.php

30. Jennings RE, Berry AA, Strutt JP, Gerrard DT, Hanley NA. Human pancreas development. *Development* 2015;142(18):3126-3137.
31. Zhou Q, Melton DA. Pancreas regeneration. *Nature* 2018;557(7705):351-358
32. Mones Xiol J. comprender las enfermedades del hígado y el páncreas [Internet]. Books Google. 2010 [citado 8 junio 2022]. Disponible en: https://books.google.cl/books?id=McRNxPYuFOUC&printsec=frontcover&dq=pancreas&hl=es&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=pancreas&f=false
33. Niimi N, Yako H, Takaku S, Chung SK, Sango K. Aldose reductase and the polyol pathway in schwann cells: old and new problems. *International Journal of Molecular Sciences* 2021;22(3):1031
34. Chung SS, Ho EC, Lam KS, Chung SK. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003;14(suppl 3):S233-S236.
35. Diabetes [Internet]. Organización mundial de la salud. 2021 [citado 8 junio 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
36. Sabán Ruiz J. Control global del riesgo cardiometabólico II: La disfunción endotelial como diana preferencial. : Ediciones Díaz de Santos; 2017.
37. Dewanjee S, Das S, Das AK, Bhattacharjee N, Dihingia A, Dua TK, et al. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets. *Eur J Pharmacol* 2018;833:472-523.
38. Diabetes gestacional y embarazo [Internet]. CDC. 2021 [citado 8 junio 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pregnancy/spanish/diabetes-gestational.html>.
39. Diabetes gestacional [Internet]. NIDDK. 2021 [citado 8 junio 2022]. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/que-es/gestacional>
40. Hébert HL, Veluchamy A, Torrance N, Smith BH. Risk factors for neuropathic pain in diabetes mellitus. *Pain* 2017;158(4):560.
41. Leiva A, Martínez M, Petermann F, Garrido-Méndez A, Poblete-Valderrama F, Díaz-Martínez X, et al. Factores asociados al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en Chile. *Nutricion hospitalaria* 2018;35(2):400-407.

42. García F, Solís J, Calderón J, Luque E, Neyra L, Manrique H, et al. Prevalencia de diabetes mellitus y factores de riesgo relacionados en una población urbana. *Rev soc Perú med interna* 2007;20(3):90-94.
43. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet* 2016;387(10035):2340-2348.
44. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nature Reviews Neurology* 2011;7(10):573-583.
45. Dewanjee S, Das S, Das AK, Bhattacharjee N, Dihingia A, Dua TK, et al. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets. *Eur J Pharmacol* 2018;833:472-523.
46. Yan L. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Animal models and experimental medicine* 2018;1(1):7-13.
47. Sapunar J. Epidemiología de la diabetes mellitus en Chile. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2016;27(2):146-151.
48. Inzucchi S, Rosenstock J, Umpiérrez G. Neuropatía diabética. *The Journal of Clinical Endocrinology* 2016;97(5):36A.
49. Ibarra CT, Rocha JdJ, Hernández R, Nieves RE, Leyva R. Prevalencia de neuropatía periférica en diabéticos tipo 2 en el primer nivel de atención. *Revista médica de Chile* 2012;140(9):1126-1131.
50. Niimi N, Yako H, Takaku S, Chung SK, Sango K. Aldose reductase and the polyol pathway in schwann cells: old and new problems. *International Journal of Molecular Sciences* 2021;22(3):1031.
51. Cárcamo Aguilera MC. La administración sistémica de secretoma obtenido de células madre mesenquimáticas precondicionadas in vitro con deferoxamina, disminuye la atrofia axonal, la apoptosis de las células de Schwann y la pérdida de mielina en nervio ciático junto con estimular la regeneración axonal en el modelo animal de neuropatía diabética BKS DB/DB. 2020.
52. Aguilar-Rebolledo F. Guía clínica “Neuropatía Diabética” para médicos. *Plasticidad y Restauración Neurológica* 2005;4(1-2):35-47.
53. Villena Pacheco A. Factores de riesgo de Nefropatía Diabética. *Acta Médica Peruana* 2021;38(4):283-294.

54. Cañas P. Rol biológico y nutricional de la taurina y sus derivados. *Revista chilena de nutrición* 2002;29(3):286-292.
55. Li K, Shi X, Luo M, Wu P, Zhang M, Zhang C, et al. Taurine protects against myelin damage of sciatic nerve in diabetic peripheral neuropathy rats by controlling apoptosis of schwann cells via NGF/Akt/GSK3 β pathway. *Exp Cell Res* 2019;383(2):111557.
56. Benavides Trujillo MC, Pinzón Tovar A. Oxido nítrico: implicaciones fisiopatológicas. *Revista colombiana de anestesiología* 2008;36(1):45-52.
57. Elejalde, J. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. *Anales de medicina interna: SciELO Espana*; 2001.
58. Chung SS, Ho EC, Lam KS, Chung SK. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003;14(suppl 3):S233-S236.
59. Horal M, Zhang Z, Stanton R, Virkamäki A, Loeken MR. Activation of the hexosamine pathway causes oxidative stress and abnormal embryo gene expression: involvement in diabetic teratogenesis. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2004;70(8):519-527.
60. García D, García R. Avances en la patogénesis de la embriopatía diabética. *Revista médica de Chile* 2009;137(12):1627-1635.
61. Kaneto H, Xu G, Song K, Suzuma K, Bonner-Weir S, Sharma A, et al. Activation of the hexosamine pathway leads to deterioration of pancreatic β -cell function through the induction of oxidative stress. *J Biol Chem* 2001;276(33):31099-31104.
62. Patti M, Virkamäki A, Landaker EJ, Kahn CR, Yki-Järvinen H. Activation of the hexosamine pathway by glucosamine in vivo induces insulin resistance of early postreceptor insulin signaling events in skeletal muscle. *Diabetes* 1999;48(8):1562-1571.
63. Akimoto Y, Kreppel LK, Hirano H, Hart GW. Increased O-GlcNAc transferase in pancreas of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 2000;43(10):1239-1247.
64. Akimoto Y, Kreppel LK, Hirano H, Hart GW. Localization of the O-linked N-acetylglucosamine transferase in rat pancreas. *Diabetes* 1999;48(12):2407-2413.

65. Hegab Z, Gibbons S, Neyses L, Mamas MA. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World journal of cardiology* 2012;4(4):90.
66. Carvajal Carvajal C. Productos finales de glicación (AGES) y la nefropatía diabética. *Medicina Legal de Costa Rica* 2015;32(1):154-160.
67. Echeverría V, Sotomayor C, Norambuena M, Vidal P, Campos A. Pie diabético. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2016;27(1):207-219.
68. Pereira N, Suh HP, Hong JPJ. Úlceras del pie diabético: importancia del manejo multidisciplinario y salvataje microquirúrgico de la extremidad. *Revista chilena de cirugía* 2018;70(6):535-543.
69. Sandkuhler J. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev* 2009;89(2):707-758.
70. Ibarra CT, Rocha JdJ, Hernández R, Nieves RE, Leyva R. Prevalencia de neuropatía periférica en diabéticos tipo 2 en el primer nivel de atención. *Revista médica de Chile* 2012;140(9):1126-1131.
71. Ai Y, Zheng Z, O'Brien-Jenkins A, Bernard DJ, Wynshaw-Boris T, Ning C, et al. A mouse model of galactose-induced cataracts. *Hum Mol Genet* 2000;9(12):1821-1827.
72. Asnaghi V, Gerhardinger C, Hoehn T, Adeboje A, Lorenzi M. A role for the polyol pathway in the early neuroretinal apoptosis and glial changes induced by diabetes in the rat. *Diabetes* 2003;52(2):506-511.
73. Fedoroff S, Juurlink BH, Doucette JR. *Biology and pathology of astrocyte-neuron interactions*. : Springer Science & Business Media; 2013.
74. Benedet AL, Milà-Alomà M, Vrillon A, Ashton NJ, Pascoal TA, Lussier F, et al. Differences between plasma and cerebrospinal fluid glial fibrillary acidic protein levels across the Alzheimer disease continuum. *JAMA neurology* 2021;78(12):1471-1483.
75. Goss JR, Finch CE, Morgan DG. Age-related changes in glial fibrillary acidic protein mRNA in the mouse brain. *Neurobiol Aging* 1991;12(2):165-170.
76. Golbidi S, Laher I. Bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Frontiers in pharmacology* 2010;1:136.

77. Kebapçı N, Yenilmez A, Efe B, Entok E, Demirustu C. Bladder dysfunction in type 2 diabetic patients. *Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society* 2007;26(6):814-819.
78. Fedele D. Therapy insight: sexual and bladder dysfunction associated with diabetes mellitus. *Nature Clinical Practice Urology* 2005;2(6):282-290.
79. Birnbaum H, Leong S, Kabra A. Lifetime medical costs for women: cardiovascular disease, diabetes, and stress urinary incontinence. *Womens Health Issues* 2003;13(6):204-213.
80. Chalk C, Benstead TJ, Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. *Cochrane database of systematic reviews* 2007(4).
81. Hotta N, Kawamori R, Fukuda M, Shigeta Y, Aldose Reductase Inhibitor–Diabetes Complications Trial Study Group. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on progression of diabetic neuropathy and other microvascular complications: multivariate epidemiological analysis based on patient background factors and severity of diabetic neuropathy. *Diabetic Med* 2012;29(12):1529-1533.
82. Ramirez MA, Borja NL. Epalrestat: an aldose reductase inhibitor for the treatment of diabetic neuropathy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2008;28(5):646-655.
83. Wang X, Lin H, Xu S, Jin Y, Zhang R. Alpha lipoic acid combined with epalrestat: a therapeutic option for patients with diabetic peripheral neuropathy. *Drug design, development and therapy* 2018;12:2827.
84. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane database of systematic reviews* 2014(1).
85. Smith T, Nicholson RA. Review of duloxetine in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Vascular health and risk management* 2007;3(6):833.
86. Sultan A, Gaskell H, Derry S, Moore RA. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC neurology* 2008;8(1):1-9.
87. Pérez-Cajaraville J, Gil-Aldea I. Nuevas perspectivas en el tratamiento del dolor neuropático: duloxetina. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 2006;13(6):421-427.

88. Azmi S, ElHadd KT, Nelson A, Chapman A, Bowling FL, Perumbalath A, et al. Pregabalin in the management of painful diabetic neuropathy: a narrative review. *Diabetes Therapy* 2019;10(1):35-56.
89. Micó J, Prieto R. Elucidating the mechanism of action of pregabalin. *CNS drugs* 2012;26(8):637-648.
90. Osorio MAM, Mejía JMM, Sanmiguel ER. Síndrome fibromiálgico: tratamiento multidisciplinario según evidencia. *Revista Colombiana de Reumatología* 2010;17(4):231-244.
91. González-Escalada JR. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 2005;12(3):169-180.
92. Lehmann HC, Höke A. Use of engineered Schwann cells in peripheral neuropathy: Hopes and hazards. *Brain Res* 2016;1638:97-104.