



<https://doi.org/10.24245/mim.v41i7.10366>

Papel terapéutico de los nucleótidos de citidina y uridina en la neuropatía diabética de pacientes con diabetes mellitus tipo 2: revisión de la evidencia

Therapeutic role of the cytidine and uridine nucleotides in diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: Review of the evidence.

José Germán Carrasco Tobón,¹ Juan Carlos Durán Quiroz,² Elena Majano de Carias,³ Marla Gallo Guerrero⁴

Resumen

ANTECEDENTES: La prevalencia de la diabetes mellitus ha aumentado de forma sustancial en las últimas décadas. Aunque existen múltiples tratamientos para la neuropatía diabética enfocados en la reducción de los síntomas, específicamente del dolor, hasta la fecha no hay recomendaciones que incluyan otros fármacos o complementos con efectos benéficos para la recuperación y reparación del nervio periférico.

OBJETIVO: Revisar la evidencia referente a la indicación de los nucleótidos de citidina y uridina en el tratamiento coadyuvante de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con neuropatía diabética.

METODOLOGÍA: Búsqueda de artículos que evaluaron la toma de nucleótidos de citidina y uridina como parte del tratamiento de la neuropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Las bases de datos utilizadas para esta búsqueda fueron: PubMed, Scopus, Web of Science y ScienceDirect. El periodo abarca de 1970 a 2025 debido a que las primeras publicaciones de la evidencia fueron cercanas al decenio de 1980. Se utilizaron las palabras clave (MeSH): nucleótidos, citidina, uridina, bases nucleares, diabetes tipo 2, neuropatía.

RESULTADOS: De 223 fuentes bibliográficas, se incluyeron 29 y eliminaron las que contenían información repetitiva, sin acceso, opiniones y cartas al editor.

CONCLUSIONES: La indicación de nucleótidos debe considerarse solo en casos seleccionados y en el contexto de un tratamiento multimodal. Es evidente la necesidad de más estudios controlados para definir su eficacia, seguridad y perfiles de pacientes beneficiados.

PALABRAS CLAVE: Diabetes; neuropatía; nucleótidos; trifosfato de uridina; monofosfato de citidina

Abstract

BACKGROUND: The prevalence of diabetes mellitus has increased substantially in recent decades. Although there are multiple treatments for diabetic neuropathy focused on reducing symptoms, specifically pain, to date there are no recommendations that include other drugs or supplements with beneficial effects on peripheral nerve recovery and repair.

OBJECTIVE: To conduct a review of the evidence available to date on the use of cytidine and uridine nucleotides as adjuvant treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic neuropathy.

METHODOLOGY: A search was conducted for the use of cytidine and uridine nucleotides in the treatment of diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes

¹ Endocrinólogo, jefatura de Medicina Interna, Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

² Neurólogo. Profesor titular de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

³ Neuróloga. Director médico de Bernes Medical, El Salvador.

⁴ Neuróloga. Coordinadora de ictus, Clínica Ricardo Palma, Lima, Perú.

ORCID

<https://orcid.org/0009-0002-9814-6421>

<https://orcid.org/0009-0003-8228-0199>

<https://orcid.org/0000-0002-2983-2551>

Recibido: febrero 2025

Aceptado: junio 2025

Correspondencia

José Germán Carrasco Tobón
carrascot@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como:

Carrasco-Tobón JG, Durán-Quiroz JC, Majano de Carias E, Gallo-Guerrero M. Papel terapéutico de los nucleótidos de citidina y uridina en la neuropatía diabética de pacientes con diabetes mellitus tipo 2: revisión de la evidencia. Med Int Méx 2025; 41 (7): 402-417.



mellitus. The databases used for this search were PubMed, Scopus, Web of Science, and ScienceDirect. The period covered by this evidence analysis ranges from 1970 to 2025, as the first publications of evidence were close to the 1980s. The keywords used were nucleotides, cytidine, uridine, nuclear bases, type 2 diabetes, and neuropathy.

RESULTS: Of 223 bibliographic sources, 29 were included; eliminating those containing repetitive information, inaccessible opinions, and letters to the editor.

CONCLUSIONS: The use of nucleotides should be considered only in selected cases and in the context of multimodal management, highlighting the need for more controlled studies to define their efficacy, safety, and benefited patient profiles.

KEYWORDS: Diabetes; Neuropathy; Nucleotides; Uridine triphosphate; Cytidine monophosphate.

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica con una alta prevalencia en la población mundial. Está asociada con la aparición de múltiples complicaciones: infarto agudo de miocardio, enfermedades cerebrovasculares, renales y ceguera. Una de las complicaciones más prominentes y debilitadoras es la neuropatía diabética periférica, específicamente la polineuropatía diabética simétrica distal, que es una de las principales causas de amputación en pacientes diabéticos.¹

La prevalencia de la diabetes mellitus ha aumentado de forma sustancial en las últimas décadas. Actualmente, se estima que 10.5% de la población mundial, equivalente a 536 millones de personas entre 20 y 79 años, padecen esta enfermedad. Las proyecciones sugieren que, dentro de 20 años, esta prevalencia aumentará a 12.2%.^{1,2}

Según datos de la Federación Internacional de Diabetes, en Centro y Sudamérica, aproximadamente 49 millones de personas viven con

diabetes. En la última década, la prevalencia ha aumentado en un 24% en América del Norte, donde 51 millones de personas padecen diabetes. En otras regiones del mundo, como Europa y Eurasia, el incremento ha sido menor debido, posiblemente, a factores como la alimentación, genética, actividad física y niveles de estrés.

En Latinoamérica, la prevalencia de diabetes es particularmente alta. En México, por ejemplo, en 2018 fue la segunda causa de muerte y la primera causa de discapacidad.²

El incremento en la prevalencia de diabetes mellitus está estrechamente relacionado con problemas de sobrepeso y obesidad, lo que también incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares, dislipidemia y síndrome metabólico. Factores como la industrialización alimentaria, el sedentarismo y el aumento del teletrabajo (*home office*) han contribuido a la aparición de estas enfermedades.

La neuropatía diabética periférica es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus tipo 2, afecta hasta al 50% de las per-

sonas con esta enfermedad. Entre el 75 y 80% de quienes la padecen tienen algún síntoma neuropático. La forma no dolorosa de neuropatía diabética constituye la principal causa de úlceras en las extremidades inferiores, lo que incrementa, significativamente, el riesgo de amputación. Además, esta complicación es una de las principales causas de discapacidad, ausentismo laboral y deterioro en la calidad de vida de los pacientes.^{3,4}

La epidemiología de la neuropatía diabética varía, considerablemente, entre regiones. En el Reino Unido, 65% de las personas con diabetes sufren de dolor neuropático y 77% de ellas reportan persistencia del dolor por más de cinco años.⁵

La fisiopatología de la neuropatía diabética periférica es compleja e incluye vías metabólicas relacionadas con la glucosa y la lipotoxicidad, que resultan en daño mitocondrial que perjudica las células de Schwann, la vaina de mielina y los nervios periféricos. Es decisiva la atención a los múltiples factores de riesgo, incluido el control de la glucosa, el colesterol, los triglicéridos y la hipertensión.

En los últimos años, se ha observado una relación entre el incremento de ácidos grasos libres y la hipertrofia adiposa, lo que contribuye al inicio de la neuropatía.⁶

Objetivo de la revisión

El objetivo de esta revisión es analizar de manera sistematizada la evidencia disponible referente a los nucleótidos de citidina y uridina como tratamiento coadyuvante en la neuropatía diabética dolorosa de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

A pesar de la publicación, en los últimos años, de guías y consensos de la neuropatía diabética, actualmente no existe un tratamiento específico para esta complicación. Gran parte

de las opciones terapéuticas son sintomáticas, con medicamentos similares a los utilizados en otras neuropatías, como la herpética, radicular, metabólica, entre otras. A partir de la década de 1980 comenzó a sugerirse que los nucleótidos de citidina y uridina podrían contribuir a disminuir los síntomas dolorosos, quizá debido a su efecto regenerativo y facilitar la reducción en la dosis de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o neuromoduladores.

En primer lugar, se revisa la fisiopatología de la neuropatía diabética en el contexto de la diabetes mellitus tipo 2, con el objetivo de describir los mecanismos patogénicos que participan en el desencadenamiento de esta complicación. Asimismo, se detallan las vías bioquímicas y celulares a través de las cuales se ha propuesto que los nucleótidos de citidina y uridina podrían ejercer efectos benéficos que favorecen la mejoría clínica de la neuropatía diabética.

Por tanto, el propósito de este trabajo es documentar los beneficios potenciales y evaluar la solidez de la evidencia científica que respalda la indicación de nucleótidos de citidina y uridina como terapia complementaria a los tratamientos que hoy día se recomiendan para tratar la neuropatía diabética.

Definición del dolor neuropático

La *International Association for the Study of Pain* (IASP) define el dolor neuropático como el causado por una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial.⁷ Las lesiones fuera del sistema somatosensorial no se consideran dolor neuropático; por ejemplo, el dolor regional crónico tipo 1 no es neuropático porque el sistema somatosensorial permanece indemne. El dolor neuropático es una enfermedad crónica que afecta la calidad de vida del paciente. Esta definición reemplaza una definición antigua en la que se incluían la disfunción y la lesión neuronal.⁸ Una característica importante del dolor



neuropático es la combinación paradójica de pérdida sensorial y dolor con o sin fenómenos de hipersensibilidad en el área dolorosa. El dolor neuropático se caracteriza por una combinación de síntomas sensoriales que pueden ser positivos o negativos.⁹

Neuropatía diabética

La neuropatía diabética es la afectación del sistema neurossensorial causada por la diabetes, y constituye la forma más frecuente de neuropatía en los países desarrollados, en los que puede afectar incluso al 25% de los pacientes. La neuropatía diabética abarca manifestaciones clínicas y subclínicas que afectan diversos tejidos y responden a diferentes mecanismos fisiopatológicos.¹⁰ Se clasifica en autonómica y sensoriomotora (**Figura 1**); la neuropatía autonómica se subdivide de acuerdo con el órgano y la distribución afectadas.¹¹ La manifestación clínica más común de la neuropatía diabética es la polineuropatía simétrica distal que se observa hasta en el 75% de los pacientes.¹¹ Puede aparecer sin dolor y se identifica por la coexistencia de hipo o arreflexia aquilea y alteración de la sensibilidad vibratoria en los pies. Entre los síntomas iniciales más frecuentes se encuentran la hipoestesia (adormecimiento), la hiperestesia y las parestesias (hormigueo, punzantes), típicamente simétricas en ambos miembros inferiores y con predominio en la región distal.

En pacientes con polineuropatía simétrica distal, el dolor neuropático suele ser más intenso durante la noche y se describe como punzante o urente (quemante). Además, puede asociarse con alodinia; es decir, dolor ante estímulos que normalmente no lo provocarían. En etapas avanzadas, la afectación puede extenderse hacia zonas proximales de los miembros inferiores e, incluso, afectar los miembros superiores, lo que puede llevar a la atrofia de los músculos intrínsecos del pie, especialmente el músculo pedio.¹¹

Entre las complicaciones tardías de la pérdida de sensibilidad destacan las úlceras plantares y la artropatía de Charcot, situaciones que representan un desafío significativo en el tratamiento de la polineuropatía simétrica distal.¹¹

Fisiopatología de la neuropatía diabética

La neuropatía diabética es una complicación crónica común que afecta los sistemas nerviosos periférico y autónomo en personas con diabetes mellitus.^{6,10,12,13} Su aparición se asocia, principalmente, con dos mecanismos patológicos: la glucotoxicidad y la lipotoxicidad. **Figura 2**

La glucotoxicidad es el daño causado por la coexistencia crónica de altas concentraciones de glucosa en sangre, lo que es habitual en la diabetes mal controlada. Este proceso daña las neuronas por varias rutas: la vía de los polioles, el estrés oxidativo, la formación de productos de la glucación avanzada, la activación de la proteína cinasa C y alteraciones en la vía de la hexosamina.^{6,10,12,13} Estas alteraciones afectan la función y la viabilidad de las células nerviosas y promueven la degeneración neural característica de la neuropatía diabética.

La lipotoxicidad también tiene gran importancia y ocurre debido a las alteraciones de los lípidos en sangre, como las concentraciones elevadas de triglicéridos y ácidos grasos libres, frecuentes en los pacientes diabéticos.^{11,12,13} Estos lípidos pueden generar daño a través de mecanismos como el estrés del retículo endoplásmico, el aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), la resistencia a la insulina en las neuronas y la activación de procesos inflamatorios.

En específico, la hipertrigliceridemia provoca inflamación sistémica y local al atravesar la pared endotelial y desencadenar la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias que exacerban la disfunción de los nervios perifé-

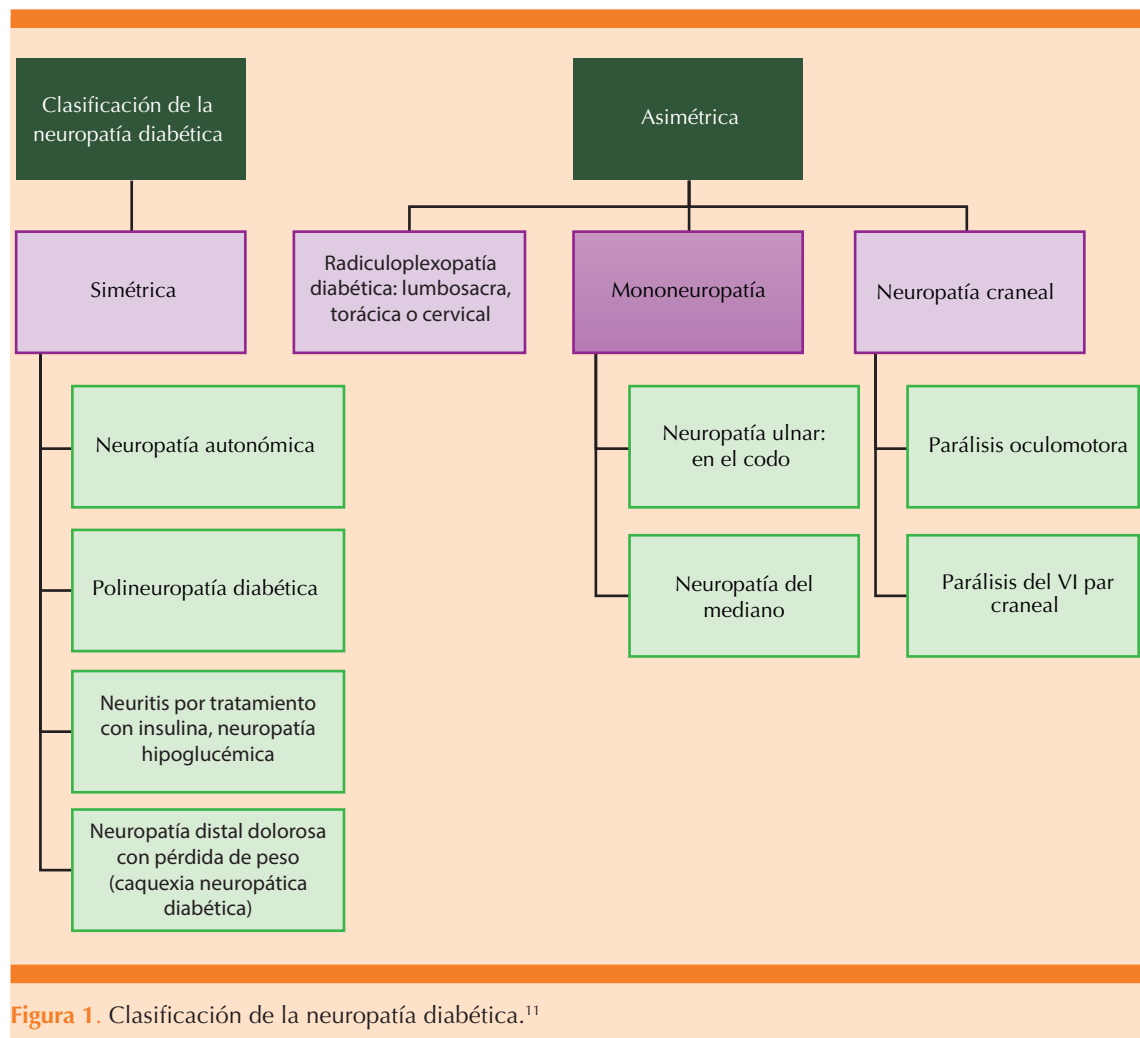


Figura 1. Clasificación de la neuropatía diabética.¹¹

ricos.¹³ Además, las altas concentraciones de triglicéridos contribuyen al estrés oxidativo y a la disfunción mitocondrial en neuronas y células de Schwann, lo que puede llevar a apoptosis y pérdida progresiva de fibras nerviosas.¹³

Los ácidos grasos libres pueden acumularse en el tejido nervioso, lo que ocasiona lipotoxicidad y muerte celular.¹⁴ Además, esos ácidos activan respuestas inflamatorias a través de receptores como TLR4 que estimulan vías de señalización (NF- κ B, JNK) que incrementan la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6),

lo que favorece la neuroinflamación crónica y el daño nervioso.¹⁵

En conjunto, la interacción de la glucotoxicidad y la lipotoxicidad explica gran parte del daño nervioso observado en la neuropatía diabética. Estos procesos blanco son decisivos para futuras estrategias terapéuticas y preventivas.

Si bien la bibliografía no menciona de forma específica cuáles son los factores de riesgo de la neuropatía diabética o es limitada, se reconoce que variables como la edad, el entorno ambiental

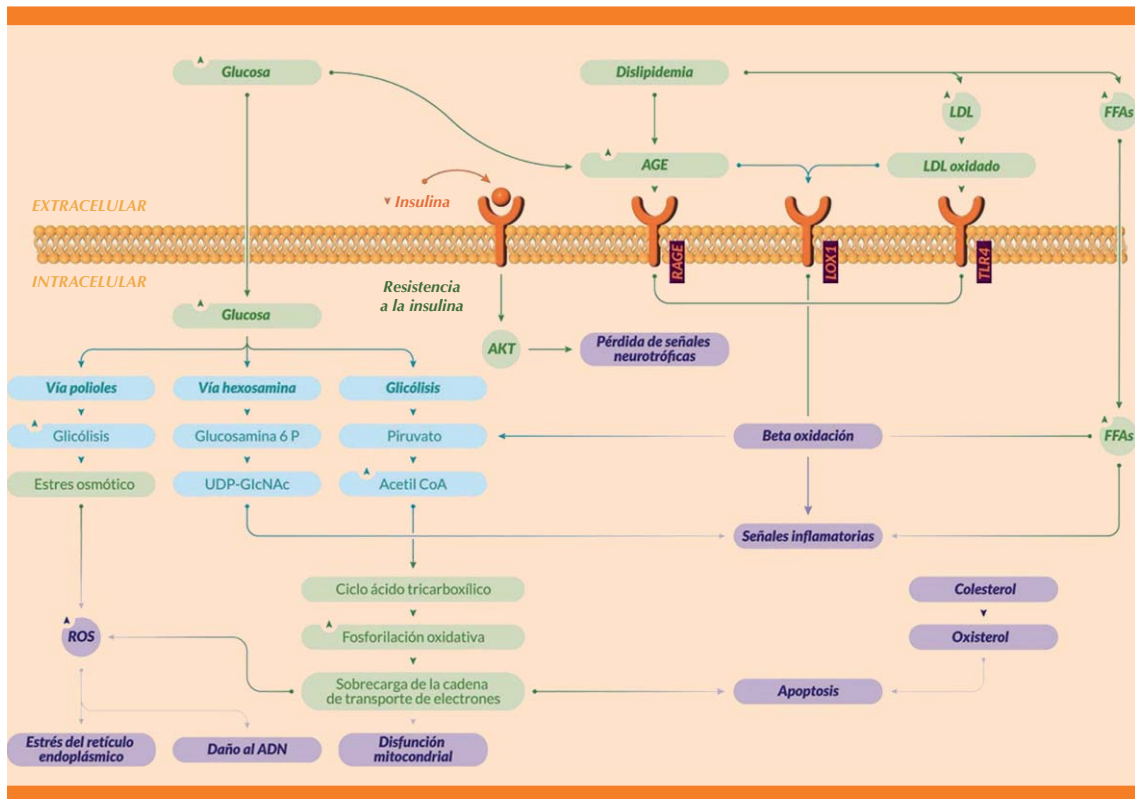
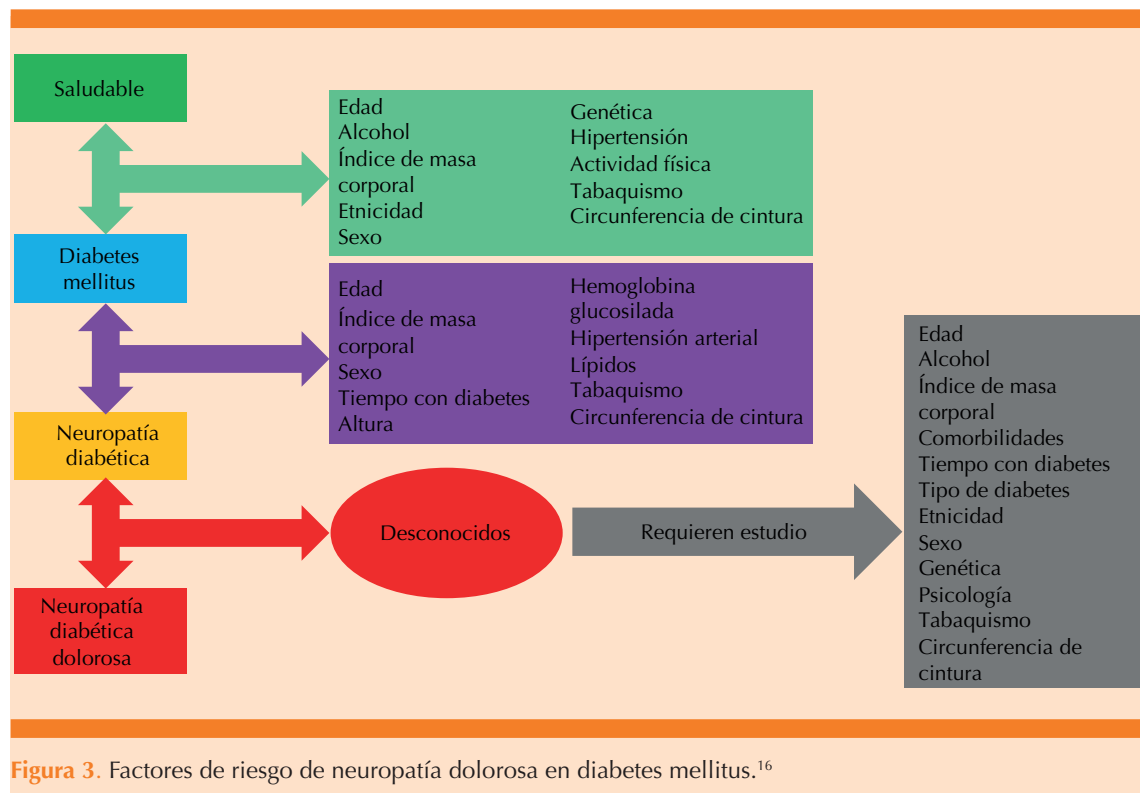


Figura 2. Vías de glucotoxicidad y lipotoxicidad.¹²

LDL: lipoproteína de baja densidad; AGE: producto final de glucación avanzada; FFA: ácidos grasos libres; ROS: especies reactivas de oxígeno; UDP-GlcNAc: uridina difosfato N acetilglucosamina; TLR4: receptor tipo Toll 4; RAGE: receptor específico a AGE; LOX1: receptor LDL oxidado 1.

y la predisposición genética no solo predicen la aparición de diabetes mellitus, sino que también se asocian, directamente, con la aparición de dolor neuropático en estos pacientes. Otros factores, como el índice de masa corporal elevado, hipertensión arterial, tabaquismo y circunferencia abdominal aumentada, también contribuyen significativamente al riesgo de padecer neuropatía diabética y dolor neuropático.¹⁶⁻¹⁹ Se observa, por tanto, una superposición de estos factores en la patogénesis de la diabetes mellitus, la polineuropatía diabética y el dolor neuropático secundario. **Figura 3**

Es importante subrayar que la mayoría de los estudios disponibles tienen limitaciones metodológicas en virtud de su corte transversal que no permite establecer con claridad la secuencia temporal entre los factores de riesgo y la aparición de neuropatía diabética dolorosa.²⁰ A pesar de estas restricciones, han emergido como relevantes los factores ambientales, clínicos, de estilo de vida y genéticos, que se han consolidado como posibles determinantes en la evolución y gravedad de la polineuropatía diabética y el dolor neuropático asociado.²⁰



Tratamiento de la neuropatía dolorosa diabética

El tratamiento farmacológico actual de la neuropatía diabética dolorosa se enfoca, principalmente, en el control del dolor mediante medicamentos que modulan la transmisión nerviosa anormal. Las opciones de primera línea incluyen anticonvulsivantes (pregabalina y gabapentina), antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) y los inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina (IRSN), específicamente duloxetina y venlafaxina. Estos fármacos cuentan con un sólido respaldo en estudios aleatorizados que han demostrado su eficacia para disminuir, significativamente, el dolor asociado con la neuropatía diabética.²¹⁻²⁵ **Cuadro 1**

En particular, un estudio publicado en *Diabetes Care* en 2012 comparó amitriptilina, duloxetina y pregabalina en pacientes con polineuropatía

diabética crónica y evidenció que los tres medicamentos lograron reducciones significativas del dolor sin que uno mostrara superioridad durante las cuatro semanas de ajuste de dosis.^{25,29,30,31} El Consenso de la Sociedad Canadiense del Dolor recomienda gabapentinoides (pregabalina, gabapentina), anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbazepina), antidepresivos tricíclicos (nortriptilina, desipramina, amitriptilina) e IRSN (duloxetina, venlafaxina) como tratamientos de primera línea para la neuropatía diabética, con base en la evidencia clínica disponible.^{24,25}

Los anticonvulsivantes pregabalina y gabapentina, aprobados por la FDA para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa, han demostrado eficacia significativa en la reducción del dolor y en la mejora del sueño. Por ejemplo, un estudio multicéntrico con 338 pacientes mostró una reducción notable del dolor con pregabalina

Cuadro 1. Tratamiento farmacológico de la neuropatía diabética²²

Tratamiento	Dosis recomendada	Efectos secundarios comunes	Línea de tratamiento
Amitriptilina	10 a 75 mg/día, comenzando con 10 a 25 mg y aumentando gradualmente	Somnolencia, sequedad de boca, estreñimiento, aumento de peso, mareos	Primera
Duloxetina	60 a 120 mg/día, comenzando con 30 mg/día	Náuseas, sequedad de boca, somnolencia, fatiga, aumento de sudoración	Primera
Gabapentina	900 a 3600 mg/día, comenzando con 300 mg/día	Mareos, somnolencia, fatiga, visión borrosa, aumento de peso	Primera
Pregabalina	150 a 600 mg/día, comenzando con 75 mg/día	Mareos, somnolencia, aumento de peso, sequedad de boca, edema	Primera
Tramadol	50 a 400 mg/día, comenzando con 50 mg cada 4 a 6 horas según necesidad	Náuseas, mareos, somnolencia, estreñimiento, riesgo de dependencia	Segunda (solo para terapia de rescate)
Capsaicina (crema)	Aplicar 3 a 4 veces al día en la zona afectada	Irritación local, ardor, enrojecimiento, picazón	Segunda

frente a placebo.^{29,30,31} La gabapentina, inicialmente aprobada como anticonvulsivante en 1993, se indica ampliamente debido a su perfil de eficacia y seguridad.^{27,28}

En cuanto a los inhibidores específicos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, la duloxetina destaca por ser eficaz y bien tolerada, aunque su inicio de acción puede verse afectado por efectos secundarios (cefalea o vértigo), lo que justifica comenzar con dosis bajas y aumentarlas gradualmente. El mecanismo de inhibición de la recaptura de serotonina y norepinefrina potencia la vía descendente inhibidora del dolor, que resulta en disminución significativa del dolor neuropático.^{29,32,33} En el estudio de Griebeler y su grupo (2014), la duloxetina (60 a 120 mg/día) disminuyó el dolor desde la primera semana y mantuvo su eficacia durante el estudio.³⁴ Por su parte, venlafaxina ha demostrado una reducción del 50% en la intensidad del dolor valorada mediante escala visual analógica (EVA) tras seis semanas de tratamiento, con eficacia comparable a la imipramina y carbamazepina.³⁵⁻³⁹

Los opioides débiles, como el tramadol, se reservan para tratamientos de segunda línea

debido a su perfil de efectos adversos y riesgo de abuso, mientras que los cannabinoides y otros fármacos como metadona, lamotrigina, lacosamida, tapentadol y toxina botulínica se consideran opciones de tercera y cuarta línea.^{24,26} Las terapias complementarias y los nucleótidos han demostrado beneficios en la promoción de la regeneración neuronal y el tratamiento del daño subyacente, buscando un tratamiento integral más allá del mero alivio sintomático.^{21,22,23}

Entre los medicamentos aprobados por la FDA para la neuropatía diabética dolorosa destacan la pregabalina, duloxetina, tapentadol y el parche de capsaicina al 8%,²⁶ lo que refleja la variedad y profundidad del arsenal terapéutico basado en la evidencia actual.

La suplementación con vitaminas del complejo B es una de las estrategias más prescritas para el tratamiento del dolor neuropático.^{40,41} Un meta-análisis reciente de Karaganis y su grupo (2020)⁴¹ examinó 43 estudios relacionados con las vitaminas B (incluidos mioinositol, B₁, B₆, B₉ y B₁₂) como monoterapia y en combinación para la neuropatía diabética. Este análisis incluyó ensayos controlados aleatorizados, estudios de cohortes y de casos

y controles con resultados variables respecto de los síntomas neuropáticos, discapacidad, umbral vibratorio y función nerviosa.

La metodología de los estudios fue diversa, se compararon las vitaminas del complejo B con placebos, otras terapias farmacológicas y diferentes dosis, con seguimientos de semanas a meses. Los resultados fueron heterogéneos: algunos estudios reportaron disminuciones significativas en síntomas y mejora en la funcionalidad, mientras que otros no encontraron diferencias estadísticamente significativas frente a los grupos control. Además, ciertos estudios excluyeron pacientes con deficiencia de vitamina B₁₂ para evitar sesgos.

Si bien existen beneficios potenciales en el alivio de los síntomas neuropáticos y la discapacidad asociados con la suplementación con complejo B, se requiere mayor investigación para determinar su eficacia real en neuropatía diabética.^{40,41} El tratamiento prolongado con metformina puede inducir deficiencia de vitamina B₁₂, lo que justifica la recomendación de suplementación rutinaria en estos pacientes

RESULTADOS

Derivado de la revisión se realizó el escrutinio de 223 fuentes bibliográficas, de las que se eligieron 29, la elección de esos artículos fue conforme a los objetivos de esta revisión. El **Cuadro 2** contiene el resumen de los artículos seleccionados.

Luego del análisis de estas referencias bibliográficas puede comentarse lo siguiente:

Tratamiento de neuropatías periféricas: el papel de los nucleótidos

El dolor neuropático es una sensación dolorosa originada por una lesión o daño primario en el

Cuadro 2. Artículos seleccionados

Tipo de estudio	Número de estudios	Referencia
Serie de casos	1	43 (n = 50)
Ensayo clínico controlado	3	44 (n = 50), 68 (n = 40), 69 (n = 75)
Revisión	18	45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 62, 70.
Experimental	6	61, 63, 64, 65, 66, 71
Retrospectivo	1	72

sistema nervioso central o periférico. Este daño puede surgir debido a: compresión, trastornos isquémicos o metabólicos, infiltración celular, o una combinación de estos.⁴²

Diversos estudios han demostrado que la prescripción de medicamentos que contienen nucleótidos de pirimidina, específicamente el trifosfato de uridina (UTP) y el monofosfato de citidina (CMP), son efectivos para reducir la intensidad del dolor en pacientes que sufren de afecciones dolorosas: neuropatía diabética, dolor de espalda, dolor cervical y trastornos traumatológicos-compresivos.^{42,43}

Neurorregeneración

Un nucleótido es la estructura fundamental básica de los ácidos nucleicos (ARN y ADN). Un nucleótido consta de una molécula de azúcar (ya sea ribosa en el ARN o desoxirribosa en el ADN) unida a un grupo fosfato y a una base nitrogenada. Las bases que se utilizan en el ADN son la adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T). En el ARN, la base uracilo (U) toma el lugar de la timina. Las moléculas de ADN y ARN son polímeros formados por largas cadenas de nucleótidos.^{44,45}



Nucleótidos como elementos con propiedades terapéuticas

Los nucleótidos extracelulares son fundamentales en la regulación de varios procesos celulares y mecanismos patológicos, importantes en el control de la homeostasis.^{46,47} Son relevantes en el metabolismo de la glucosa, la urea y participan en los procesos de respuesta inflamatoria.^{48,49} Se encuentran en el interior de las células en donde desempeñan un papel decisivo en varios procesos, como la regulación de la muerte celular programada, la generación de energía y la señalización celular.⁵⁰

La función intracelular o fisiológica que llevan a cabo los nucleótidos está relacionada con el tipo de receptor al que se unen.⁵¹ Estos receptores, conocidos como purinorreceptores, se dividen en dos tipos: P1, que son receptores selectivos de adenina, y P2, que se subdividen en P2X receptores, formados por receptores ionotrópicos de trifosfato de adenosina (ATP) y P2Y acoplados a proteínas G, selectivas para nucleótidos que contienen adenina, uracilo o ambos.⁵²

La señalización llevada a cabo por los nucleótidos modula procesos de secreción endocrina y exocrina, agregación plaquetaria, proliferación y diferenciación celulares, resorción ósea, inflamación y curación.⁵³ Los receptores P2Y están relacionados con mecanismos de supervivencia o muerte celular que promueven la curación y regeneración de tejidos, un proceso importante en condiciones patológicas.⁵⁴

Varios tipos de nucleótidos, como ATP, UTP y adenosina, actúan en el sistema nervioso como moléculas de señalización en innumerables procesos, como la neurogénesis, la migración, la diferenciación neuronal, apoptosis y proliferación de células gliales (**Figura 4**).⁵⁵ Pueden desempeñar un papel específico, ayudar en el desarrollo del sistema nervioso y su regeneración

posterior a un daño, además de participar en la transmisión sináptica y la neuromodulación.^{55,56}

Tanto los nucleótidos ATP-1 como UTP-2 son en su mayoría intracelulares. Sin embargo, ambos pueden ser secretados al medio extracelular por diversos mecanismos. Uno de ellos es el daño celular, lo que conduce a la liberación de nucleótidos por células necróticas o apoptóticas, constituyendo así una señal de alarma ante el peligro o daño celular. Otros mecanismos son la exocitosis y el transporte a través de las membranas celulares.⁵⁷

La coexistencia de nucleótidos extracelulares en el sistema nervioso como señalizadores y como moléculas con capacidad de regular varios procesos importantes, les ha conferido la función de neuromodulación, involucrándolos en varias etapas del metabolismo glial como potentes estimuladores del mismo en condiciones normales y patológicas.^{58,59}

Otro papel importante que desempeñan los nucleótidos es en el mecanismo de reclutamiento de los macrófagos, así como en la producción de interleucinas: IL-6, IL-9 e IL-13, a través de la activación de receptores P2Y y ARN mensajero.^{60,61} El reclutamiento de macrófagos en el sitio lesionado es esencial para la regeneración del tejido nervioso, ya que promueve una rápida producción de mielina en el SNP, así como la formación de mielina asociada con glucoproteínas y, allí, por lo tanto, facilita la regeneración nerviosa.⁶²

Los estudios *in vitro* muestran que el UTP tiene un importante papel coestimulador en la cicatrización de heridas, procesar, activar y modular los factores de crecimiento, lo que confirma el papel de los nucleótidos extracelulares en el proceso de regeneración tisular.⁶³ La uridina trifosfato, mediante la activación de P2Y receptores purinérgicos, induce en las células de Schwann un aumento de la expresión de la

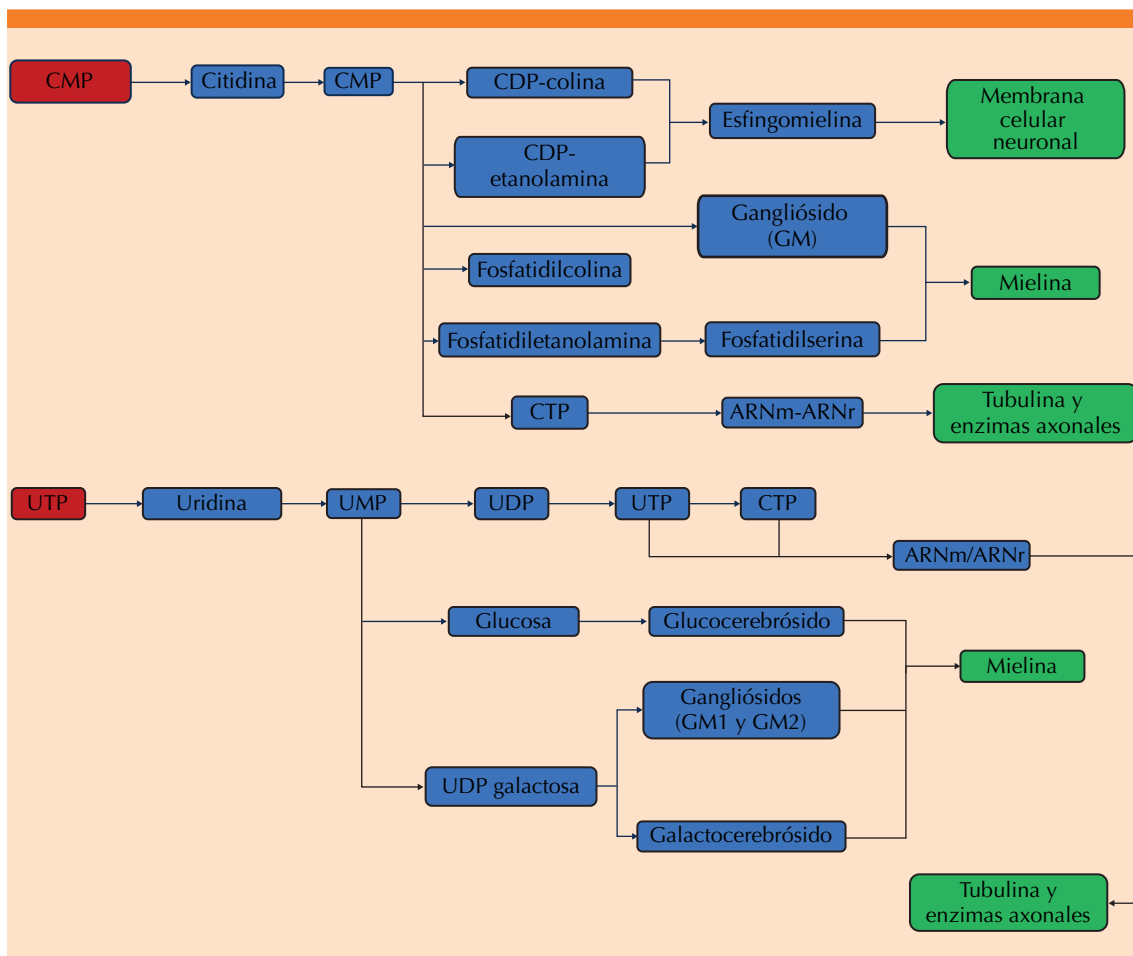


Figura 5. Descripción general de las vías metabólicas: síntesis de proteínas, de la vaina de mielina y de la membrana celular.⁶⁷

CMP: citidina monofosfato; CDP: citidina difosfato; CTP: citidina trifosfato; GM: gangliósido; UTP: uridina trifosfato; UMP: uridina monofosfato; UDP: uridina difosfato.

de estas sustancias en el control del dolor neuropático. Sobre ello se ha propuesto que los nucleótidos aceleran la regeneración nerviosa y muscular, mejoran la recuperación de ejercicio exhaustivo e inhiben la transmisión del dolor a nivel espinal (sensibilización central). De igual forma se ha documentado que participan en la reorganización del citoesqueleto neuronal posterior a una lesión, tienen un efecto citoprotector contra la neurotoxicidad inducida por glutamato y por 1-metil-4-fenil-piridinio (MPP+), y en mo-

delos animales (ligadura del nervio ciático). Su administración redujo en forma significativa la alodinia (tipo II-B-suficiente-clase C).^{68,71}

CONCLUSIONES

La neuropatía diabética representa una de las complicaciones más frecuentes y debilitantes de la diabetes mellitus, afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes. En este contexto, la prescripción de nucleótidos, específicamente

el trifosfato de uridina y el monofosfato de citidina, se ubica como opción de tratamiento por demás prometedora. Estas moléculas, recetadas en la práctica clínica durante más de 40 años, han demostrado su capacidad para facilitar la regeneración neuronal y disminuir los síntomas asociados con el dolor neuropático.

La evidencia científica sugiere que los nucleótidos desempeñan un papel decisivo en la neurorregeneración, pues hacen el papel de moduladores en procesos celulares fundamentales como la proliferación y diferenciación neuronal. Su mecanismo de acción incluye la activación de receptores purinérgicos que promueven la curación y regeneración de tejidos, lo que es esencial en el tratamiento de neuropatías periféricas. Los estudios preclínicos han evidenciado que la combinación de trifosfato de uridina y monofosfato de citidina no solo reduce la intensidad del dolor en pacientes con neuropatía diabética, sino que también mejora la velocidad de conducción sensorial, un indicador clave de la función nerviosa.

A pesar de los beneficios observados, es fundamental señalar que la eficacia de los nucleótidos en el tratamiento de la neuropatía diabética sigue siendo limitada y carece aún de suficiente respaldo para su inclusión definitiva en las guías clínicas. Gran parte de los estudios disponibles tienen limitaciones metodológicas importantes, lo que dificulta la evaluación robusta de su eficacia clínica. Incluso, cuando se reportan resultados favorables en cuanto a tolerancia, seguridad y eficacia a largo plazo, la evidencia sólida en estudios en humanos permanece escasa. Si bien los datos preclínicos y experimentales apoyan su potencial terapéutico, la traslación de estos hallazgos a la práctica clínica aún requiere mayor investigación y validación.

No obstante, la prescripción de nucleótidos como terapia coadyuvante, en combinación con tratamientos de primera línea, como los an-

tidepresivos tricíclicos, gabapentinoides y otros analgésicos, podría ofrecer una posibilidad de atención más integral para tratar el dolor neuropático en la diabetes. La adición de nucleótidos a estos esquemas terapéuticos puede potenciar el efecto analgésico y favorecer la recuperación funcional de los nervios periféricos afectados.

En este contexto, la indicación de nucleótidos como parte de un tratamiento combinado o como complemento de una terapia analgésica preexistente resulta aceptable, especialmente en pacientes con dolor resistente que requieren múltiples fármacos o altas dosis para su control. Se sugiere un periodo inicial de tratamiento de aproximadamente tres meses, aunque no existe evidencia concluyente de los beneficios a largo plazo de esta intervención.

Los nucleótidos representan una alternativa terapéutica potencialmente útil como tratamiento coadyuvante en la neuropatía diabética dolorosa, en particular en pacientes con dolor difícil de controlar o que requieren múltiples fármacos analgésicos. Si bien muestran un perfil de seguridad favorable y algunos estudios reportan mejoría sintomática y de la calidad de vida, la evidencia clínica disponible sigue siendo limitada y no permite aún recomendar su prescripción de forma rutinaria ni establecer su lugar definitivo dentro de los protocolos terapéuticos.

La integración de nucleótidos al tratamiento de la neuropatía diabética puede considerarse en casos seleccionados, siempre con un enfoque multimodal y cuidadoso. Sin embargo, es imprescindible continuar generando estudios clínicos controlados y de mayor calidad que permitan definir con certeza su beneficio real, la duración óptima del tratamiento y los perfiles de pacientes que pueden obtener mayor ventaja de esta intervención.

De acuerdo con los reportes actuales, los beneficios más frecuentes observados con la

prescripción de nucleótidos incluyen una disminución relativamente rápida de los síntomas, mejor calidad de vida y reducción en la necesidad de analgésicos adicionales.⁷² Sin embargo, la comunidad médica debe ser cautelosa y basar su decisión en cada caso individual, promoviendo a la vez el avance de la investigación para consolidar la evidencia de su eficacia y seguridad a largo plazo en la neuropatía diabética.

REFERENCIAS

- Jang HN, Oh TJ. Pharmacological and Nonpharmacological treatments for painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab J* 2023; 47 (6): 743-756. <https://doi.org/10.4093/dmj.2023.0018>
- IDF diabetes atlas 2024. [Diabetesatlas.org. https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/](https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/)
- Savettieri G, Rocca WA, Salemi G, et al. Prevalence of diabetic neuropathy with somatic symptoms: a door-to-door survey in two Sicilian municipalities. *Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. Neurology* 1993; 43 (6): 1115-1120. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.6.1115>
- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study [published correction appears in *Neurology* 1993; 43 (11): 2345. *Neurology* 1993; 43 (4): 817-824. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.4.817>
- Daousi C, Benbow SJ, Woodward A, MacFarlane IA. The natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population. *Diabet Med* 2006; 23 (9): 1021-1024. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01904.x>
- Eid SA, Rumora AE, Beirowski B, et al. New perspectives in diabetic neuropathy. *Neuron* 2023; 111 (17): 2623-2641. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.05.003>
- International Association for the Study of Pain (IASP). *International Association for the Study of Pain*; 2021. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
- Hatch MN, Cushing TR, Carlson GD, Chang EY. Neuropathic pain and SCI: Identification and treatment strategies in the 21st century. *J Neurol Sci* 2018; 384: 75-83. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.11.018>
- Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain* 2019; 160 (1): 53-59. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001365>
- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008; 120 (1): 1-34. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.05.005>
- Aziz N, Dash B, Wal P, Kumari P, Joshi P, Wal A. New horizons in diabetic neuropathies: An updated review on their pathology, diagnosis, mechanism, screening techniques, pharmacological, and future approaches. *Curr Diabetes Rev* 2024; 20 (6): e201023222416. <https://doi.org/10.2174/0115733998242299231011181615>
- Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5 (1): 41. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1>
- Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17 (7): 400-420. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00496-z>
- Rumora AE, Kim B, Feldman EL. A Role for fatty acids in peripheral neuropathy associated with type 2 diabetes and prediabetes. *Antioxid Redox Signal* 2022; 37 (7-9): 560-577. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0155>
- Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, et al. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes* 2009; 58 (7): 1634-1640. <https://doi.org/10.2337/db08-1771>
- Erbas T, Ertas M, Yucel A, Keskinaslan A, Senocak M; TURNEP Study Group. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. *J Clin Neurophysiol* 2011; 28 (1): 51-55. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182051334>
- Forrest KY, Maser RE, Pambianco G, Becker DJ, Orchard TJ. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes* 1997; 46 (4): 665-670. <https://doi.org/10.2337/diab.46.4.665>
- Meisinger C, Döring A, Thorand B, Heier M, Löwel H. Body fat distribution and risk of type 2 diabetes in the general population: are there differences between men and women? The MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84 (3): 483-489. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.3.483>
- Miralles-García JM, de Pablos-Velasco P, Cabrerizo L, Pérez M, López-Gómez V; Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Prevalence of distal diabetic polyneuropathy using quantitative sensory methods in a population with diabetes of more than 10 years' disease duration. *Endocrinol Nutr* 2010; 57 (9): 414-420. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2010.05.006>
- Hébert HL, Veluchamy A, Torrance N, Smith BH. Risk factors for neuropathic pain in diabetes mellitus. *Pain*. 2017;158(4):560-568. doi:10.1097/j.pain.0000000000000785.
- Price R, Smith D, Franklin G, et al. Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2022;98(1):31-43. doi:10.1212/WNL.00000000000013038
- Azmi S, Alam U, Burgess J, Malik RA. State-of-the-art pharmacotherapy for diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(1):55-68. doi:10.1080/14656566.2020.1812578

23. D'Souza RS, Barman R, Joseph A, Abd-Elseyed A. Evidence-based treatment of painful diabetic neuropathy: A systematic review. *Curr Pain Headache Rep* 2022; 26 (8): 583-594. <https://doi.org/10.1007/s11916-022-01061-7>
24. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician* 2017; 63 (11): 844-852.
25. Waldfogel JM, Nesbit SA, Dy SM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review [published correction appears in *Neurology* 2017; 89 (8): 875. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004323>]. *Neurology* 2017; 88 (20): 1958-1967. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003882>
26. Jang HN, Oh TJ. Pharmacological and nonpharmacological treatments for painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab J* 2023; 47 (6): 743-756. <https://doi.org/10.4093/dmj.2023.0018>
27. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280 (21): 1831-1836. <https://doi.org/10.1001/jama.280.21.1831>
28. Dallochio C, Buffa C, Mazzarello P, Chiroli S. Gabapentin vs amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. *J Pain Symptom Manag* 2000; 20 (4): 280-285. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(00\)00181-0](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(00)00181-0)
29. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40 (1): 136-154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>
30. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110 (3): 628-638. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.05.001>
31. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63 (11): 2104-2110. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000145767.36287.a1>
32. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol* 2009; 9: 6. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-9-6>
33. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, et al. A Comprehensive algorithm for management of neuropathic pain [published correction appears in *Pain Med* 2023; 24 (2): 219. <https://doi.org/10.1093/pm/pnac194>]. *Pain Med* 2019; 20 (Suppl 1): S2-S12. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz075>
34. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis [published correction appears in *Ann Intern Med* 2015; 162 (8): 600. <https://doi.org/10.7326/L15-0078-3>] [published correction appears in *Ann Intern Med* 2015; 162 (10): 739. <https://doi.org/10.7326/L15-5096>]. *Ann Intern Med* 2014; 161 (9): 639-649. <https://doi.org/10.7326/M14-0511>
35. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study [published correction appears in *Pain* 2005; 113 (1-2): 248]. *Pain* 2004; 110 (3): 697-706. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.05.010>
36. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, et al. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60 (8): 1284-1289. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000058749.49264.bd>
37. Razazian N, Baziya M, Moradian N, et al. Evaluation of the efficacy and safety of pregabalin, venlafaxine, and carbamazepine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. A randomized, double-blind trial. *Neurosciences (Riyadh)* 2014; 19 (3): 192-198.
38. Majdinasab N, Kaveyani H, Azizi M. A comparative double-blind randomized study on the effectiveness of Duloxetine and Gabapentin on painful diabetic peripheral polyneuropathy. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 1985-1992. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S185995>
39. Rakusa M, Marolt I, Stevic Z, Rebrina SV, et al. Efficacy of pregabalin and duloxetine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy (PDPN): A multi-centre phase IV clinical trial-BLOSSOM. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023; 16 (7): 1017. <https://doi.org/10.3390/ph16071017>
40. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, et al. Vitamin B12 supplementation in diabetic neuropathy: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients* 2021; 13 (2): 395. <https://doi.org/10.3390/nu13020395>
41. Karaganis S, Song XJ. B vitamins as a treatment for diabetic pain and neuropathy. *J Clin Pharm Ther* 2021; 46 (5): 1199-1212. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13375>
42. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353 (9168): 1959-1964. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01307-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01307-0)
43. Serra JP, Veciana MG, Bordas LB. Therapeutic effects of an association of CMP, UTP, and vitamin B12 in fifty cases of peripheral neuropathies. *N Engl J Med* 1972; VI (64): 1-7.
44. Lauretti GC, Omals M, Pereira AC, et al. Clinical evaluation of the analgesic effect of the cytidine-uridine-hydroxocobalamin complex as a coadjuvant in the treatment of chronic neuropathic low back pain. *Column* 2004; 3 (2): 73-6.
45. National Human Genome Research Institute. *Genome.gov*. <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary>
46. Baer HP, Drummond GI. Physiological and regulatory functions of adenosine and adenine nucleotides. 1979. Raven Press.
47. Corriden R, Insel PA. New insights regarding the regulation of chemotaxis by nucleotides, adenosine, and their receptors. *Purinergic Signal* 2012; 8 (3): 587-598. <https://doi.org/10.1007/s11302-012-9311-x>

48. Fausther M, Sévigny J. Extracellular nucleosides and nucleotides regulate liver functions via a complex system of membrane proteins. *C R Biol* 2011; 334 (2): 100-117. <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2010.12.005>
49. Zimmermann H. Extracellular ATP and other nucleotides-ubiquitous triggers of intercellular messenger release. *Purinergic Signal* 2016; 12 (1): 25-57. <https://doi.org/10.1007/s11302-015-9483-2>
50. Burnstock G. Pathophysiology and therapeutic potential of purinergic signaling. *Pharmacol Rev* 2006; 58 (1): 58-86. <https://doi.org/10.1124/pr.58.1.5>
51. Jacobson KA, Paoletta S, Katritch V, et al. Nucleotides acting at P2Y receptors: Connecting structure and function. *Mol Pharmacol* 2015; 88 (2): 220-230. <https://doi.org/10.1124/mol.114.095711>
52. Burnstock G. Purine and pyrimidine receptors. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64 (12): 1471-1483. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-6497-0>
53. Mamedova LK, Gao ZG, Jacobson KA. Regulation of death and survival in astrocytes by ADP activating P2Y1 and P2Y12 receptors. *Biochem Pharmacol* 2006; 72 (8): 1031-1041. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.07.017>
54. Ulrich H, Abbracchio MP, Burnstock G. Extrinsic purinergic regulation of neural stem/progenitor cells: implications for CNS development and repair. *Stem Cell Rev Rep* 2012; 8 (3): 755-767. <https://doi.org/10.1007/s12015-012-9372-9>
55. Neary JT, Zimmermann H. Trophic functions of nucleotides in the central nervous system. *Trends Neurosci* 2009; 32 (4): 189-198. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.01.002>
56. Zimmermann H, Braun N. Extracellular metabolism of nucleotides in the nervous system. *J Autonomic Pharmacol* 1996; 16 (6): 397-400.
57. Jacobson KA, Boeynaems JM. P2Y nucleotide receptors: promise of therapeutic applications. *Drug Discovery Today* 2010; 15 (13): 570-8.
58. Ipata PL. Origin, utilization, and recycling of nucleosides in the central nervous system. *Adv Physiol Educ* 2011; 35 (4): 342-346. <https://doi.org/10.1152/advan.00068.2011>
59. Inoue K. The function of microglia through purinergic receptors: neuropathic pain and cytokine release. *Pharmacol Ther* 2006; 109 (1-2): 210-226. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.07.001>
60. Kobayashi D, Ohkubo S, Nakahata N. Contribution of extracellular signal-regulated kinase to UTP-induced interleukin-6 biosynthesis in HaCaT keratinocytes. *J Pharmacol Sci* 2006; 102 (4): 368-376. <https://doi.org/10.1254/jphs.fp0060669>
61. Zhang Z, Wang Z, Ren H, et al. P2Y(6) agonist uridine 5'-diphosphate promotes host defense against bacterial infection via monocyte chemoattractant protein-1-mediated monocytes/macrophages recruitment. *J Immunol* 2011; 186 (9): 5376-5387. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002946>
62. Stoll G, Jander S, Myers RR. Degeneration and regeneration of the peripheral nervous system: from Augustus Waller's observations to neuroinflammation. *J Peripher Nerv Syst* 2002; 7 (1): 13-27. <https://doi.org/10.1046/j.1529-8027.2002.02002.x>
63. Boucher I, Kehasse A, Marcincin M, et al. Distinct activation of epidermal growth factor receptor by UTP contributes to epithelial cell wound repair. *Am J Pathol* 2011; 178 (3): 1092-1105. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.11.060>
64. Martiáñez T, Lamarca A, Casals N, Gella A. N-cadherin expression is regulated by UTP in schwannoma cells. *Purinergic Signal* 2013; 9 (2): 259-270. <https://doi.org/10.1007/s11302-012-9348-x>
65. Aslan E, Kocaeli H, Bekar A, et al. CDP-choline and its endogenous metabolites, cytidine and choline, promote the nerve regeneration and improve the functional recovery of injured rat sciatic nerves. *Neurol Res* 2011; 33 (7): 766-773. <https://doi.org/10.1179/1743132811Y.0000000004>
66. Caner B, Kafa MI, Bekar A, et al. Intraperitoneal administration of CDP-choline or a combination of cytidine plus choline improves nerve regeneration and functional recovery in a rat model of sciatic nerve injury. *Neurol Res* 2012; 34 (3): 238-245. <https://doi.org/10.1179/1743132812Y.0000000003>
67. Durany N. Effect of the drug Nucleo CMP Forte in nerve cell regeneration. *Parkins Related Dis* 2005; 11 (2): 214-42.
68. Gallai V, Mazzotta G, Montesi S, et al. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study. *Acta Neurol Scand* 1992; 86 (1): 3-7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1992.tb08045.x>
69. Bouna Seck L, Basse A, Hachim Cissé E, et al. Efficacy and tolerance of combination of Cytidine 5' monophosphate (CMP) and uridine-5' triphosphate trisodium (UTP) in patients with diabetic neuropathy: results of a study conducted in Dakar-Senegal. *Int J Med Med Sci* 2015; 5 (8): 284-287.
70. Covarrubias-Gómez A, Guevara-López UM, Cantú-Brito C, et al. Recomendaciones de práctica clínica para el manejo del dolor neuropático: Grupo de interés en dolor neuropático de la Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor. *Rev Mex Anest* 2015; 38 (4): 264-276.
71. Gella A, Martiáñez T, Lamarca A, et al. Un fármaco basado en nucleótidos protege contra la neurotoxicidad inducida por glutamato y MPP+. *Neurociencia Med* 2011; 2: 154-160. <https://doi.org/10.4236/nm.2011.22022>
72. Hedding-Eckerich M. Treatment of peripheral nerve damage with pyrimidine nucleotides Results of a retrospective analysis of data on more than 2,000 outpatient cases. *Der Allgemeinarzt* 2001.