

11226  
29/ 10



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Postgrado  
Instituto Mexicano del Seguro Social

MANEJO DE LA NEUROPATIA PERIFERICA DIABETICA  
CON ANTIDEPRESORES TRICICLICOS

T E S I S

Para obtener el Diploma en la Especialidad de  
MEDICINA FAMILIAR

Que presenta el

DR. J. ANGEL BARRERA ROMERO

Asesor de Tesis:  
DR. RAFAEL OSEGUERA VALLADARES



IMSS  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Morelia, Mich.

Enero 1987

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

RESUMEN .....	PAG 1
INTRODUCCION .....	3
MATERIAL Y METODOS .....	8
RESULTADOS .....	10
DISCUSION .....	26
BIBLIOGRAFIA .....	29

## R E S U M E N

La neuropatía periférica diabética continua siendo un problema clínico de difícil manejo, debido a ello se han preconizado diferentes métodos para su tratamiento, se han utilizado a últimas fechas los medicamentos del grupo de los antidepresores tricíclicos por varios autores, entre ellos se encuentran Birgit Kvinesdal, Comdr Jonathan, Roger W. Turkington y otros más, todos ellos reportan en sus respectivos estudios resultados sumamente significativos.

Nuestro estudio incluyó 15 pacientes con neuropatía periférica diabética sintomática, con localización predominantemente a miembros inferiores y que no portaban alteraciones secundarias frecuentes de la diabetes de larga evolución (nefropatía, retinopatía etc.), los cuales se trataban de su problema metabólico en forma indistinta con hipoglucemiantes orales o insulina, el grupo incluyó 9 pacientes del sexo femenino y 6 del masculino, cuyas edades fluctuaron entre los 19 y 79 años.

Todos los pacientes fueron estudiados durante un lapso de 4 semanas, tiempo durante el cual se les administro via oral 25 mgs de Imipramina cada 12 hrs, llevandose posteriormente evaluaciones semanal y clínicamente del sintoma dolor, el cual se cuantifico subjetivamente en 4 grados de acuerdo a la severidad -- del mismo: Primer grado: Leve, segundo grado: moderado, tercer

grado: Severo y cuarto grado: Muy Severo.

A la valoración inicial previa al tratamiento los pacientes - se distribuyeron de la siguiente manera: 7 pacientes con sintomatología Muy Severa, 6 con síntomas Severos, 2 con síntomas moderados y en lo que respecta al grado Leve no se encontro ningún paciente.

En la evaluación que se realizó en la segunda semana de tratamiento se encoentraron resultados bastante interesantes y por ello igual de significativos pues para entonces ningún paciente se encontraba ya con sintomatología que se calificara de - Muy severo, en cambio para la tercera semana ya aparecieron - los pacientes con sintomatología que se valoró como Leve, así pues al término del estudio la gran mayoría de nuestros pacientes se encontraban enmarcados dentro del rúbro de sintomatología Moderada (nueve pacientes).

Así mismo durante el lapso de tiempo duración de nuestro estudio no se presentaron efectos colaterales secundarios indeseables.

Así pues nuestra conjetura no es pues una verdad acabada de - nuestra realidad dadas las características del estudio, sin embargo como observación del hecho intentamos describir el fenómeno que de alguna manera será útil en el manejo de nuestros pacientes con dicha problemática.

## I N T R O D U C C I O N

La diabetes mellitus puede considerarse como un síndrome de - evolución crónica, con fuerte predisposición hereditaria, en - la cual existe una falla pancreática con la consiguiente disminución cuantitativa, cualitativa o ambas de la insulina circulante, ocasionando una alteración en el metabolismo intermedio y en diferentes etapas de su evolución, daño micro y macro vasular y trastornos neurológicos. (1)

Aunque la mortalidad y la morbilidad por participación del sisutema nervioso en la diabetes son menores que las dependientes de lesiones renales, retinianas o vasculares, la invalidez por enfermedad del sistema nervioso puede ser grave y en algunos - pacientes dominar el cuadro clínico. (2)

En un estudio reciente de 56 enfermos seleccionados al azar en una clínica para diabéticos, el 71% tenía disminución de la velocidad de conducción en 2 o más grupos de nervios sensitivos y motores estudiados y como se ha sugerido en otros trabajos, al aumentar la duración de la enfermedad, aumenta la frecuenucia y la gravedad del trastorno nervioso.

Así pues la neuropatía periférica es una afectación lentamente progresiva, que origina primariamente daño sensorial bilateural, incluyendo las extremidades inferiores y superiores; aun-

que las primeras suelen estar más afectadas, el grado de participación del nervio suele guardar proporción con la distancia hasta el cuerpo celular, según lo indica la pérdida funcional más grave en los dedos de los pies que en la pierna y la disfunción menor en las porciones proximales de las extremidades; se presentan anestias e hiperestias, así como intenso dolor espontáneo que suele ser nocturno (en "calcetín") en los pies y, menos frecuente en las manos. También se observa participación de funciones motoras, aunque con menor frecuencia. Raramente se produce un verdadero pie caído. (3)

Existen diferentes estudios que sugieren mecanismos interesantes por virtud de los cuales pudiera producirse enfermedad nerviosa en la diabetes, no se ha podido demostrar de manera directa ninguna relación entre ellos y la neuropatía diabética clínica. (4)

De acuerdo a lo anterior el manejo de la neuropatía periférica diabética continua siendo incierto pues se han sugerido y utilizado múltiples medicamentos como por ejemplo: la carbamazepina para pacientes con ataques paroxísticos nocturnos de dolor, los difenilhidantoinatos, vitaminas B1, 6, 12 y otros, diazepam e incluso estimuladores eléctricos externos y los antidepressores tricíclicos los cuales a referencia de varios autores resultan eficaces hasta en un 90% de los casos. (5)

Estos medicamentos son los de elección en el tratamiento de -

Las Depresiones, todos ellos entre si comparten características farmacológicas y estructurales. Se trata de inhibidores potentes de los mecanismos de recaptura de la norepinefrina (NE) y la serotonina (5-HT) en las terminaciones nerviosas presinápticas. En términos generales los antidepresores tricíclicos se absorben bien cuando se administran por vía oral, aunque la velocidad de absorción es muy variable y las concentraciones en plasma máximas después de una dosis única pueden tardar hasta 12 hrs. Todos ellos son extensamente metabolizados en el tubo digestivo y en el hígado, lo cual está sujeto a influencia genética importante, y contribuye parcialmente a las grandes variaciones que se han encontrado en las concentraciones plasmáticas, son altamente liposolubles y su unión a proteínas es mayor de 90% lo cual lo convierte en medicamento de vida media larga. (6)

La mayoría de los efectos colaterales de estos fármacos se deben a su interacción con los receptores histamínicos, colinérgicos y adrenérgicos. Sin embargo, es poco probable que estas interacciones contribuyan a sus efectos terapéuticos.

Los antidepresores tricíclicos cruzan la barrera placentaria, y aunque no hay una evidencia sólida de que tengan efectos teratogénicos es recomendable evitarlos durante el primer trimestre del embarazo. (7)



La imipramina y la amitriptilina han sido utilizados por autores como Birgit Kvinesdal, Comdr Jonathan y otros, para tratar la neuropatía periférica diabética y en todos ellos se reportan resultados alentadores en lapsos cortos de tratamiento.

De acuerdo a lo anterior y al hecho de que la neuropatía periférica diabética sintomática se presenta en el 10 al 15% de los pacientes diabéticos, nos hacemos el siguiente planteamiento del problema: es el antidepresor tricíclico un medicamento de fácil dosificación con efectos observables a corto plazo y con acción sostenida que lo coloquen como una buena opción para el manejo de la neuropatía periférica?

El objetivo del presente estudio fue el valorar el efecto benéfico del antidepresor tricíclico Imipramina, en el tratamiento del dolor secundario a la neuropatía periférica diabética.

Hipótesis General.- El antidepresor tricíclico medicamento de fácil dosificación es una buena elección para el tratamiento de la neuropatía periférica diabética, con efectos observables a corto plazo.

Hipótesis Nula.- Los antidepresores tricíclicos no modifican la sintomatología secundaria a la neuropatía periférica.

Hipótesis Alternativa.- Los antidepresores tricíclicos disminuyen la sintomatología secundaria a neuropatía periférica.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 15 pacientes, 9 mujeres y 6 hombres, con diagnóstico establecido de neuropatía periférica diabética sintomática, con edades que fluctuaron entre los 19 y 79 años, los cuales se controlaban de su problema metabólico de base, indistintamente con hipoglucemiantes orales e insulina intermedia.

No se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que cursaban con neuropatía periférica, pero que presentaban trastornos a nivel de columna lumbo-sacra, con antecedentes de hernia de disco, que hayan sido sometidos a cirugía ortopédica de cadera o de miembros inferiores, así como aquellos que hayan sufrido amputaciones de algún ortójo o miembro, con nefropatía o bien -- otras alteraciones en el área cardiovascular y aquellos que tomaban cualquier analgésico.

En el estudio se utilizó:

El método clínico: que determinó la severidad del dolor el cual se clasifico en cuatro grados:

- 1.- LEVE
- 2.- MODERADO
- 3.- SEVERO
- 4.- MUY SEVERO

Dicha clasificación subjetiva del síntoma "dolor", se tomo del-formato que utiliza la clínica del dolor de esta unidad la cual además le otorga a cada uno de los grados mencionados pareste--sias de acuerdo a la severidad:

LEVE	MODERADO	SEVERO	MUY SEVERO
Calor	"	"	"
Presión	"	"	"
Peso	"	"	"
Adormecimiento	"	"	"
	Pinchazo	"	"
		ardor	"
		Eléctricidad	"
			Desgarramiento

El estudio se realizó en un lapso de cuatro semanas, tiempo du-rante el cual se les manejo con el antidepresor tricíclic IMIPRA MINA (dentro del cuadro básico de medicamentos del instituto)- a dosis de 50 mgs por día, repartidos, 25 mgs. cada 12 Hrs. Vía oral, a todos los pacientes.

Se les practicaron revisiones clínicas semanales y a partir de la 1ra semana de tratamiento, graficándose la evolución de -- acuerdo a los hallazgos clínicos y lo referido por el paciente y se capto la información obtenida en un formato expofeso.

## RESULTADOS

De los quince pacientes estudiados cuyas edades fluctuaron de los 19 a 79 años de edad y, de los cuales nueve correspondieron al sexo femenino y 6 al masculino (cuadro No. 1). Por lo que respecta al tipo de medicamento usado para el control del problema metabólico, 7 de ellos se medicaban a base de hipoglucemiantes orales (tolbutamida, glibenclamida, y otros), 8 recibían insulina de acción intermedia en dosis diferentes de acuerdo a las necesidades particulares, (cuadro No 2).

En relación al grado de dolor los pacientes fueron distribuidos en los grados mencionados, quedando clasificados de la siguiente manera: Con sintomatología LEVE - 0 pacientes, con síntomas MODERADOS- 2 pacientes, SEVERO- 6 pacientes, MUY SEVERO- 7 pacientes, lo que correspondió en porcentajes a 0%, 13%, 40%, y 46%. Respectivamente.(cuadro No. 3).

En cuanto a la localización se maneja el factor espacial que comprendió los siguientes apartados: área de localización que correspondió, el mayor porcentaje de pacientes con alteraciones en miembros inferiores, 14 pacientes, y solamente uno presentaba sintomatología en los cuatro miembros, guardando cierta relación en cuanto al tiempo de evolución de su problema metabólico, pues este paciente era el de mayor duración con dicha alteración. (cuadro No. 4).

El otro rubro dentro del factor espacial que se clasificó, fue el tipo de dolor, y que correspondió a 11 pacientes con localización profunda y 4 con localización superficial (cuadro No. 5). Lo anterior valorado clínicamente y a lo referido por el paciente al interrogatorio.

Se valoró también el factor temporal, distribuyéndose a los pacientes de la siguiente manera: 6 con síntomas continuos, 6 con sintomatología intermitente y 3 con exacerbaciones, (cuadro No. 6).

A todos los pacientes se les valoró previamente para descartar padecimientos que contraindicaran el medicamento motivo del estudio.

Se inició manejo con IMIPRAHINA a dosis de 25 mgs. cada 12 hs. en todos los pacientes, lo anterior durante el lapso de 4 semanas con valoraciones semanales, las cuales se graficaron de acuerdo a los hallazgos clínicos y los síntomas referidos por el paciente. Así observamos que a la valoración en la primera semana de tratamiento y en relación a lo encontrado previo al inicio del manejo, la reducción de los síntomas resulto muy significativa, pues de 7 pacientes que de inicio se encontraron en marcados con síntomas MUY SEVEROS solamente 3 permanecían con dicho grado de dolor, por lo que se refiere a los 12 pacientes restantes, estos se distribuyeron en igual cantidad dentro de los rubros SEVERO y MODERADO.

En la segunda semana los cambios continuaron siendo favorables, pues los pacientes con síntomas MUY SEVEROS desaparecieron, en tanto que la distribución de los 15 pacientes se repartió entre los síntomas, MODERADO y SEVERO, 6 y 9 respectivamente.

En la tercera semana, encontramos ya pacientes con datos clínicos que los enmarcaban dentro del grado LEVE en número de 3, colocando el resto en los rubros SEVERO y MODERADO, 4 y 8 respectivamente.

En la cuarta y última semana la valoración clínica y la sintomatología referida por los pacientes arrojó la siguiente distribución: 2 pacientes con síntomas catalogados como SEVERO, 4 pacientes con LEVE y finalmente el síntoma que predominó, que fue el MODERADO con 9 pacientes. (gráfica No. 7 y 8).

Así mismo se realizó un graficado individual de la evolución de su sintomatología, hecho del cual se concluye que: a mayor severidad de síntomas, mejor efecto del medicamento en cuestión; lo anterior fundamentado en la observación de los pacientes marcados con el No. 3, 4 y 11, en los cuales se aprecia franca disminución de un grado máximo de severidad hasta los grados LEVE y MODERADO.

En cuanto a la evolución del resto en forma individual todos tendieron a la mejoría en algunos en forma significativa y en otros en forma menos importante, pero todos lograron un efecto:

favorable del fármaco en cuestión. (gráficas No. 9 y 10).

Finalmente se gráfico en porcentajes y en forma global los pa--  
cientes, previo al uso del fármaco y posterior a términor el es-  
tudio, encontrando una diferencia significativa entre ambos es-  
tados sintomáticos. (gráfica No. 11).

Cabe hacer notar que, en ninguno de los casos en estudio, se -  
presentaron efectos secundarios indeseables durante el lapso de  
tratamiento.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION REGIONAL EN NICHUACAN  
H. G. R. Z. No. 1 MORELIA

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO

EDAD	MASCULINOS		FEMENINOS	
	No.	%	No.	%
10 - 19	0	0	1	6.66
20 - 29	0	0	1	6.66
30 - 39	1	6.66	1	6.66
40 - 49	1	6.66	1	6.66
50 - 59	2	13.33	1	6.66
60 - 69	0	0	3	20
70 - 79	2	13.33	1	6.66

FUENTE: FORMATO DE CAPTACION  
DE LA INFORMACION

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION REGIONAL EN MICHOACAN  
M.G.R.Z. M.F. No. 1 MORELIA

T R A T A M I E N T O	
T I P O	No. PACIENTES
HIPOGLUCEMIANTES ORALES	7
INSULINA	8
T O T A L	15

FUENTE: FORMATO DE CAPTACION  
DE LA INFORMACION

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
 DELEGACION REGIONAL EN MICHOACAN  
 H.G.R.Z M.F. No.1 MORELIA

CLASIFICACION Y CARACTERISTICAS DEL DOLOR

P A R E S T E S I A S

INTENSIDAD	CALOR	PRESION	PESO	ADORME- CIMIENTO.	PINCHA- ZO	ARDOR	ELECTRI- CIDAD	DESGA- RRAMIENTO.
LEVE								
MODERADA								
SEVERA								
MUY SEVERA								

FUENTE: FORMATO DE CAPTACION  
 DE LA INFORMACION

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
 DELEGACION REGIONAL EN MICHOACAN  
 H. C. A. 2. No. 1 MORELIA

INTENSIDAD DEL DOLOR

INTENSIDAD GRADOS	ANTES DEL TRATAMIENTO		POSTERIOR AL TRATAMIENTO	
	No.	%	No.	%
LEVE ①	0	0	5	33.33
MODERADO ②	2	13.33	5	33.33
SEVERO ③	6	40.00	5	33.33
MUY SEVERO ④	7	46.66	0	0
TOTAL	15	100%	15	100%

FUENTE: FORMATO DE CAPTACION DE LA INFORMACION

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION REGIONAL EN MICHUACAN  
H. O. R. 2. No 1 MORELIA

FACTOR ESPACIAL

LOCALIZACION	No.	%
MIEMBROS INFERIORES	14	93.33
MIEMBROS INF. Y SUPERIORES	1	6.66
TOTAL	15	100 %

FUENTE : FORMATO DE CAPTACION DE LA INFORMACION

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION REGIONAL EN MICHOACAN  
H.O.R.Z. No 1 MORELIA

FACTOR ESPACIAL

( 4 )

LOCALIZACION	No.	%
SUPERFICIAL	4	26.66
PROFUNDO	11	73.33
TOTAL	15	100 %

FUENTE: FORMATO DE CAPTACION DE LA INFORMACION

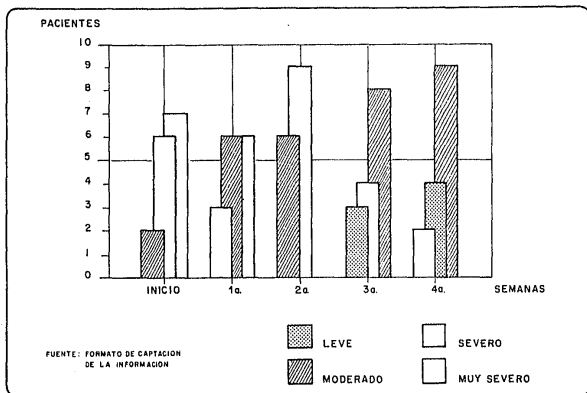
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION REGIONAL EN MICHOACAN  
H.G.R.Z. No 1 MORELIA

FACTOR TEMPORAL

TIPOS	No.	%
CONTINUO	6	40
INTERMITENTE	6	40
CON EXACERBACIONES	3	20
TOTAL	15	100

FUENTE: FORMATO DE CAPTACION DE LA INFORMACION

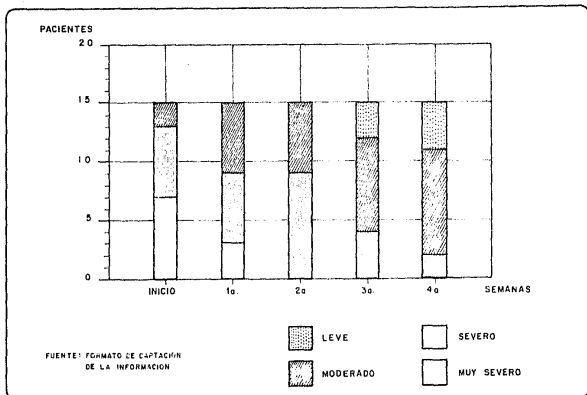
EVOLUCION POR SEMANAS





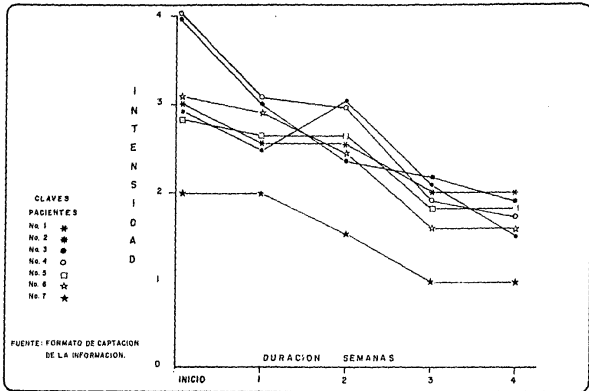
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION REGIONAL EN MICHOACAN  
H.G. R. Z. No. 1 MORELIA

EVOLUCION POR SEMANAS



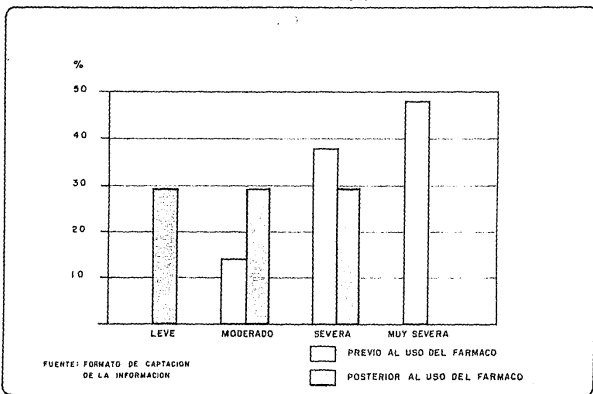
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION REGIONAL EN MICHOACAN  
H. O. R. Z. No 1 MORELIA

EVOLUCION INDIVIDUAL





INTENSIDAD DEL DOLOR



## DISCUSION

El presente estudio, ilustra uno de los problemas clínicos más-comunes que es el dolor y el efecto analgésico de una droga, el objetivo fue la medición subjetiva clínica del dolor, relatado-en diferentes síntomas los cuales se mencionaron y analizaron - anteriormente.

En relación a estudios previos, también utilizamos Imipramina,- medicamento este del grupo de los antidepresores tricíclicos, a dosis de 50 mgs en 24 Hrs. repartidos en dos tomas y durante un lapso de 4 semanas, a diferencia del estudio que realizó Birgit Kvinesdal, el cual manejo la Imipramina a dosis de hasta 100 mgs al día y durante un lapso de 5 semanas, otros autores como Comdr Jonathan, también utilizaron un antidepresor tricíclico pero en relación a otro tipo de medicamento: ejemplo: Amitriptilina y - Fluphenazina, y en ambos casos se reportan efectos benéficos -- hasta en un 90% de los casos.

Ahora bien en nuestro estudio la evaluación del dolor se realizó básicamente apoyados en la clínica y lo que el paciente en - turno nos refería al interrogatorio en relación a las variables apreciadas del dolor semana a semana.

Es preciso hacer notar que los niveles de glucemia en los pa- cientes estudiados no fue tomada en cuenta como objetivo de es tudio, no obstante es de intereses señalar el hecho de que la-

gran mayoría de los pacientes cursaban con cifras por arriba de los límites aceptados como normales, lo anterior es una de las diferencias para con otros que manejaron la variable mencionada y en todos ellos no se relaciona la hiperglucemia con la severidad del cuadro de neuropatía periférica.

Acerca de la evaluación semanal realizada, resultó que los efectos benéficos se obtenían en el mismo lapso de tiempo al referido por otros autores y específicamente en los estudios realizados por Birgit Kvinesdal, quien los refiere a partir de la 2da. y 3ra. semana de tratamiento y esto se explica en cierta manera por la farmacocinética del fármaco en cuestión y a diferencia de otros estudios, en nuestro pacientes no se presentó ningún caso de efectos colaterales indeseables, lo que se explicaría tal vez por la diferencia de dosificación utilizada y al tiempo de duración del tratamiento, lo que en nuestro estudio fue en menor en ambos casos.

La conclusión a que se llegó posterior al término de nuestro estudio es que: aún sin tener fundamentos concretos acerca de la fisiopatología de la neuropatía periférica diabética y que el efecto farmacológico del antidepresor tricíclico es incierto, fue significativo el efecto benéfico obtenido por nuestros pacientes, lo anterior se evidenció en forma más importante en los pacientes que se agruparon al inicio dentro del rubro de -- sintomatología muy severa y que comprendió el mayor núcleo con 7 pacientes de los 15 estudiados, el anterior grupo para la -

2da, semana de tratamiento paso a formar parte de los de menor-severidad.

Así mismo cabe hacer mención que para la tercera semana de tratamiento ya se encontraron 3 pacientes con sintomatología leve, característica que al inicio de estudio no cubría ninguno de los pacientes.

Lo anteriormente relatado se encuentra en relación a lo observado por Birgit Kvinesdal y Comdr Jonathan, quienes también real<sup>l</sup> tal efectos benéficos durante la 2da semana de tratamiento aunque con mayor disminución de la sintomatología, tomando en cuenta que la evaluación es de difícil cuantificación dado la subjetividad del síntoma.

Así pues podemos decir que nuestros resultados son significativos y que en cierta forma corroboraron los previamente realizados y en específico los publicados por Brigit Kvinesdal, Comdr Jonathan y Roger Turkington y colaboradores.

Podemos concluir haciendo notar que nuestra conjetura no es una verdad acabada. sin embargo como observación del hecho, intentamos describir el fenómeno, que de alguna manera sera útil como una posición más para el manejo de nuestros pacientes diabéticos-portadores de neuropatía periférica.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- Fanganel Salomón G, Sánchez de Fanganel L:  
"Diabetes Mellitus". Rev. de la Facultad de  
Medicina. U.N.A.M. Vol. XXVI; 6:259-279, 1983.
- 2.- Norton Spritz M: "Transtornos nerviosos en la  
diabetes mellitus". Clínicas Médicas de Norteamérica.  
809-817, 1980.
- 3.- Birgit Kvinestål, MD; Jranne Molin, MD; Anders Frolan.  
"Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy".  
JAMA. 1977; 251: 1727-1730.
- 4.- Lt Cond'r Jonathan L. Davis. Mc. USNR. Periphereal  
diabetic neuropaty treated with amitriptyline and  
fluphenazine. JAM. 1977; 238; 2291-2292.
- 5.- De la Fuente R. "psicofarmacos en medicina interna,  
antidepresores tricíclicos". Rev. Invest. Clin. (Méx.)  
1983; 247-252.
- 6.- J.W. Campebell, M. Frisse.  
"Antidepresores tricíclicos"  
Manual de terapeutica médica. 5ta. Edición  
Editoria. Salvat. 1985.



- 7.- D.J. Hosking, MD, MR. CP. T. Bennet.  
"diabêtic autonomic neuropathy"  
DIABETES. 1978; 27; 10; 1043-1051.
  
- 8.- Roger W. Turkington, MD. "Dpresión maquerading as  
diabêtic neuropathy". JAMA. 1980; 243. 11, 1147-1150.
  
- 9.- Frank M. Logerord, MD. Jay D. Coffman. "Vascular  
and microvascular disease of the foot diabetes".  
The New England Journal of Medicine. 1984; 31;  
1615-1618.