

29  
20je.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA**

**OPTIMIZACION DE ESQUEMAS TERAPEUTICOS EN  
EL PACIENTE CON NEUROPATIA DIABETICA**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A  
LUIA HERNANDEZ RAMIREZ

**U N A M  
ZARAGOZA**



LE DIGNAN  
EN  
DE NUESTRA REFLEXION

ASESOR: M. EN C. BEATRIZ ESPINOSA FRANCO

MEXICO, D. F.

1994

**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.

## PROLOGO

El presente trabajo se realizó en el Hospital General Regional No. 25 "General Ignacio Zaragoza" del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en el Servicio de Medicina Interna y Nefrología donde se llevó a cabo la selección de los pacientes requeridos para este estudio, dentro del proyecto de investigación CIRAM (Centro de Información de Reacciones Adversas de los Medicamentos ).

También se contó con la colaboración del Director General del Hospital Dr. Humberto Badillo Gómez, del Jefe de enseñanza Dr. José Alfredo Jiménez Méndez, de la QFB. Juana Leticia Rodríguez Betancourt, de la Lic. Lourdes Martínez Ortega, de la Psicóloga Norma Yolanda Guzmán Méndez y doctores del Servicio de Medicina Interna y Nefrología.

Por el apoyo brindado a las personas antes mencionadas, y en especial a la M. en C. Beatriz Espinosa Franco, a todos los colaboradores del CIRAM y amigos, les doy mi más sincero agradecimiento.

México D.F., 1994

**L U I S A**

**DEDICO ESTA TESIS ESPECIALMENTE A:**

**Mis padres:**

Sr. Margarito Hernández López  
Sra. Josefina Ramírez de Hernández

Por el apoyo, confianza y cariño brindado por que con esto, he logrado alcanzar una de las metas más anheladas, lo cual constituye la herencia más valiosa que pudieron darme.

**Mis Hermanos**

Sabino  
Armando  
Arturo  
Angel

con cariño

**A mi sobrina Nancy Margarita**

Por que su llegada, significa alegría

**A Juan Carlos Herrera Calderón**

Por que en todo momento me ha brindado apoyo, confianza y amor.

**GRACIAS**

**LUISA**

**CON CARÍÑO A:**

**MIS TIOS**

Silvano  
Josefina  
Leoncio  
Concepción

**MIS PRIMOS**

Sergio, Maribel, Silvia, Daniel, Servando, Maricruz, Cesar,  
Edgar, Silvano

**MIS AMIGOS**

Ana L., Martha A., Martha E. Maricela, Marco Antonio, Beatriz E. Luciano y a todas las personas que estuvieron involucrados de principio a fin y que de alguna manera mi brindaron su apoyo para realizar esta tesis.

**L U I S A**

# INDICE

<b>INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>I. GENERALIDADES</b>	<b>3</b>
<b>A. Diabetes Mellitus</b>	<b>3</b>
<b>B. Neuropatía Diabética Periférica</b>	<b>9</b>
<b>II. TERAPIA</b>	<b>13</b>
<b>A. Terapia No Farmacológica</b>	<b>13</b>
<b>B. Terapia Farmacológica</b>	<b>13</b>
<b>III. FARMACIA DE HOSPITAL</b>	<b>29</b>
<b>A. Farmacia de Hospital</b>	<b>29</b>
<b>B. Farmacéutico de Hospital</b>	<b>31</b>
<b>IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>34</b>
<b>V. OBJETIVOS</b>	<b>35</b>
<b>HIPOTESIS</b>	<b>36</b>
<b>VI. METODOLOGIA</b>	<b>37</b>
<b>VII. RESULTADOS</b>	<b>39</b>
<b>ANALISIS DE RESULTADOS</b>	<b>55</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>60</b>
<b>PROPUESTAS</b>	<b>62</b>
<b>ANEXOS</b>	
<b>GLOSARIO</b>	
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	

## INTRODUCCION

La neuropatía diabética periférica es una complicación de la diabetes mellitus, que rara vez es causa directa de mortalidad, pero constituye una causa importante de morbilidad. El tipo más frecuente de neuropatía diabética es la polineuropatía, se caracteriza por parestesias y en ocasiones puede sobrevenir dolor profundo en las extremidades inferiores, llegando a impedir la deambulacion, influyendo en los estados de ánimo del paciente. Estos pacientes presentan padecimientos concurrentes lo que los lleva a ingerir diferentes medicamentos en un mismo período de tiempo convirtiéndose en un problema de polifarmacia.

Por lo anterior, se realizó un estudio de investigación con 90 pacientes con polineuropatía diabética en un hospital de segundo nivel, con el fin de optimizar el esquema terapéutico.

Se obtuvo que el 64% eran mujeres y el 36% hombres, el mayor porcentaje de los pacientes estuvo comprendido entre los 51 y 70 años de edad. Las principales causas por las que el paciente no sigue el tratamiento son el olvido y molestias causadas por los medicamentos, estos pacientes ingieren por lo menos 2 medicamentos en un mismo período de tiempo.

Los medicamentos de mayor uso, considerando que estos varían dependiendo del paciente y enfocandolos al tratamiento de polineuropatía diabética son el uso de medicamentos con efecto hipoglucemiante, carbamazepina, complejo B y analgésicos.

Se encontraron 88 interacciones, de las cuales 25 requerían ser monitoreadas, de estas se encontraron 8 interacciones con significancia clínica para hipoglucemiantes, 3 para insulina, 3 en el caso de carbamazepina y 6 en el caso de analgésicos, las restantes se obtuvieron de los medicamentos empleados en el tratamiento de los padecimientos concurrentes.

Si bien en México no se ha incorporado al farmacéutico en el equipo de salud por múltiples razones, éste trabajo muestra que es ya una necesidad en beneficio del paciente, la institución hospitalaria y la sociedad.



## I. GENERALIDADES

### A. Diabetes Mellitus

#### 1. DEFINICION

Aunque todavía no han sido aclarados todos los aspectos de la diabetes mellitus, se admite que es una enfermedad que se caracteriza por anomalías metabólicas y complicaciones a largo plazo que afectan a los ojos, riñones, sistema nervioso y vasos sanguíneos (1).

En general, la diabetes mellitus consiste de una deficiencia absoluta o relativa de insulina, resistencia a la insulina o ambas cosas, ya que a la postre cualquiera de estas causas conducen a hiperglucemia, que es el síntoma característico de éste síndrome patológico. Los pacientes con diabetes mellitus no forman un grupo homogéneo, sino que existen diferentes síndromes diabéticos (2).

#### 2. CLASIFICACION

A continuación se presenta una clasificación que pretende abarcar la gran mayoría de los síndromes diabéticos, ésta se divide en dos grupos.

##### a. Grupo Primario

- 1) Diabetes mellitus insulino dependiente (DID, de iniciación juvenil o de tipo I)
- 2) Diabetes mellitus no insulino dependiente (DNID, de iniciación adulta o de tipo II)

- DNID no obesa.
- DNID con obesidad.
- Diabetes de tipo II de comienzo en la juventud.

b. Grupo Secundario, se refiere a causas identificables que facilitan la aparición del síndrome diabético.

- 1) Enfermedades pancreáticas.
- 2) Alteraciones hormonales.
- 3) Inducida por fármacos y sustancias químicas.
- 4) Anomalías de los receptores de insulina.
- 5) Síndromes genéticos.
- 6) Otros.

Los tipos de diabetes insulino dependiente y diabetes insulino independiente son los que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes diabéticos. Debe considerarse que éstas pueden presentarse en el paciente como una combinación.

La diabetes insulino dependiente se desarrolla durante la infancia, muchas veces alrededor de la pubertad, o antes de los 20 años. Se caracteriza por un rápido desarrollo de un síndrome grave con tendencia a la cetoacidosis. La carga de glucosa origina un aumento prolongado de la glucemia, con poco o ningún cambio en la secreción de insulina.

La diabetes insulino independiente se inicia en la etapa adulta o madura del paciente y se caracteriza por una disminución de la secreción de insulina, presentandose hiperglucemia y glucosuria. (3)

### 3. FACTORES QUE PREDISPONEN A LA DIABETES

En la diabetes mellitus no se han podido uniformizar los métodos de detección y criterios de diagnóstico, sin embargo es de gran importancia detectar a los pacientes diabéticos, por lo que es aconsejable concentrar los esfuerzos en aquellas personas que presentan predisposición a la enfermedad como son :

a. Los parientes de diabéticos conocidos, entre los cuales la diabetes es dos veces y media más frecuente que entre la población en general, la herencia en la diabetes no se ha podido comprobar debido a que no se ha encontrado un marcador bioquímico o morfológico específico del gen o genes diabéticos.

b. Las personas obesas, puesto que el 85 por ciento de los diabéticos son, o fueron en algún tiempo individuos con exceso de peso.

c. Las personas de edad avanzada, ya que en general 4 de cada 5 diabéticos tienen mas de 45 años de edad.

d. Mujeres que dan a luz a niños de gran peso, debido a que la macrosomía neonatal sugiere diabetes materna potencial.(4)

### 4. INSULINA

La insulina es una hormona involucrada en la regulación de la concentración de glucosa sanguínea y juega un rol importante en el metabolismo de lípidos y proteínas. Es producida por las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans del páncreas y consiste de dos cadenas de aminoácidos unidas por puentes de disulfuro, la cadena A con 21 aminoácidos y la cadena B con 30 aminoácidos. Las secuencias de

aminoácidos difieren según las especies, sin embargo las insulinas obtenidas del ganado y de los cerdos difieren muy poco de la insulina humana; en consecuencia, estas insulinas tienen poder antigénico relativamente bajo cuando se administran al hombre. La insulina interactúa con diferentes hormonas promoviendo procesos sintéticos y de almacenamiento de nutrientes así como regulando el aporte de energía para los tejidos. El efecto global de la insulina estriba en promover un estado anabólico en el cual hay una síntesis de carbohidratos, proteínas y grasas.

#### Mecanismo.

El estímulo específico para secreción de insulina incluye aumentos de glucemia, y en grado mucho menor aumentos de otros sustratos. Se ha supuesto que la membrana de la célula beta contiene gluco-receptores específicos que reconocen la D-glucosa. La estimulación de tales receptores activa un sistema de adenilciclase y provoca el ingreso de iones calcio. El balance iónico alterado dentro de las células beta facilita la contracción del sistema subcelular de microfilamentos y microtubos, desplazando los gránulos secretorios que contienen insulina y poniéndolos en contacto con la membrana celular. La fusión de las membranas del gránulo y de la célula permite la liberación del contenido granuloso (exocitosis).

La insulina es secretada constantemente a la sangre, sus efectos están mediados por su interacción con receptores específicos de gran afinidad. Estos receptores están localizados en la superficie externa de las membranas plásmáticas celulares. Una vez formado el complejo insulina-receptor, la hormona puede iniciar gran número de acciones bioquímicas. Es posible que un acontecimiento inicial incluya el desencadenamiento de la oxidación de grupos sulfhidrilo específicos localizados en la membrana plasmática, que puedan intervenir en el transporte de la glucosa y de aminoácidos.

## 5. COMPLICACIONES TARDIAS DE LA DIABETES

El paciente diabético puede padecer diversas complicaciones que se asocian a morbilidad y mortalidad prematura; algunos de estos enfermos nunca desarrollan estos problemas y otros muestran un comienzo precoz de los síntomas. Cabe señalar también que el paciente diabético puede sufrir complicaciones simultáneas y en otros casos solo predomina una de ellas.

Las complicaciones tardías de la diabetes que se pueden presentar son:

Retinopatía diabética, es una causa fundamental de ceguera, aunque la mayoría de los diabéticos no se quedan ciegos. Algunas de las alteraciones que se presentan son; dilatación y tortuosidad capilar, microaneurismas, micro y macrohemorragias, retinosis proliferativa hasta llegar al desprendimiento de la retina. El tratamiento consiste en la fotocoagulación

Nefropatía diabética, es una causa fundamental de muerte e incapacidad en la diabetes. Se manifiesta por dos patrones patológicos que pueden o no coexistir: difusa y nodular. La primera es la más frecuente, se caracteriza por un ensanchamiento de la membrana basal glomerular. En la forma nodular se observa una hialinización de las arteriolas aferentes y eferentes en la cápsula de Bowman, capuchones de fibrina y oclusión de los glomérulos. No se ha encontrado un tratamiento específico de la nefropatía diabética, aunque el control estricto de la diabetes permite corregir la microalbuminuria.

Infecciones de piel, vagina y vías urinarias son frecuentes en diabéticos, las infecciones de vagina y vías urinarias guardan una relación directa con la cantidad de glucosa en orina, se ha

observado que el control de la glucemia disminuye la frecuencia de tales infecciones.

Alteraciones circulatorias, la lesión que se presenta en forma más extensa es la aterosclerosis que condiciona diversas manifestaciones clínicas entre las que sobresalen por su frecuencia hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, accidentes cerebrovasculares y fenómenos isquémicos distales, especialmente de los miembros inferiores.

Neuropatía diabética, ésta puede afectar a cualquier parte del sistema nervioso central, con excepción posiblemente del encéfalo. En la diabetes es frecuente la lesión nerviosa, consistente en desmielinización segmentaria, especialmente de nervios sensitivos.

(1) (5)

## B. Neuropatía Diabética Periférica

Neuropatía periférica es un término general que indica un trastorno de los nervios periféricos. Los nervios periféricos constituyen el sistema nervioso periférico (SNP) es decir, la interfase entre el sistema nervioso central (SNC) y el ambiente.

En la diabetes mellitus de larga duración pueden lesionarse el cerebro, la médula y los nervios periféricos. El cambio más frecuentemente observado es una neuropatía periférica que afecta nervios, tanto sensitivos como motores de las extremidades inferiores. Se caracteriza por una degeneración de la mielina, que con el tiempo puede lesionar también las prolongaciones axónicas. La neuropatía periférica en algunas ocasiones se acompaña de trastornos de la inervación de los órganos pelvianos, originando impotencia y disfunción vesical e intestinal. (6,7)

La neuropatía diabética periférica es una complicación de la diabetes mellitus, que rara vez es causa directa de mortalidad, pero constituye una causa importante de morbilidad e incapacidad.

No se cuenta con información precisa que analice la incidencia, y evolución, sin embargo se considera que la frecuencia de neuropatía en pacientes diabéticos es alta, llegando al 62% cuando es definida, basándose en quejas subjetivas, a un 55% en signos y a un 100% cuando se realizan estudios de la conducción motora. (8)

### 1. CLASIFICACION DE LA NEUROPATIA DIABETICA

Las neuropatías diabéticas se clasifican en :

a). Simétricas

- 1). Polineuropatía distal sensitiva
  - Con afectación predominante de fibras grandes
  - Mixta \*
- 2). Neuropatía autónoma
- 3). Neuropatía motora proximal de evolución crónica\*\*

b). Asimétricas

- 1). Neuropatía motora proximal aguda o subaguda \*\*
- 2). Mononeuropatía craneal ^
- 3). Neuropatía troncal \* ^
- 4). Neuropatía por atrapamiento de las extremidades

\* Con frecuencia dolorosa

^ Es probable la recuperación parcial o completa.

Esta clasificación tiene el objetivo de identificar las aparentes localizaciones anatómicas del trastorno así como las manifestaciones clínicas más esenciales, pero es limitada debido a que un paciente diabético no puede ser claramente incluido en una categoría ya que presenta una superposición de las manifestaciones clínicas de las diferentes categorías. (1)

## 2. POLINEUROPATÍA

En el paciente diabético el tipo más frecuente de neuropatía diabética es la *polineuropatía simétrica distal*, el síntoma más temprano es la pérdida de sensación distal ante la vibración, seguida por disminución del reflejo del tendón de Aquiles y pérdida de la sensación ante pinchaduras con alfiler en una zona en forma de calcetín.



Los pacientes por lo general informan que padecen entumecimiento, ardor, hormigueo y escozor. Puede sobrevenir dolor profundo y de gran intensidad que podría describirse como dolor de muelas en las piernas. Con cierta frecuencia se observa hiperestesia cutánea, cuya intensidad basta para que sea insoportable el contacto con la ropa de cama.

Los síntomas empeoran en reposo, mejoran al levantarse y al caminar y reaparecen al acostarse de nuevo a menudo acompañados de calambres en las pantorrillas. En consecuencia suele haber insomnio y la depresión se convierte con rapidez en un problema grave. Durante etapas más tardías de la enfermedad, un individuo puede padecer dolor punzante en la parte baja de la pierna, este dolor puede exacerbar el insomnio y la depresión.

La causa o causas que originan la neuropatía diabética no han sido definidas, se han propuesto diferentes teorías, pero en la actualidad son dos las que prevalecen, la teoría vascular y la teoría metabólica:

La teoría vascular supone que la existencia de microangiopatía a nivel de los vasos provoca isquemia (detención de la circulación arterial en una parte), lo que desencadena desmielinización de las fibras nerviosas; esta teoría se apoya en el hecho de que en algunos casos de mononeuropatía, las lesiones de raíces nerviosas mejoran al producirse un mejor flujo sanguíneo, además existen estudios en animales que señalan que al proporcionar oxígeno suplementario era posible prevenir algunos cambios mayores en la neuropatía experimental en ratas. (9)

En la teoría metabólica se sugiere que en presencia de hiperglucemia, hay un aumento de la vía del poliol, en esta vía la glucosa es reducida a sorbitol a través de la enzima aldosa -

reductasa, este mecanismo se conoce, sobre todo en la neuropatía diabética experimental, en la que la acumulación de sorbitol se asocia a una disminución del contenido de mio-inositol, anomalías del metabolismo de fosfatidil - inositol y reducción de la actividad de la enzima K/Na ATPasa, lo que se traduce en una alteración de las propiedades de conducción del nervio. Se ha comprobado experimentalmente que la inhibición de la aldosa reductasa, impide el descenso del contenido tisular de mio-inositol y la disminución de la actividad de la ATPasa. Así pues, es probable que la neuropatía diabética se origine por una alteración en la vía del poliol, sin embargo no se ha establecido una participación definitiva en seres humanos. Tomando en cuenta lo anterior se sugiere que el control de la hiperglucemia es un factor importante en el posible tratamiento de la neuropatía diabética. (8,1)

## II. TERAPIA

### A. Terapia no farmacológica

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que afecta actitudes y conducta, cuando se complica con una neuropatía periférica dolorosa, se convierte en un problema clínico difícil que no ha sido resuelto satisfactoriamente. Las medidas no farmacológicas ofrecen un tratamiento coadyuvante de la terapia farmacológica, como son:

Reestablecimiento de la confianza. Debe proporcionarse confianza al paciente, haciéndole hincapié en que el dolor es temporal.

Relajación. El paciente debe ser instruido con técnicas como pueden ser de imaginación, hipnosis y meditación, las cuales deben de practicarse en tanto sean benéficas.

Medidas físicas. Debido a que el paciente con polineuropatía llega a tener pérdida de la sensación, aunado esto a problemas de infección y vasculopatía periférica, debe educarse al paciente con medidas de higiene y cuidado de los pies.

Control de la dieta en el paciente diabético. En todo paciente diabético se tiene como objetivo conservar un peso corporal ideal y evitar grandes variaciones de glucemia. Sin embargo la dieta debe ajustarse dependiendo si el paciente es insulino dependiente o insulino independiente.

### B. Terapia farmacológica

Para el tratamiento de la neuropatía diabética o como coadyuvante se ha propuesto el uso de:

El control de glucemia

Vitaminas del complejo "B"

Fármacos con efecto  
analgésico:

ácido acetilsalicílico  
(aspirina), paracetamol,  
naproxén, piroxicam,  
diclofenac

Antidepresivos tricíclicos:

amitriptilina, imipramina

Anticonvulsivos:

carbamazepina

Analgésicos opioides:

codeína, morfina  
de acción prolongada

Anestésicos locales:

clorhidrato de lidocaina.

Estos tratamientos se pueden utilizar individualmente o en combinación dependiendo del paciente y síntomas que presente.

Se ha observado que cuando se llegan a niveles normales de glucemia las molestias por polineuropatía disminuyen, por lo que es importante insistir en el paciente que siga su dieta y las indicaciones para el uso de hipoglucemiantes o insulina (terapéutica insulínica).

El uso de Vitaminas del complejo B, se ha recomendado observándose en algunos pacientes buenos resultados, aunque algunos autores refieren un efecto placebo.

Los analgésicos no narcóticos, están indicados en pacientes que refieren dolores leves.

Si el dolor es moderado o de gran intensidad con depresión del estado de ánimo, se recomienda el uso de antidepresivos tricíclicos. También se recomienda el uso de anticonvulsivos como la carbamazepina, la que es indicada principalmente en el tratamiento de la neuralgia del trigémino; sin embargo en la neuropatía diabética se dice que mejoran los efectos dolorosos en forma rápida aunque tiene menos efectos sobre las parestesias que duran más tiempo.

En casos en los que el tratamiento para disminuir las molestias con analgésicos no narcóticos, antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivos fracasa, puede considerarse la dosificación de analgésicos opioides siempre y cuando se tome en cuenta sus efectos colaterales y el riesgo potencial de abuso. (10)

A últimas fechas se han realizado estudios con el uso de inhibidores de la aldosa reductasa como son alrestatin, quercetrin, sorbinil y tolrestat, con el objetivo de corregir alteraciones en tejidos neurales y la conducción nerviosa. (11,12,13) Existen trabajos experimentales en animales que muestran buenos resultados. Actualmente se comercializa en México el producto tolrestat como auxiliar en el tratamiento de la neuropatía periférica. Un estudio clínico realizado con tolrestat reportó una leve mejoría de los síntomas, aunque esto no es alentador, no debe descartarse la posibilidad de una nueva esperanza para el tratamiento de la neuropatía periférica. (14,15)

## 1. TERAPÉUTICA INSULINICA

La insulina es utilizada como reemplazo de la producción fisiológica endógena de insulina en pacientes

insulinoindependientes. También es usada en algunos pacientes insulino dependientes que no responden a la dieta o a los hipoglucemiantes orales, en casos de cetoacidosis ó en momentos de grave tensión física o emocional.

Actualmente se comercializan insulinas de diferentes especies, la insulina porcina, insulina bovina e insulina humana, con diferentes concentraciones: 40 U, 80 U y 100 U.

Los preparados de insulina se dividen según su rapidez, duración e inestabilidad de su acción después de su administración subcutánea en: Insulina de acción rápida, intermedia y prolongada.

Con el fin de mantener niveles de glucosa normales o casi normales en el plasma, se han propuesto tres tipos de modalidades terapéuticas para la aplicación de insulina:

- Tratamiento insulínico convencional, que consiste en la administración de una o dos inyecciones al día de insulina de efecto intermedio, con o sin la adición de pequeñas cantidades de insulina regular. Con este método resulta difícil mantener los niveles normales de glucosa en plasma.

- Tratamiento con la técnica de inyecciones subcutáneas múltiples (ISM) de insulina, que consiste en la administración de insulina de efecto intermedio o prolongado por la noche en dosis únicas, junto con insulina regular antes de cada comida.

- Tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI), consiste en la administración de insulina por vía subcutánea en la pared abdominal, este sistema permite liberar la insulina con un ritmo basal continuo a lo largo del día y aumentar la infusión en forma programada antes de cada comida. Muchos pacientes han experimentado una sensación de bienestar a medida que mejora el

control, no obstante, las bombas de infusión de insulina deben emplearse con cuidado y reserva ya que existe el peligro de hipoglucemia, reacciones locales a la insulina y abscesos. (16)

La reacción adversa más común de la insulina es la hipoglucemia, probablemente debido a una inadecuada dosis, del tiempo que transcurre entre la entrada de alimento al organismo y la administración de insulina, o de la superposición de factores adicionales que incrementen la actividad de la insulina. Los síntomas más frecuentes de hipoglucemia incluyen: sudor, temblores, visión borrosa, debilidad, hambre, alucinaciones, alteraciones de la conducta y pérdida del conocimiento. Puede presentarse también una reducción local de la grasa subcutánea de las regiones inyectadas repetidamente con insulina (lipoartrofia) que es probablemente una respuesta inmune a la insulina, cuando esto ocurre se presentan irregularidades en la absorción de insulina además de ser un problema estético, en estos casos se recomienda usar otros sitios de inyección. (Esquema 1).

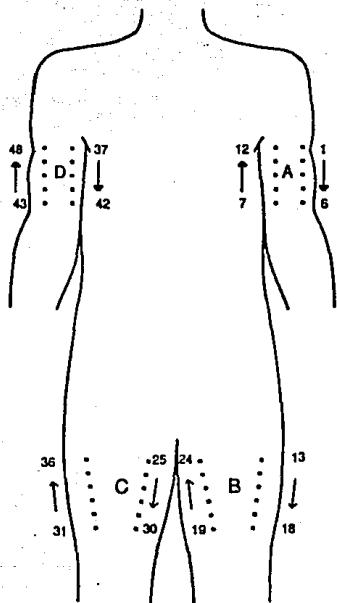
Además de la insulina y los hipoglucemiantes orales, existen sustancias que pueden inducir hipoglucemia al ser administrados concomitantemente como son: etanol, bloqueadores beta adrenérgicos, salicilatos y algunos analgésicos narcóticos no esteroideos.

## 2. HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Las sulfonilureas son tradicionalmente divididas en dos grupos de generaciones: el primer grupo incluye tolbutamida, acetohexamida, tolazamida y clorpropanamida; la segunda generación incluye glibenclamida, glipizida y gliclazida, estas sustancias son consideradas más potentes que las de primera generación.

Esquema 1

Esquema que muestra una posible rotación de sitios donde inyectar insulina, esto permitirá más de seis semanas para retornar al punto de partida.





### Mecanismo de acción

Se han propuesto por lo menos tres mecanismos de acción de las sulfonilureas:

-Estimulación de la liberación de insulina de la células  $\beta$  del páncreas; las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina por un mecanismo desconocido.

-Reducción de las concentraciones séricas de glucagón. Al parecer la administración crónica de sulfonilureas a pacientes insulinoindependientes reduce la concentración de glucagón, aún no se ha esclarecido el mecanismo, pero puede comprender una acción directa sobre la secreción de la célula A pancreática o una inhibición directa por aumento en la liberación de insulina y somatostatina las cuales inhiben la secreción de células A.

-Aumento en el número de receptores para insulina.

Duración de la acción, destino y excreción.

Las sulfonilureas se absorben fácilmente del tracto gastrointestinal, la diferencia más importante entre ellas es la duración de su acción; en orden creciente son tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, igual a glipzida, glibenclamida, y clorpropamida.

La tolbutamida puede detectarse en sangre a los 30 minutos de su administración oral; las concentraciones máximas se alcanzan en 3 a 5 horas. La vida media de tolbutamida es de 6 horas, necesitándose administrar dos y hasta tres veces al día.

La glibenclamida se absorbe relativamente rápido y las concentraciones plasmáticas máximas se detectan a las 4 horas, se

encuentra unida a las proteínas plasmáticas. Es excretada como metabolito en iguales cantidades en la bilis y en orina. Tiene una vida media de 10 horas y los efectos hipoglucémicos persisten durante 24 horas, por lo que puede administrarse una dosis al día. Es 200 veces más potente que la tolbutamida.

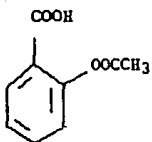
Los efectos adversos de las sulfonilureas son poco frecuentes, sin embargo pueden causar hipoglucemia e incluso el coma hipoglucémico. Este es un problema que se presenta en pacientes mayores de 50 años, y es más probable en pacientes con deterioro de la función hepática o renal. El riesgo de hipoglucemia se presenta en mayor grado para glibenclamida que para tolbutamida. Existen sustancias que pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia por sulfonilureas, como son otros agentes hipoglucemiantes, sulfonamidas, propranolol, salicilatos, clofibrato, fenilbutazona, dicumarol, cloramfenicol y alcohol.

Otros efectos adversos incluyen náusea, vómito, agranulocitosis, anemia hemolítica y aplásica, reacciones de hipersensibilidad generalizada y dermatológicas. (17)

### 3. ANALGÉSICOS

Los fármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, son un grupo heterogéneo de compuestos, a menudo sin relación química, pero comparten algunas acciones terapéuticas y efectos secundarios. Su actividad terapéutica parece depender en gran medida de la inhibición de una vía bioquímica responsable de la biosíntesis de las prostaglandinas. (Esquema 2)

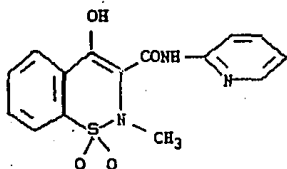
ANALGESICOS



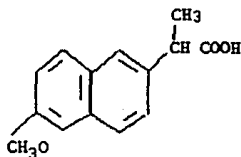
ACIDO ACETISALICILICO  
(aspirina)



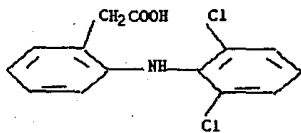
ACETAMINOFEN



PIROXICAM



NAPROXEN



DICLOFENAC

## Acido acetilsalicílico (aspirina).

A pesar de la introducción de nuevos fármacos, la aspirina sigue siendo probablemente el analgésico, antipirético y antiinflamatorio más empleado, y es la norma de comparación y evaluación de los demás; forma parte de un grupo conocido como salicilatos. Los salicilatos se utilizan más que ningún otro fármaco para aliviar el dolor, el uso crónico no produce tolerancia ni adicción y la toxicidad es menor que la de analgésicos más potentes. Los salicilatos alivian el dolor en virtud de un efecto periférico, también pueden estar involucrado en efectos directos sobre el SNC. Entre otros efectos adversos que causa son: hemorragia gastrointestinal, inhibición de la agregación plaquetaria y dependiendo de la dosis administrada, el tipo de paciente y edad, puede llegar a presentarse, tinitus, disminución auditiva, hepatotoxicidad, disminución de la función renal, disminución del tiempo de protombina, hiperventilación y acidosis metabólica.

Los efectos analgésicos de los salicilatos son por mecanismos tanto centrales como periféricos. Los salicilatos interfieren con la percepción del dolor centralmente actuando a nivel del hipotálamo. Estos agentes alteran la percepción del dolor periféricamente al interferir con el ingreso del estímulo a las terminaciones nerviosas periféricas, se piensa que esto ocurre por inhibición de la síntesis de prostaglandinas E y F, que pueden sensibilizar las terminaciones nerviosas al dolor.

La acción de la aspirina como antiinflamatorio se debe en gran parte a su capacidad para inhibir la biosíntesis de las prostaglandinas, proceso que se realiza por bloqueo irreversible de la enzima ciclooxigenasa.

## Paracetamol (acetaminofén).

Es un apropiado sustituto de la aspirina para uso como analgésico o antipirético. Es metabolizado por enzimas microsomales, se absorbe rápida y casi totalmente del tracto gastrointestinal. La concentración plasmática llega al máximo en 30 a 60 minutos y la vida media plasmática es de aproximadamente 2 horas con dosis terapéuticas.

Es un inhibidor leve de las prostaglandinas y no posee efectos antiinflamatorios importantes.

Efectos tóxicos. En dosis terapéuticas generalmente es bien tolerado. Hay ocasionalmente erupciones cutáneas y otras reacciones alérgicas. La erupción es generalmente eritematosa o urticariana, pero en ocasiones llega a ser más severa y puede acompañarse de fiebre y lesiones mucosas. Los pacientes sensibles a los salicilatos pueden también mostrar sensibilidad. En pocos casos aislados, el uso de paracetamol ha provocado neutropenia, pancitopenia y leucopenia. El efecto adverso más serio de la sobredosis aguda de acetaminofén es una necrosis hepática.

Otros medicamentos utilizados como analgésicos son:

### Naproxén.

Incluido en el grupo de derivados del ácido propiónico, se absorbe por completo cuando se toma por vía oral. La rapidez pero no el grado de absorción depende de la presencia de alimentos. La concentración plasmática máxima se produce en 2 a 4 horas. La absorción puede acelerarse con la administración simultánea de bicarbonato de sodio o reducirse con óxido de magnesio o hidróxido de magnesio. La vida media en plasma es alrededor de 14 horas. El

naproxén se une casi totalmente a proteínas plasmáticas (99%) en dosis terapéuticas normales. Atraviesa placenta y aparece en la leche materna con el 1% de la concentración plasmática materna.

Las complicaciones gastrointestinales abarcan desde la dispepsia relativamente leve, molestias gástricas y ardores hasta náuseas, vómito y hemorragia gástrica. Los efectos secundarios del SNC van desde somnolencia, cefalea, mareos y sudoración hasta fatiga, depresión y ototoxicidad. Otras reacciones menos comunes son prurito y diversos problemas dermatológicos. También se conocen algunos casos de ictericia, alteración de la función renal, edema angioneurótico, trombocitopenia y agranulocitosis.

#### Piroxicam.

Es un agente antiinflamatorio, analgésico y antipirético de reciente ingreso. Es mejor tolerado que la aspirina o indometacina y hasta el momento parece ser equivalente a los derivados del ácido propiónico en este aspecto. La principal ventaja es su larga vida media que permite la administración de una sola dosis diaria. Es absorbido totalmente luego de una administración oral; la concentración pico en plasma se observa de 2 a 4 horas. los alimentos y los antiácidos no alteran la velocidad o grado de absorción. Se une ampliamente a proteínas plasmáticas (99%), menos del 10% es excretado en orina sin cambios.

La incidencia reportada de efectos adversos es aproximadamente del 20%, aproximadamente el 5% suspende el tratamiento por efectos colaterales. Las reacciones gastrointestinales son las más comunes. La incidencia de úlcera péptica es menor al 1%. Al igual que otros fármacos como la aspirina, altera la función plaquetaria y debe asumirse que puede precipitar broncoconstricción en aquellos pacientes que son hipersensibles a la aspirina.

## Diclofenac.

Es el primero de una serie de derivados de ácidos fenilacéticos, posee actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria, es un inhibidor de la ciclo oxigenasa y su potencia es sustancialmente mayor que la de indometacina y naproxén, es rápido y completamente absorbido después de una administración oral, la concentración máxima en plasma se alcanza de 2 a 3 horas, la administración con alimentos retrasa su velocidad pero no altera el grado de su absorción, se une a proteínas plasmáticas en un 99% y su vida media en plasma es de 2 horas. Se acumula en el líquido sinovial después de una administración oral, lo cual puede explicar la duración de su efecto terapéutico y su considerable larga vida media en plasma. Es metabolizado en hígado a 4-hidroxi diclofenac, los metabolitos son excretados en orina (65%) y en bilis (35%), dosis 100 mg cada 12 a 24 horas.

Diclofenac produce efectos adversos en aproximadamente el 20% de pacientes y aproximadamente el 2% discontinúa la terapia. Los efectos gastrointestinales son los comunes, sangrado y/o ulceración o perforación de la pared intestinal, ocurre una elevación de transaminasas hepáticas en aproximadamente el 15% de pacientes, la elevación de transaminasa es usualmente reversible y raramente es asociada con evidencia clínica de daño hepático. También presenta efectos sobre el SNC, prurito en piel, reacciones alérgicas, retención de fluido. No se recomienda su uso en niños, mujeres lactando o embarazadas. (1,17,18)

## 4. ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Los principales representantes de este grupo son la imipramina (un derivado de la dibenzazepina) y la amitriptilina (derivado del

dibenzocicloheptadieno), son utilizados principalmente en el tratamiento de la depresión. Se ha observado que ciertos síndromes dolorosos mejoraban con el uso de medicamentos antidepresivos lo que trajo como consecuencia su uso con este objetivo. Aún no se ha podido precisar el mecanismo de acción analgésica. Se dice que debido a que el dolor ha sido citado como un síntoma común en pacientes con desórdenes depresivos, se considera que el efecto analgésico es debido a la mejoría de un estado depresivo subyacente.

Estudios sobre el mecanismo de acción de los antidepresivos señalan que los tricíclicos bloquean la bomba de recaptación de las aminas, esto es, desconectan la transmisión aminérgica, tal acción se considera que se permite una estancia más prolongada del neurotransmisor en el sitio receptor.

Los antidepresivos tricíclicos pueden causar hipotensión ortóstica, producir arritmias e interactuar en forma desfavorable con otros fármacos, siendo necesario un cuidado estricto en pacientes con insuficiencia cardíaca. Lamentablemente muchos pacientes deprimidos tienen edades en las que son comunes los problemas cardíacos y es frecuente la coexistencia de enfermedad depresiva y cardiovascular, siendo conveniente monitorear a estos pacientes.

Los antidepresivos tricíclicos implican reacciones de efectos antimuscarínicos y toxicidad cerebral, además de la toxicidad cardíaca. Otros efectos indeseables son: la transición de ciertos pacientes de la depresión a la excitación hipomaniaca o maniaca, confusión y delirio. Algunos medicamentos como la fenilbutazona, aminopirina y fenotiazinas pueden potenciar los efectos de los antidepresivos tricíclicos. (17,19)



## 5. CARBAMAZEPINA

La carbamazepina es usada como antiepiléptico, se emplea desde la década de 1960 en el tratamiento de la neuralgia del trigémino y del glossofaríngeo. También es eficaz para aliviar el dolor tabético lancinante. La mayoría de los pacientes con neuralgia se benefician inicialmente, pero solo el 70% obtiene un alivio continuo, los efectos adversos han requerido la suspensión de la medicación en 5 a 20% de los pacientes.

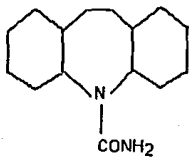
La carbamazepina tiene relación química con los antidepresivos tricíclicos. (Esquema 3). Es un derivado del iminoestilbenceno con un grupo carbamilo en la posición 5; esta fracción es esencial para una actividad antiepiléptica potente. Aún se desconoce el mecanismo de acción de la carbamazepina, sin embargo algunos estudios sobre la permeabilidad de la carbamazepina, indican que al igual que la fenitoina, disminuye la conductancia del sodio y en menor grado la del potasio, inhibiendo la actividad convulsiva.

Se absorbe con lentitud y de manera imprevisible después de su administración por vía oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se suelen alcanzar a las 4 a 8 horas de la ingestión oral, pero pueden tardar hasta 24 horas en producirse, en particular tras la administración de dosis grandes.

La intoxicación aguda por carbamazepina puede ocasionar estupor o coma, hiperirritabilidad, convulsiones y depresión respiratoria. Durante la administración prolongada, los efectos adversos más frecuentes son: somnolencia, vértigo, ataxia, diplopía y visión borrosa. Puede aumentar la frecuencia de las crisis convulsivas en particular con la sobredosis. Otros efectos adversos comprenden náuseas, vómitos, toxicidad hematológica grave (anemia aplásica, agranulocitosis) y reacciones de hipersensibilidad (dermatitis, eosinofilia, linfadenopatía y esplenomegalia). (17)

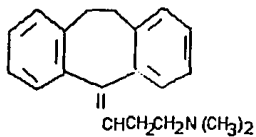
Esquema 3

CARBAMAZEPINA

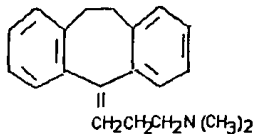


ANTICONVULSIVOS

AMITRIPTILINA



IMIPRAMINA



ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS

### III. FARMACIA DE HOSPITAL

#### A. Farmacia de Hospital

Al transcurrir el tiempo, ha aumentado el número de fármacos, de formas farmacéuticas, presentaciones, combinaciones y terapias. De tal modo, que la frecuencia de interacciones medicamentosas, intoxicaciones, reacciones adversas, mal uso y abuso de los medicamentos aumentó desproporcionadamente, apareciendo la iatrogenia medicamentosa. En cuanto a la información de los medicamentos esta se encuentra prácticamente en manos de los laboratorios farmacéuticos presentándola de manera limitada y tendenciosa. (20)

La farmacia hospitalaria tiene como funciones principales la selección, adquisición, conservación y control de los medicamentos seleccionados con la finalidad de garantizar su disponibilidad dentro de la institución. Deberá establecer un sistema racional de distribución e información sobre medicamentos que proporcione datos objetivos tanto a profesionales de la salud como al paciente en materia de administración correcta de los medicamentos y acerca de la importancia del acatamiento de las instrucciones médicas. (20)

Otras acciones que también pueden desarrollarse en esta área son aquellas orientadas al logro de un empleo seguro y eficaz de los medicamentos tales como: la optimización de esquemas terapéuticos, detección de interacciones y reacciones adversas a medicamentos, estudios sobre el uso de medicamentos, el desarrollo de programas de farmacocinética clínica y el establecimiento de farmacovigilancia los cuales se encuentran englobados en lo que es farmacia clínica. (21)

La actividad terapéutica es el resultado de una serie de fenómenos consecutivos a la administración de un medicamento, los cuales dependen del fármaco, del individuo al que se le administra, existiendo una interacción permanente entre ambos: ya que después de administrar un fármaco es posible observar dos tipos de acciones; primeramente es el efecto deseado, el cual es la acción clínica benéfica y conveniente que busca el médico y segundo los efectos indeseados (fenómenos adicionales no buscados originalmente) que en ocasiones aparecen con los deseados dando entonces como consecuencia una interacción farmacológica y/o reacción adversa. (22)

Una interacción farmacológica se manifiesta cuando la acción profiláctica, terapéutica o diagnóstica de un fármaco, se modifica dentro o en la superficie del organismo por acción de una segunda sustancia química. Esta segunda sustancia química (interactuante), puede ser otro fármaco o un material químico de la dieta o del medio ambiente. A medida que aumenta el número de fármacos utilizados simultáneamente, la posibilidad de interacciones farmacológicas aumenta en proporción geométrica y como consecuencia puede llegarse al fracaso de la terapéutica.

En una interacción farmacológica la acción de uno o de ambos interactuantes puede aumentar o disminuir o de cualquier manera ser modificada en el organismo del paciente. Algunas interacciones farmacológicas pueden suponer un peligro para la vida del paciente mientras que otras carecen de importancia ya que pueden solo requerir de un ajuste de dosis.

Las interacciones farmacológicas adversas pueden dividirse en farmacocinéticas y farmacodinámicas. Las primeras pueden afectar: la absorción, la distribución, el metabolismo, la excreción; las segundas suelen producirse en el lugar receptor. (23)

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se entiende por Reacción Adversa de un medicamento "todo efecto perjudicial e indeseado que aparece con las dosis utilizadas en el hombre para la profilaxia, el diagnóstico o la terapéutica"

### B. Farmacéutico de Hospital

Farmacéutico de hospital, es el profesional que se encarga de la administración, adquisición y distribución de los recursos de la farmacia hospitalaria y que se encuentra integrado al equipo de salud en donde establece una serie de servicios dirigidos al paciente en lo relacionado a la dispensación y uso de los medicamentos, con la finalidad de establecer una terapéutica racional. El grado de desarrollo de actividades de farmacia clínica como parte de los servicios de farmacia de hospital, depende de la orientación de dichos programas. En consecuencia el desarrollo de actividades de farmacia de hospital no implica necesariamente el desarrollo de actividades de farmacia de clínica y ambos términos no deben usarse como sinónimos.

Las funciones de este profesional de la salud son:

1. Orientar al público sobre el uso y aplicación de los medicamentos.
2. Evaluar el uso de los medicamentos.
3. Proporcionar ayuda al médico en decisiones y manipulaciones terapéuticas.
4. Detención de interacciones de medicamentos.

5. Información al médico y al paciente sobre las reacciones adversas de los medicamentos.
6. Establecer políticas de uso racional de antibióticos en coordinación con centros de microbiología e infectología.
7. Colaborar en emergencias toxicológicas.
8. Participar en la organización y elaboración de protocolos de nutrición parenteral.
9. Establecer un seguimiento de niveles terapéuticos de fármacos de alto riesgo.
10. Realizar el historial farmacológico del paciente.
11. Organizar y proporcionar servicio en un centro de información de medicamentos. (20,24,25)
12. Establecer políticas en adquisición, administración y almacenamiento de los medicamentos.
13. Organizar y controlar los servicios de farmacia en el hospital.
14. Ayudar a establecer políticas en la prescripción y uso de los medicamentos.
15. Montar técnicas analíticas para la evaluación de los niveles terapéuticos de los fármacos en fluidos biológicos. (26)
16. Identificación de equivalencias farmacológicas y farmacéuticas.
17. Identificar, con el equipo de salud, enfermedades iatrogénicas.

18. Orientar la prescripción de los medicamentos en situaciones especiales.
19. Desarrollar y colaborar en protocolos experimentales que favorezcan la optimización de la terapéutica.
20. Colaborar en la elaboración de cuadros básicos en el hospital.
21. Preparación de fórmulas magistrales y elaboración de medicamentos en dosis no comerciales y de reactivos para curación y detección.
22. Detección de zonas infecciosas y control microbiológico de áreas quirúrgicas.
23. Información al equipo de salud sobre diversos aspectos de los medicamentos, tales como : precios, bioequivalencia, toxicidad, eficiencia, seguridad, reacciones adversas, interacciones, abuso de medicamentos.
24. Vigilar la evolución terapéutica.
25. Administrar la farmacia hospitalaria.

La Farmacia Hospitalaria surge como una alternativa de resolución para obtener una terapia adecuada en el tratamiento de enfermedades crónicas como es el caso de la neuropatía diabética.

(27)

#### IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus es una de las principales causas de morbi-mortalidad, en éstos pacientes el tipo más frecuente de neuropatía es la polineuropatía diabética que se manifiesta por parestesias y dolor de gran intensidad en las extremidades inferiores llegando a impedir la deambulación del paciente.

La polineuropatía diabética es un padecimiento de tipo crónico que se manifiesta en el paciente diabético, y se puede presentar junto con otros síndromes diabeticos como son: nefropatía diabética, hipertensión arterial, retinopatía diabética, infecciones urinarias y alteraciones circulatorias por tal motivo, se les administra diferentes medicamentos en un mismo período de tiempo.

Por lo anterior, se hace necesaria la revisión del esquema terapéutico aplicado a pacientes con polineuropatía diabética, con el fin de evaluar las interacciones medicamentosas que pudieran presentarse, para proponer un mejor esquema terapéutico que evite la administración de medicamentos que interactúen en forma adversa y signifiquen un riesgo en la vida del paciente.



## V. OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Proponer un esquema terapéutico que logre disminuir el riesgo de una interacción adversa que evite el fracaso de la terapéutica empleada en la polineuropatía diabética.

### OBJETIVOS PARTICULARES

1. Caracterizar los esquemas terapéuticos más comúnmente utilizados en el tratamiento de la neuropatía diabética, específicamente en la polineuropatía diabética en pacientes que llegan al Hospital General Regional de Zona No. 25.
2. Detectar las interacciones adversas que puedan presentarse a partir del tratamiento registrado en el expediente clínico.
3. Realizar un estudio descriptivo de la población en estudio.

## H I P O T E S I S

Considerando los diferentes esquemas terapéuticos utilizados en el tratamiento de la polineuropatía diabética y los padecimientos que se presentan concurrentemente, se espera que se presenten interacciones farmacológicas adversas entre los diferentes fármacos que se administran por lo que el esquema terapéutico propuesto logrará disminuir dichos efectos

## VI. METODOLOGIA

### A. RECURSOS

1. HUMANOS. Para la realización de este trabajo se contó con la colaboración de:

a. Pacientes: Para obtener la población de pacientes se acudió al servicio de Medicina Interna turno matutino ubicado en el Hospital General de Zona Número 25 "General Ignacio Zaragoza". Durante un período de tres meses se detectaron un total de 90 pacientes con polineuropatía diabética del sexo masculino y femenino, sin tomar en cuenta la edad.

b. Médicos:

Se contó con la colaboración y asesoramiento de personal médico de la especialidad de Medicina Interna.

2. MATERIALES. Se utilizaron :

a. Expedientes clínicos: se consultaron 90 expedientes clínicos tanto en consulta externa como en archivo.

b. Cuestionarios: por medio de cuestionarios se obtuvieron los resultados de la investigación.

## B. Método

FASE I. En el servicio de Medicina Interna se detectaron a los pacientes con diagnóstico de polineuropatía diabética, posteriormente en forma voluntaria, se les pidió colaborar en el estudio, obteniéndose una buena respuesta por parte de los pacientes. A cada paciente se le aplicó un cuestionario (anexo 1), a partir de los resultados obtenidos en los cuestionarios y de los expedientes se caracterizaron los diferentes esquemas terapéuticos más empleados.

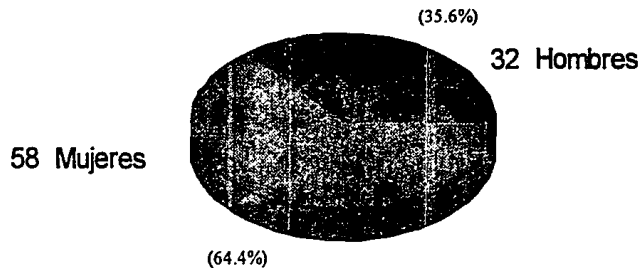
FASE II. Los resultados obtenidos de los cuestionarios se analizaron ayudándose de tablas y representaciones gráficas. Durante el análisis, fué necesaria la participación de médicos especialistas para obtener la terapéutica adecuada.

## VII. RESULTADOS

Los resultados fueron obtenidos de los cuestionarios aplicados a pacientes con neuropatía diabética específicamente los que presentaron polineuropatía, estos resultados se presentan en tablas y gráficas.

Con base en el análisis de la farmacoterapia se detectaron interacciones farmacológicas, evaluadas con el personal médico, se obtuvieron 25 interacciones en las que el paciente requiere ser monitoreado, ya que pueden llegar a significar un riesgo para los pacientes evaluados.

**GRAFICA 1. CARACTERIZACION DE LA POBLACION POR SEXO**



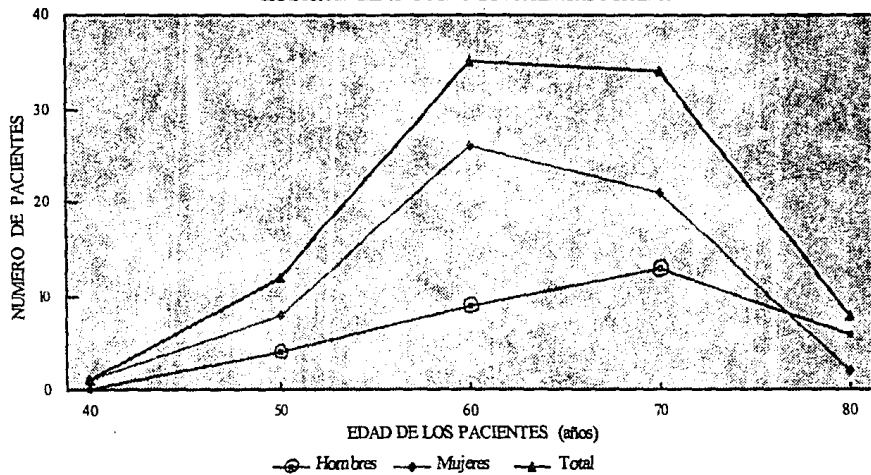
**Poblacion evaluada: 90 pacientes con Polineuropatia Diabetica**

**TABLA 1**

**DISTRIBUCION DE LA POBLACION CON  
POLINEUROPATIA DIABETICA POR GRUPO ETAREO**

EDAD (años)	SEXO		Total	%
	Masculino	Femenino		
30 - 40	0	1	1	1.2
41 - 50	4	8	12	13.4
51 - 60	9	26	35	38.9
61 - 70	13	21	34	37.8
71 - 80	6	2	8	8.9
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>58</b>	<b>90</b>	<b>100</b>

GRAFICA 2. DISTRIBUCION DE PACIENTES POR EDAD

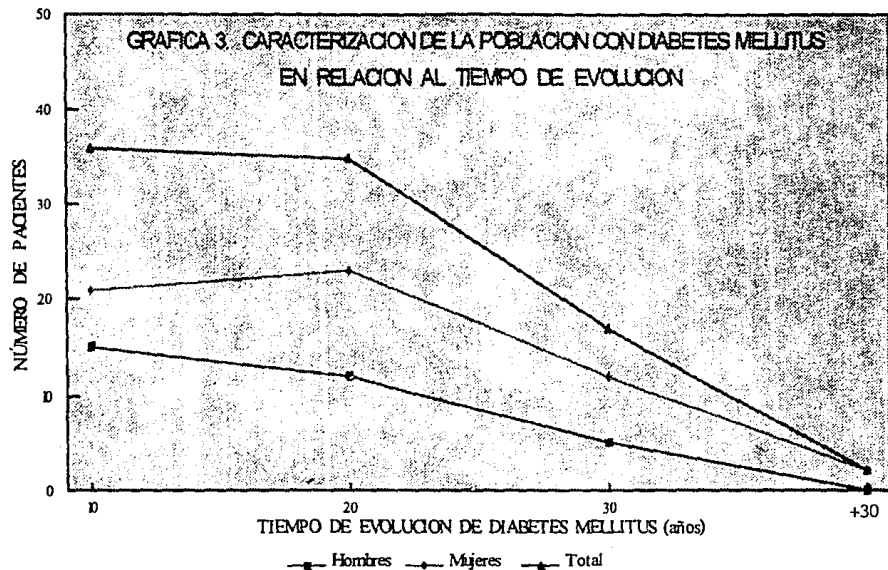




**TABLA 2**

**CARACTERIZACION DE LA POBLACION CON DIABETES MELLITUS EN  
RELACION AL TIEMPO DE EVOLUCION**

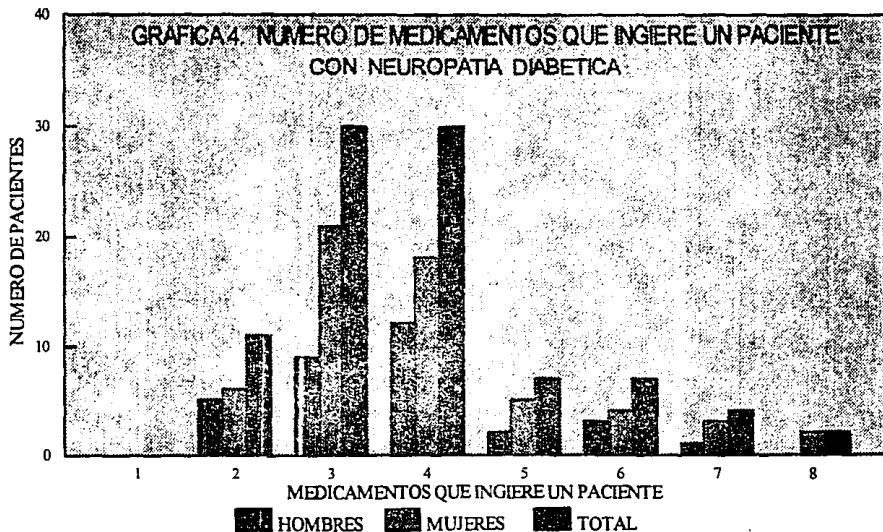
TIEMPO DE EVOLUCION (AÑOS)	SEXO		TOTAL
	Masculino	Femenino	
1 - 10	15	21	36
11-20	12	23	35
21 - 30	5	12	17
más de 30	0	2	2
<b>TOTAL</b>	<b>32</b>	<b>58</b>	<b>90</b>



**TABLA 3**

**PADECIMIENTOS QUE SE PRESENTAN CONCURRENTEMENTE CON LA  
POLINEUROPATIA DIABETICA**

COMPLICACIONES TARDIAS	SEXO		TOTAL
	Masculino	Femenino	
RETINOPATIA DIABETICA	12	26	38
HIPERTENSION	10	21	31
NEUROPATIA AUTONOMICA	10	20	30
NEFROPATIA DIABETICA	14	16	30
INFECCION URINARIA	5	14	19
ANGIOPATIA	0	4	4



**TABLA 4**

**RAZONES DEL INCUMPLIMIENTO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON  
POLINEUROPATIA DIABETICA**

<b>RAZON</b>	<b>NUMERO DE PACIENTES</b>
<b>OLVIDO</b>	<b>69</b>
<b>MOLESTIAS</b>	<b>8</b>
<b>INGESTA DE DIFERENTES MEDICAMENTOS</b>	<b>4</b>
<b>MEJORIA</b>	<b>6</b>
<b>TOMA DE BEBIDAS EMBRIAGANTES</b>	<b>3</b>

TABLA 5

## MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS A CADA PACIENTE CON POLINEUROPATIA DIABETICA

PACIENTE	MÉDIC 1	MÉDIC 2	MÉDIC 3	MÉDIC 4	MÉDIC 5	MÉDIC 6	MÉDIC 7	MÉDIC 8
1	TOLEBTAMIDA	INSULINA	CARBAMAZEPINA	ACETAMINOFEN				
2	GLEBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA						
3	GLEBENCLAMIDA	ACETAMINOFEN	CAPTOPRIL	NEFEDIPINA	CIMETIDINA	TMS		
4	INSULINA	CAPTOPRIL	NEFEDIPINA	BEZAFIBRATO				
5	GLEBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA	DICLOFENAC	PERITILUM				
6	GLEBENCLAMIDA	BEZAFIBRATO						
7	INSULINA	CARBAMAZEPINA	CAPTOPRIL	FINECRINA				
8	ACETAMINOFEN	CaCO3	SAL ALUMINIO	CAPTOPRIL	FUROSEMIDA	ENCLOXACINA	DEFNITAMICINA	
9	INSULINA	CAPTOPRIL	AMINACINA	NITROFURANTONA				
10	TENEBUTAMIDA	DICLOFENAC	CAPTOPRIL	NEFEDIPINA	SAL ALUMINIO	CaCO3		
11	GLEBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA	NEFEDIPINA	MEFENAMAIDA				
12	INSULINA	CARBAMAZEPINA	TMS					
13	GLEBENCLAMIDA	METOPROLOL	CLORTALDONA	NEFEDIPINA				
14	DICLOFENAC	CAPTOPRIL	SAL ALUMINIO	CaCO3	FUROSEMIDA	ISOSORBIDE	AMPICILINA	
15	INSULINA	CARBAMAZEPINA	FUROSEMIDA	DIETILAMINA				
16	GLEBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA	NEFEDIPINA	CAPTOPRIL				
17	INSULINA	CARBAMAZEPINA	CAPTOPRIL	DIENEXA				
18	INSULINA	CAPTOPRIL	CIPROFLOXACINA					
19	TOLEBTAMIDA	DICLOFENAC	CAPTOPRIL	NEFEDIPINA	SAL ALUMINIO			
20	GLEBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA	COMP B					
21	INSULINA	CARBAMAZEPINA						
22	GLEBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA	TMS	NITROFURANTONA				
23	GLEBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA	ACETAMINOFEN	CAPTOPRIL	RANITIDINA			
24	GLEBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA	METOPROLOL	CAPTOPRIL	FUROSEMIDA	CaCO3	SAL ALUMINIO	
25	GLEBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA	METOPROLOL	CLORTALDONA				
26	GLEBENCLAMIDA	CAPTOPRIL	NEFEDIPINA	FUROSEMIDA	PENTOXIFILINA	SAL DE POTASIO		
27	INSULINA	CARBAMAZEPINA						
28	GLEBENCLAMIDA	CAPTOPRIL	SAL ALUMINIO	COMP B				
29	GLEBENCLAMIDA	ISOSORBIDE	SAL POTASIO	VI C	RIFAMPICINA	KETOCONAZOL		
30	TOLEBTAMIDA	NEFEDIPINA	ISOSORBIDE	DIPYRIDAMOL				
31	INSULINA	CARBAMAZEPINA	CAPTOPRIL	NEFEDIPINA	BEZAFIBRATO			
32	GLEBENCLAMIDA	TMS						
33	INSULINA	GLEBENCLAMIDA	COMP B	CARBAMAZEPINA				
34	INSULINA	GLEBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA	CAPTOPRIL	FUROSEMIDA	COMP B	ISOSORBIDE	
35	GLEBENCLAMIDA	NEFEDIPINA	CLORTALDONA					
36	GLEBENCLAMIDA	NEFEDIPINA	INSULINA					
37	GLEBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA	PROXICAM	COMP B	RANITIDINA	INSULINA		
38	GLEBENCLAMIDA	CIPROFLOXACINA	COMP B					
39	GLEBENCLAMIDA	INSULINA	KETOCONAZOL					
40	GLEBENCLAMIDA	CAPTOPRIL	METOPROLOL	CLORTALDONA				
41	INSULINA	CARBAMAZEPINA	COMP B					
42	GLEBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA	COMP B					
43	GLEBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA	COMP B	METOPROLOL				
44	INSULINA	CAPTOPRIL	NEFEDIPINA	AMPICILINA				

45	GLIBENCLAMIDA	INSULINA	CARBAMAZEPINA	COMP B				
46	INSULINA	COMP B	CARBAMAZEPINA					
47	INSULINA	NFEDIPINA	FUROSEMIDA	CAPTROPIL	CARBAMAZEPINA	SAL ALUMINIO		
48	INSULINA	COMP B	PENTOXIFILINA	CAPTROPIL	NITROFURANTONIA			
49	INSULINA	CAPTROPIL	COMP B					
50	INSULINA	CARBAMAZEPINA						
51	TOLBUTAMIDA	COMP B	SALBUTAMOL					
52	GLIBENCLAMIDA	NOVOTIFRAL	COMP B					
53	GLIBENCLAMIDA	INSULINA	CARBAMAZEPINA	CAPTROPIL	PROPRANOLOL	ISOSORBIDE	BEZAFIBRATO	
54	GLIBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA	ISOSORBIDE					
55	GLIBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA	CAPTROPIL	PRAZOSIN	FUROSEMIDA	SAL ALUMINIO	CaCO3	TMS
56	GLIBENCLAMIDA	COMP B	DICLOFENAC					
57	GLIBENCLAMIDA	INSULINA	RANTIDINA	TMS				
58	GLIBENCLAMIDA	INSULINA	NAPROXEN	DIASEPAM				
59	GLIBENCLAMIDA	CAPTROPIL	DIPRIDAMOL					
60	GLIBENCLAMIDA	DICLOFENAC	METILDOPA	CLORTALIDONA				
61	INSULINA	NFEDIPINA	TMS					
62	TOLBUTAMIDA	DICLOFENAC						
63	GLIBENCLAMIDA	DICLOFENAC	CAPTROPIL	FUROSEMIDA	INPRANLUA			
64	TOLBUTAMIDA	PROPRANOLOL						
65	INSULINA	CAPTROPIL	FUROSEMIDA	POTASIO				
66	CLORPROPAMIDA	CARBAMAZEPINA	COMP B	NAPROXEN				
67	INSULINA	CARBAMAZEPINA	CLORTALIDONA	ACETAMINOFEN				
68	INSULINA	CARBAMAZEPINA	CAPTROPIL					
69	GLIBENCLAMIDA	CAPTROPIL	PSYLLUM					
70	GLIBENCLAMIDA	AC ACETIL SAJC						
71	INSULINA	CARBAMAZEPINA	DIPRIDAMOL					
72	GLIBENCLAMIDA	TETRACICLINA	CLDRANFENCOL	DIFENOXLATO				
73	GLIBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA	CAPTROPIL					
74	INSULINA	CARBAMAZEPINA	TMS					
75	INSULINA	CARBAMAZEPINA						
76	INSULINA	CaCO3	BEZAFIBRATO					
77	TOLBUTAMIDA	VERAPAMIL	DICLOFENAC					
78	GLIBENCLAMIDA	CAPTROPIL	FUROSEMIDA	ISOSORBIDE				
79	GLIBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA	DICLOFENAC	COMP B				
80	INSULINA	CAPTROPIL	CaCO3	SAL ALUMINIO	AC. FOLICO	FUMARATO FERROSO		
81	CARBAMAZEPINA	CAPTROPIL	GLIBENCLAMIDA					
82	INSULINA	CARBAMAZEPINA						
83	GLIBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA	RANTIDINA					
84	GLIBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA	CINETIDINA					
85	INSULINA	CARBAMAZEPINA	CaCO3	SAL ALUMINIO				
86	GLIBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA	METOPROLOL	TMS				
87	GLIBENCLAMIDA	CAPTROPIL	NITROFURANTONIA					
88	GLIBENCLAMIDA	CAPTROPIL	ALLOPURINOL	BEZAFIBRATO				
89	GLIBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA	TMS					
90	GLIBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA	METOPROLOL	DIPRIDAMOL				

TABLA 6

MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN EL PACIENTE CON  
POLINEUROPATIA DIABETICA

	Frecuencia		Frecuencia		
1	GLIBENCLAMIDA	51	31	AMIKACINA	2
2	TOLBUTAMIDA	8	32	GENTAMICINA	1
3	CLORPROPAMIDA	1	33	AMPICILINA	1
4	INSULINA	38	34	DICLOXACILINA	1
5	CARBAMAZEPINA	46	35	TETRACICLINA	1
6	DIAZEPAM	1	36	RIFAMPICINA	1
7	IMIPRAMIDA	2	37	CLORANFENICOL	1
8	CAPTOPRIL	34	38	KETOCONAZOL	2
9	NIFEDIPINA	16	39	SALES DE ALUMINIO	10
10	VERAPAMIL	1	40	CIMETIDINA	1
11	METOPROLOL	7	41	RANITIDINA	1
12	PROPRANOLOL	2	42	PSHYLLUM PLANTAGL	2
13	ALFA METIL DOPA	1	43	CARBONATO DE CALC	8
14	PRazosin	1	44	BEZAFIBRATO	6
15	ISOSORBIDE	7	45	DIPIRIDAMOL	5
16	FUROSEMIDA	11	46	PENTOXIFILINA	1
17	CLORTALIDONA	5	47	DIFENIDOL	1
18	DICLOFENAC	20	48	DIFENOxILATO	1
19	ACETAMINOFEN	4	49	ALLOPURINOL	1
20	NAPROXEN	3	50	SALBUTAMOL	1
21	AC. ACETIL SALICILICO	1	51	NOVOTIRAL	1
22	PIROXICAM	1	52	SALES DE POTASIO	2
23	COMPLEJO B	17			
24	VITAMINA C	1			
25	VITAMINA D	1			
26	ACIDO FOLICO	1			
27	FUMARATO FERROSO	1			
28	TRIMETROPIN SULFAMETOXAZ	10			
29	NITROFURANTOINA	4			
30	CIPROFLOXACINA	3			



**TABLA 7**  
**INTERACCIONES ENCONTRADAS DE LOS MEDICAMENTOS EMPLEADOS**  
**EN EL PACIENTE CON POLINEUROPATIA DIABETICA**

<b>MEDICAMENTO 1</b>	<b>MEDICAMENTO 2</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	
1	GLIBENCLAMIDA	CARBAMAZEPINA	18,32
2	GLIBENCLAMIDA	INSULINA	18, 30, 31
3	GLIBENCLAMIDA	DICLOFENAC	18,30, 31,33
4	GLIBENCLAMIDA	NIFEDIPINA	18, 30,31,32
5	GLIBENCLAMIDA	FUROSEMIDA	18
6	GLIBENCLAMIDA	TMS *	18
7	GLIBENCLAMIDA	METOPROLOL	18, 32
8	GLIBENCLAMIDA	CLORTALIDONA	18, 30, 32, 33
9	GLIBENCLAMIDA	NAPROXEN	18,30,31,32
10	GLIBENCLAMIDA	PENTOXIFILINA	30,31
11	GLIBENCLAMIDA	PROPRANOLOL	18, 33
12	GLIBENCLAMIDA	KETOCONAZOL	18,32
13	GLIBENCLAMIDA	AC. ACETIL-SALICILICO	18,30,31
14	GLIBENCLAMIDA	CLORANFENICOL	18, 33
15	GLIBENCLAMIDA	NOVOTIRAL	18
16	GLIBENCLAMIDA	PIROXICAM	18,30,32, 33
17	GLIBENCLAMIDA	RIFAMPICINA	18
18	GLIBENCLAMIDA	VERAPAMIL	18
19	GLIBENCLAMIDA	NASAIs	18,30,32
20	GLIBENCLAMIDA	RANITIDINA	33
21	GLIBENCLAMIDA	CIMETIDINA	33
22	GLIBENCLAMIDA	CAPTOPRIL	33
23	CARBAMAZEPINA	NIFEDIPINA	18
24	CARBAMAZEPINA	TOLBUTAMIDA	18
25	CARBAMAZEPINA	CLORTALIDONA	18
26	CARBAMAZEPINA	NITROFURANTOINA	18
27	CARBAMAZEPINA	ACETAMINOFEN	18
28	CARBAMAZEPINA	CIMETIDINA	18,28,30,31
29	CARBAMAZEPINA	CLORPROPAMIDA	18
30	CARBAMAZEPINA	VERAPAMIL	18
31	INSULINA	CAPTOPRIL	18, 28, 31, 32
32	INSULINA	FUROSEMIDA	18,29,31
33	INSULINA	CLORTALIDONA	18,28,31,32
34	INSULINA	ACETAMINOFEN	18, 32
35	INSULINA	NAPROXEN	18, 28,30,32
36	INSULINA	PENTOXIFILINA	18,30,31
37	INSULINA	PROPRANOLOL	18, 33
38	INSULINA	PIROXICAM	18,28,30,32
39	INSULINA	NIFEDIPINA	33
40	CAPTOPRIL	DICLOFENAC	28,29,31
41	CAPTOPRIL	NIFEDIPINA	18,25,32
42	CAPTOPRIL	FUROSEMIDA	18,32
43	CAPTOPRIL	SAL DE ALUMINIO	30,31,32

44	CAPTOPRIL	ISOSORBIDE	18,31
45	CAPTOPRIL	METOPROLOL	18,32
46	CAPTOPRIL	CLORTALIDONA	18,28,32
47	CAPTOPRIL	NAPROXEN	18
48	CAPTOPRIL	RANITIDINA	28,30,32
49	CAPTOPRIL	PENTOXIFILINA	18,31
50	CAPTOPRIL	CIMETIDINA	28, 30, 32
51	CAPTOPRIL	SAL DE POTASIO	18, 30, 31,32
52	CAPTOPRIL	PROPRANOLOL	18
53	CAPTOPRIL	PRAZOSIN	18
54	CAPTOPRIL	VERAPAMIL	18
55	CAPTOPRIL	PENICILINA	18
56	CAPTOPRIL	TOLBUTAMIDA	33
57	DICLOFENAC	FUROSEMIDA	18, 28, 32
58	DICLOFENAC	TOLBUTAMIDA	18, 30,32
59	DICLOFENAC	CLORTALIDONA	18, 32
60	DICLOFENAC	ALFA METILDOPA	18
61	DICLOFENAC	VERAPAMIL	18
62	NIFEDIPINA	TOLBUTAMIDA	18,30,31,32
63	NIFEDIPINA	CaCO3	18
64	NIFEDIPINA	METOPROLOL	18,32
65	NIFEDIPINA	CLORTALIDONA	18,28,32
66	NIFEDIPINA	ACETAMINOFEN	18, 32
67	NIFEDIPINA	PENTOXIFILINA	18,31,32
68	NIFEDIPINA	CIMETIDINA	18, 32
69	FUROSEMIDA	TMS *	18
70	FUROSEMIDA	CaCO3	18, 32
71	FUROSEMIDA	ISOSORBIDE	18, 32
72	FUROSEMIDA	METOPROLOL	18, 32
73	FUROSEMIDA	NAPROXEN	18, 28, 31
74	FUROSEMIDA	PRAZOSIN	18, 32
75	FUROSEMIDA	VERAPAMIL	18
76	TMS *	ACETAMINOFEN	18
77	TOLBUTAMIDA	PROPRANOLOL	18, 32
78	TOLBUTAMIDA	VERAPAMIL	18
79	TOLBUTAMIDA	ALFA METILDOPA	28
80	ISOSORBIDE	PROPRANOLOL	18, 32
81	ISOSORBIDE	VERAPAMIL	18
82	METOPROLOL	CLORTALIDONA	18, 21, 32
83	CLORTALIDONA	ALFA-METILDOPA	18, 32
84	ACETAMINOFEN	RANITIDINA	18
85	ACETAMINOFEN	CIMETIDINA	33
86	NAPROXEN	DICLOXACILINA	18, 31
87	KETOCONAZOL	RIFAMPICINA	18
88	ANTIACIDOS	SALICILATOS	18, 28, 30, 31

TMS \* = Trimetropin con sulfametoxazol

TABLA 8

**INTERACCIONES CLINICAMENTE SIGNIFICATIVAS EN LAS  
QUE EL PACIENTE REQUIERE SER MONITOREADO**

MEDICAMENTO 1	MEDICAMENTO 2	BIBLIOGRAFIA	
1	GLIBENCLAMIDA	NAPROXEN	18,30,31,32
2	GLIBENCLAMIDA	PROPRANOLOL	18, 33
3	GLIBENCLAMIDA	CIMETIDINA	33
4	GLIBENCLAMIDA	CLORTALIDONA	18, 30, 32, 33
5	GLIBENCLAMIDA	PIROXICAM	18,30,32, 33
6	GLIBENCLAMIDA	DICLOFENAC	18,30, 31,33
7	GLIBENCLAMIDA	NOVOTIRAL	18
8	GLIBENCLAMIDA	AC. ACETIL SALICILICO	18, 30, 31
9	INSULINA	CLORTALIDONA	18,28,31,32
10	INSULINA	PIROXICAM	18,28,30,32
11	INSULINA	PROPRANOLOL	18, 33
12	CARBAMAZEPINA	CIMETIDINA	18,28,30,31
13	CARBAMAZEPINA	ACETAMINOFEN	18
14	CARBAMAZEPINA	VERAPAMIL	18
15	DICLOFENAC	CLORTALIDONA	18, 32
16	FUROSEMIDA	ISOSORBIDE	18, 32
17	FUROSEMIDA	TMS *	18
18	CAPTOPRIL	SAL DE POTASIO	18, 30, 31,32
19	CAPTOPRIL	FUROSEMIDA	18,32
20	CAPTOPRIL	CIMETIDINA	28, 30, 32
21	CAPTOPRIL	CLORTALIDONA	18,28,32
22	CAPTOPRIL	SAL DE ALUMINIO	30,31,32
23	ISOSORBIDE	PROPRANOLOL	18, 32
24	NIFEDIPINA	CIMETIDINA	18, 32
25	NIFEDIPINA	PENTOXIFILINA	18,31,32

TMS \* = Trimetropin sulfametoxazol

TABLA 9

MEDICAMENTOS POR EFECTO TERAPEUTICO MAS EMPLEADOS  
EN EL PACIENTE CON POLINEUROPATIA DIABETICA

GRUPO POR EFECTO TERAPEUTICO	MEDICAMENTO MAS EMPLEADO	FRECUENCIA	% de uso en base a la población de estudio
HIPOGLUCEMIANTES	GLIBENCLAMIDA	51	56.7
ANTICONVULSIVOS	CARBAMAZEPINA	46	51.2
ANALGESICOS	DICLOFENAC	20	22.3
ANTIHIPERTENSIVOS	CAPTOPRIL	34	37.8
DIURETICOS	FUROSEMIDA	11	12.3
VITAMINAS	COMPLEJO B	17	18.9
ANTIBIOTICOS	TRIMETROPIN SULFAMETOXAZOL	10	11.2
ANTIACIDOS	SALES DE ALUMINIO	10	11.2

## VI. ANALISIS DE RESULTADOS

Se realizó el estudio con un grupo de 90 pacientes con neuropatía diabética, encontrándose que el 36% pertenecía al sexo masculino y el 64% al sexo femenino. (Gráfica 1)

Analizando por edad se observa que el mayor porcentaje del sexo femenino está comprendido en el rango de los 51 a 70 años (Tabla 1, Gráfica 2) presentándose un comportamiento similar en el sexo masculino, estos resultados podrían llevarnos a pensar que la edad puede ser un factor de predisposición, sin embargo debe tomarse con reserva.

Se caracterizó a los pacientes en función del tiempo que tenían de padecer diabetes mellitus, el mayor porcentaje se encuentra comprendido en los primeros 10 años de evolución y comienza a decrecer conforme aumenta el tiempo de evolución, ésto puede explicarse, tomando en cuenta que la diabetes mellitus es una enfermedad degenerativa en la que se presentan complicaciones como son daños neuronales, daños cardiovasculares y daños renales, además de que aumenta la edad del paciente y con ello el riesgo de mortalidad. Cabe hacer la aclaración de que los pacientes estudiados además de tener diabetes mellitus presentaban polineuropatía diabética siendo la condición para que formaran parte del presente estudio, por lo anterior y los resultados mostrados en la tabla 2, gráfica 3, podemos decir que el paciente con diabetes mellitus, presentan polineuropatía diabética en los primeros 10 años de evolución.

El paciente con polineuropatía diabética presenta diferentes padecimientos concomitantes al mismo tiempo, (ver Tabla 3), por tal motivo acuden a diferentes especialidades medicas en las que se les receta, diferentes medicamentos para tratar su padecimiento, ésto trae como consecuencia la ingesta de más de un medicamento en un

mismo período de tiempo, convirtiéndose en un problema de polifarmacia y siendo una de las razones del incumplimiento en el tratamiento (ver Tabla 4). Es necesario hacerle ver al paciente la importancia que tiene el no abandonar el tratamiento y que sin embargo se hace debido al olvido o molestias causadas por el medicamento.

Otra consecuencia que se deriva de la ingesta de diferentes medicamentos (Gráfica 4) en un mismo período de tiempo es la presencia de interacciones farmacológicas, en esta situación se hace necesaria la presencia de un profesional con los conocimientos necesarios para evaluar el uso de los medicamentos conjuntamente con el médico y hacer una llamada de alerta en casos en los que el paciente deba de ser monitoreado por ingerir medicamentos que pueden interactuar farmacológicamente en perjuicio de la salud del paciente.

Las tablas 5 y 6, muestran los medicamentos y frecuencia con que fueron administrados durante este estudio a pacientes con polineuropatía diabética. Para estos medicamentos se revisaron las posibles interacciones encontrándose, 88 interacciones medicamentosas (tabla 7), posteriormente estas interacciones fueron evaluadas encontrándose 25 interacciones (tabla 8) que se consideraron con significancia clínica ya que en éstos casos el paciente requiere ser monitoreado pues pueden significar un riesgo en la salud del paciente, las restantes 63 interacciones implicaban una ventaja terapéutica o no presentaban mayor problema al paciente.

De la tablas 5 y 6 se determinaron los medicamentos mas comunmente empleados por efecto terapéutico en los pacientes con polineuropatía diabética. (Tabla 9).

Se encontro que los medicamentos más comunmente empleados, aclarando que estos pueden variar dependiendo del paciente y

padecimientos concurrentes que presente el paciente con polineuropatía diabética son: el uso de fármacos con efecto hipoglucemiante, carbamazepina, complejo B y analgésicos. (Tabla 9)

El hipoglucemiante más administrado fue glibenclamida, esto puede deberse a su larga vida media, siendo posible una toma al día, lo que no sucede en el caso de tolbutamida donde llegan a ser necesarias hasta tres tomas al día para el control de la glucemia. En el caso de la insulina, aunque es la que más se recomienda presenta el problema de ser inyectable siendo menos aceptada por el paciente. De la tabla 8 se observa que se encontraron 8 interacciones con significancia clínica para glibenclamida y 3 con insulina.

Durante el presente estudio no se monitoreo la glucemia de los pacientes, sin embargo el personal médico y algunos pacientes indicaron que los síntomas de la polineuropatía diabética se asentuaban, cuando los niveles de azúcar en sangre eran altos, con base en esto es recomendable dar mayor énfasis en el control de la glucemia y probablemente no sería necesaria la administración de otros medicamentos. (35)

La carbamazepina se clasifica como un anticonvulsivo, sin embargo, por los resultados obtenidos, es uno de los medicamentos más administrados para el alivio del dolor, pero el mecanismo de acción como analgésico aun no se conoce, por lo que es necesario estudiarlo con más profundida para poder afirmar que es el mejor fármaco para el tratamiento de la polineuropatía diabética. Para este farmaco se econtraron 3 interacciones con significacia clínica. (Tabla 9)

El complejo B fue ampliamente administrado; las vitaminas que lo forman son: Vitamina B1 (tiamina), Vitamina B6 (piridoxina) y Vitamina B12 (cianocobalamina), estas intervienen a diferentes

niveles en las fases energéticas y hormonales de la función nerviosa, y la literatura reporta que la carencia de una u otra provoca alteraciones degenerativas y neuropatías, con base en ésto, podría considerarse que su uso esta justificado.

Se administraron diferentes medicamentos para obtener el efecto analgésico, el más empleado fue el diclofenac, con una vida media larga, por lo que es posible indicar una toma al día evitando la inconveniencia de varias tomas. Los analgésicos por su mecanismo de acción llegan a causar daños a diferentes niveles y en especial en la mucosa gástrica. El paciente al obtener un alivio del dolor puede llegar al abuso, siendo necesario concientizar al paciente y al médico de que el abuso de analgésicos puede conducir a obtener más efectos adversos que beneficios. Para estos fármacos se encontraron 6 interacciones con significancia clínica. (tabla 8)

Como ya se mencionó se encontraron 25 interacciones medicamentosas en las que el paciente requiere ser monitoreado dado que se puede potenciar el efecto farmacológico de un medicamento o su toxicidad, como por ejemplo en el caso de glibenclamida e insulina que al ser administrados con otros fármacos como son entre otros los indicados en la tabla 8, pueden producir hipoglucemia. (Anexo 2)

En el caso de carbamezepina al ser administrado con verapamil y cimetidina se ve aumentada su toxicidad. (Anexo 2)

Resumiendo de las 25 interacciones medicamentosas con significancia clínica (tabla 8, Anexo 2), 8 interacciones corresponden a glibenclamida, 3 a insulina, 3 a carbamazepina y 6 en el caso de analgésicos y las restantes se obtuvieron de los medicamentos empleados en el tratamiento de los padecimientos concurrentes.



Como ya se mencionó los pacientes con polineuropatía diabética presentaron diferentes padecimientos concurrentes, siendo complicado establecer un esquema terapéutico por la naturaleza del paciente y del padecimiento mismo, sin embargo se recomienda en los pacientes con polineuropatía diabética no prescribir las combinaciones de medicamentos señaladas en la tabla 8, así como fomentar en el paciente la importancia de mantener sus niveles de glucosa, siguiendo las indicaciones del médico. Siendo esta la propuesta para obtener un mejor esquema terapéutico.

Por lo anterior se observa que en padecimientos crónicos y donde convergen diferentes padecimientos, se requiere de un profesional que conjuntamente con el médico evalúen los medicamentos que serán administrados, con el fin de evitar interacciones que signifiquen un riesgo en la vida del paciente o si se hace necesaria la administración de medicamentos que interactúen en forma adversa, monitorear al paciente y educarlo.

## CONCLUSIONES

Se estudiaron 90 pacientes con diabetes mellitus que presentaron polineuropatía diabética, de los cuales podemos concluir:

La población que predomina, fueron mujeres (64%).

La población estuvo comprendida entre los 51 y 70 años de edad, pudiendo considerarse un factor de predisposición.

En éste estudio los pacientes con diabetes mellitus presentaron polineuropatía diabética en los primeros 10 años de evolución.

Los padecimientos que se presentan asociados más comunmente son retinopatía e hipertensión.

Las principales causas por las que el paciente no sigue el tratamiento son el olvido y molestias causados por el medicamento.

Este tipo de paciente por lo menos ingiere 2 medicamentos en un mismo período de tiempo, llegando a ingerir más medicamentos dependiendo de los padecimientos concurrentes.

Los medicamentos de mayor uso, aclarando que estos varían dependiendo del paciente y enfocándolo al tratamiento de polineuropatía diabética es el uso de hipoglucemiantes, carbamazepina, complejo B y analgésicos.

Los fármacos con efecto hipoglucemiante como son la glibenclamida, e insulina, reportaron 11 interacciones con significancia clínica.

En el tratamiento de pacientes con polineuropatía diabética el medicamento más administrado fue la carbamazepina, encontrándose 3 interacciones con significancia clínica.

El uso de analgésicos fue variado, siendo diclofenac el de mayor administración, encontrándose 2 interacciones con significancia clínica.

Se encontraron 88 interacciones de las cuales 25 se consideran clínicamente significativas, dado que el paciente requería ser monitoreado, las interacciones restantes implicaban una ventaja terapéutica o no presentaban mayor problema.

Los pacientes con polineuropatía diabética presentan diferentes padecimientos concurrentes, siendo complicado establecer un esquema terapéutico por la naturaleza de cada paciente y del padecimiento mismo, sin embargo por los resultados obtenidos en este estudio se propone no prescribir las combinaciones medicamentosas señaladas en la tabla 8, así como fomentar en el paciente la importancia de mantener sus niveles de glucosa normales, y con esto se tendrá un mejor esquema terapéutico.

Con base en este estudio se observa que en padecimientos crónicos y donde convergen diferentes padecimientos, se requiere de un profesional que conjuntamente con el médico evalúen los medicamentos que serán administrados, con el fin de evitar interacciones que signifiquen un riesgo en la vida del paciente o si se hace necesario administrar medicamentos que interactúen en forma adversa, monitorear al paciente y educarlo.

## PROPUESTAS

Se propone:

Establecer un programa de información al paciente con polineuropatía diabética que cubra los aspectos de la naturaleza de su enfermedad, su evolución, medidas higiénico-dietéticas e información de los diferentes fármacos que le son administrados.

Concientizar al paciente de la importancia de seguir las instrucciones en cuanto al uso de fármacos y dietas.

Elaborar folletos de programas nutricionales con ayuda de un nutriólogo, donde se establezcan dietas con menús atractivos, para fomentar la terapia no farmacológica en los pacientes que sea posible y formar terapias de grupo.

Realizar un estudio mediante el cual se confirmen las ventajas y desventajas del uso de carbamazepina y complejo B en el tratamiento de pacientes con polineuropatía diabética.

Realizar un estudio en el que se pruebe la eficacia del tolrestat en el tratamiento de la polineuropatía diabética

Realizar un estudio en el que se observe el efecto del control de la glucemia en los síntomas de la polineuropatía diabética.

Orientar al Químico Farmacéutico Biólogo hacia la especialización de farmacéutico de hospital ya que éste profesional; cuenta con conocimientos de farmacología, farmacocinética y galénica de los medicamentos.

## ANEXOS

## CUESTINARIO

Fecha: \_\_\_\_\_

No. de afiliación: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Diagnostico: \_\_\_\_\_

Esquema terapéutico empleado:

Presentación del Medicamento	Vía de Administración	Duración del Tratamiento

Causas implicadas en el incumplimiento del tratamiento:

Medicamento	Problemática	Consecuencia

Datos complementarios:

---



---

Observaciones:

---



---

1. ¿ Hace cuánto tiempo que padece su enfermedad ?
2. ¿ Qué molestias presenta ?
3. ¿ Qué otras enfermedades padece ?
4. ¿ Cuántos medicamentos diferentes toma diariamente ?
5. ¿ Los toma juntos o por separado ?
6. ¿ Con qué toma sus medicamentos ?
7. ¿ Cumple estrictamente con los horarios al tomar sus medicamentos ? SI \_\_\_ NO \_\_\_ ¿Por qué? \_\_\_\_\_
8. ¿ Al tomar los medicamentos le producen molestias ?  
SI \_\_\_ NO \_\_\_ ¿Cuáles? \_\_\_\_\_
9. ¿ Suspende los tratamientos ?  
SI \_\_\_ NO \_\_\_ ¿Por qué? \_\_\_\_\_
10. ¿ Cree que los tratamientos con los medicamentos le han ayudado con su enfermedad ?
11. ¿ Acostumbra tomar bebidas embriagantes ?  
SI \_\_\_ NO \_\_\_
12. ¿ Generalmente acostumbra seguir las indicaciones del médico ?  
SI \_\_\_ NO \_\_\_ ¿Por qué? \_\_\_\_\_
13. ¿ Sigue la dieta que le indica el médico ?  
SI \_\_\_ NO \_\_\_ ¿Por qué? \_\_\_\_\_
14. Valores del Laboratorio
  - a) Valor de glucosa en sangre
  - b) Valor de urea
  - c) Valores de creatinina en sangre y orina.

## INTERACCIONES DE MEDICAMENTOS

- 1. GLIBENCLAMIDA - NAPROXEN**  
EL USO CONCURRENTENTE DE NSAAs (ANALGESICOS NARCOTICOS NO ESTEROIDALES) CON AGENTES ANTIDIABETICOS PUEDE INCREMENTAR EL EFECTO HIPOGLUCEMICO, POR QUE INVOLUCRA DIRECTAMENTE LOS MECANISMOS REGULADORES DE LAS PROSTAGLANDINAS Y/O PROBABLEMENTE EL DESPLAZAMIENTO DEL AGENTE HIPOGLUCEMICO DE LA UNION A LAS PROTEINAS SERICAS. UN AJUSTE DE DOSIS PUEDE SER NECESARIO. REF. 18, 30, 31 Y 32.
- 2. GLIBENCLAMIDA - PROPRANOLOL**  
LOS AGENTTES BETA BLOQUEADORES, ESPECIALMENTE LOS NO SELECTIVOS (PROPRANOLOL), SE REQUIEREN AJUSTES DE DOSIS PARA EVITAR SEVERAS REACCIONES DE HIPOGLUCEMIA, ESTOS AGENTES PUEDEN ENMASCARAR LOS EFECTOS HIPOGLECEMIANTES, POR LO QUE SE REQUIERE MONITOREAR AL PACIENTE. REF. 18, 33.
- 3. GLIBENCLAMIDA - CIMETIDINA**  
SE PUEDE INCREMENTAR EL EFECTO HIPOGLUCEMICO, MECANISMO DESCONOCIDO, AVISAR A LOS PACIENTES SOBRE LOS SINTOMAS DE HIPOGLUCEMIA. REF. 33
- 4. GLIBENCLAMIDA - CLORTALIDONA**  
EN LOS DIABETICOS TRATADOS EN FORMA CONCURRENTENTE CON DIURETICOS TIAZIDICOS, LOS NIVELES DE GLUCOSA EN SANGRE PUEDEN INCREMENTAR, SIENDO NECESARIO UN AJUSTE DE DOSIS DE UNO O AMBOS MEDICAMENTOS. REF. 18,30, 32, 33
- 5. GLIBENCLAMIDA - PIROXICAM**  
IDEM. INTERACCION No. 1
- 6. GLIBENCLAMIDA - DICLOFENAC**  
IDEM. INTERACCION No. 1
- 7. GLIBENCLAMIDA - NOVOTIRAL**  
PUEDEN SER AUMENTADOS LOS NIVELES DE GLUCOSA EN SANGRE, SIENDO NECESARIO UN AJUSTE DE DOSIS DEL HIPOGLUCEMIANTE, AUN CUANDO LA TERAPIA SEA SUSPENDIDA. REF. 18
- 8. GLIBENCLAMIDA - ACIDO ACETIL SALICILICO**  
IDEM. INTERACCION No. 1
- 9. INSULINA - CLORTALIDONA**  
IDEM. INTERACCION No. 4
- 10. INSULINA - PIROXICAM**  
EL USO CONCURRENTENTE PUEDE INCREMENTAR EL EFECTO HIPOGLUCEMICO DE LA INSULINA, REF. 18, 28, 32
- 11. INSULINA - PROPRANOLOL**  
IDEM. INTERACCION No. 2
- 12. CARBAMAZEPINA - CIMETIDINA**  
EL USO CONCURRENTENTE PUEDE DAR COMO RESULTADO UN INCREMENTO EN LA CONCENTRACION PLASMATICA DE CARBAMAZEPINA POR RETRASO EN EL ACLARAMIENTO RENAL, INDUCIENDO LA TOXICIDAD DE LA CARBAMAZEPIONA, REF. 18, 28, 30 , 31



**13. CARBAMAZEPINA - ACETAMINOFEN**

EL RIESGO DE TOXICIDAD DE CARBAMAZEPINA PUEDE INCREMENTARSE CON DOSIS TOXICAS SIMPLES O EL USO PROLONGADO CON ALTAS DOSIS DE ACETAMINOFEN Y EL EFECTO TERAPEUTICO DE ESTE ULTIMO PUEDE DISMINUIR. REF. 18

**14. CARBAMAZEPINA - VERAPAMIL**

EL USO CONCURRENTENTE CON VERAPAMIL PUEDE INHIBIR EL METABOLISMO DE LA CARBAMAZEPINA, RESULTANDO EN UN INCREMENTO DE LAS CONCENTRACIONES EN PLASMA Y TOXICIDAD. SE RECOMIENDA USAR NIFEDIPINA COMO ALTERNATIVA AL VERAPAMIL O AL DILTIAZEM. REF. 18

**15. DICLOFENAC - CLORTALIDOMA**

PUEDE PRESENTARSE UNA DISMINUCIÓN DEL EFECTO ANTIHIPERTENSIVO DEL DIURETICO. SE PUEDE PRESENTAR UN DAÑO RENAL SECUNDARIO POR UN INCREMENTO DEL FLUJO SANGUINEO CAUSADO POR INHIBICION DE LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS. REF. 18, 32

**16. FUROSEMIDA - ISOSORBIDE**

EL EFECTO HIPOTENSIVO Y/O DIURETICO PUEDE SER POTENCIADO CUANDO ESTOS MEDICAMENTOS SON UTILIZADOS CONCURRENTEMENTE. REF. 18, 32

**17. FUROSEMIDA - TRIMETROPIN CON SULFAMETOKAZOL (TMS)**

UN EFECTO NEFROTOXICO Y DE OTOXICIDAD PUEDE SER POTENCIADO CON ESTA COMBINACION, ESPECIALMENTE EN PRESENCIA DE ANORMALIDADES DE LA FUNCION RENAL. REF. 18

**18. CAPTOPRIL - SALES DE POTASIO**

LA ADMINISTRACION CONCURRENTENTE CON INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA PUEDE PROVOCAR HIPERKALEMIA, POR REDUCCION DE LA PRODUCCION DE ALDOSTERONA INDUCIDA POR LA INHIBICION DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA, TENIENDO COMO CONSECUENCIA UNA ELEVACION DE POTASIO EN SUERO. ES NECESARIA LA DETERMINACION DE POTASIO EN SUERO, CUANDO SE UTILIZA ESTA COMBINACION. REF. 18, 30, 31, 32

**19. CAPTOPRIL - FUROSEMIDA**

EL AGENTE ANTIHIPERTENSIVO QUE CAUSA LA LIBERACION DE RENINA AFECTA LA ACTIVIDAD SIMPATICA. TIENDE A AUMENTAR EL EFECTO ADITIVO, PUDIENDO SER USADO COMO UNA VENTAJA TERAPEUTICA. REF. 18, 32

**20. CAPTOPRIL - CIMETIDINA**

SE DISMINUYE EL EFECTO FARMACOLOGICO DEL CAPTOPRIL POR DISMINUCION DE LA ABSORCION GASTROINTESTINAL. REF. 18, 30, 32

**21. CAPTOPRIL - CLORTALIDOMA**

SE INCREMENTA EL RIESGO DE FALLA RENAL ESPECIALMENTE EN PACIENTES CON ARTERIOSTENOSIS BILATERAL RENAL, MECANISMO NO ESTABLECIDO. SE OBSERVA UN EFECTO ADITIVO. REF. 18, 28, 32

**22. CAPTOPRIL - SALES DE ALUMINIO**

IDEM. INTERACCION No. 20

**23. ISOSORBIDE - PROPRANOLOL**

SE INCREMENTA EL EFECTO HIPOTENSIVO. REF. 18, 32

**24. NIFEDIPINA - CIMETIDINA**

EL USO CONCURRENTENTE PUEDE DAR COMO RESULTADO UNA ACUMULACION DE NIFEDIPINA COMO RESULTADO DE LA INHIBICION DEL METABOLISMO DEL PRIMER PASO. REF. 18, 32

**25. NIFEDIPINA - PRETOXIFILINA**

SE PUEDE POTENCIAR EL EFECTO HIPOTENSOR. REF. 18, 31, 32

## G L O S A R I O

**AGRANULOCITOPENIA** o **AGRANULOCITOSIS**. Enfermedad aguda grave caracterizada por la notable disminución o ausencia de leucocitos de la serie mielóide asociada a ulceraciones necróticas de la boca, faringe y otras mucosas y de la piel. Disminución o ausencia de leucocitos granulosa en la sangre.

**ANABOLISMO**. Producción de moléculas de mayor peso molecular y más complejas. || Constituye la fase constructiva o biosintética del metabolismo, en la cual tiene lugar la biosíntesis de componentes moleculares como los ácidos nucleicos, las proteínas, los polisacáridos y los lípidos a partir de sus precursores sencillos, precisa del consumo de energía química aportada por el trifosfato de adenosina (ATP) generado durante el catabolismo.

**ANEMIA**. Clínicamente se considera como disminución de la masa de sangre o de algunos de sus componentes, especialmente glóbulos rojos o hemoglobina. Hemolítica, se produce por una disminución de hemoglobina y leucocitos. Anemia aplásica, la producida por la falta de regeneración de los elementos sanguíneos en la médula ósea.

**ATEROSCLEROSIS**. Cambios proliferativos y degenerativos de las arterias, no necesariamente relacionados unos con otros que provocan engrosamiento de las paredes, pérdida de su elasticidad y en algunos casos depósitos calcáreos.

**ATAXIA**. Falta o irregularidad de la coordinación, especialmente muscular, sin debilidad o espasmo.

**ATROFIA**. (atrófico) Disminución del volumen y peso de un órgano por defecto de nutrición.

**CATABOLISMO**. Constituye la fase degradativa del metabolismo, en la cual moléculas nutritivas complejas y relativamente grandes (por ejemplo lípidos y proteínas), se degradan para producir moléculas más sencillas tales como ácido láctico, ácido acético,  $\text{CO}_2$ , amoníaco o urea; va acompañado de la liberación de energía química en forma de ATP.

**DIPLOPIA**. Visión doble de los objetos, debida al trastorno de la coordinación de los músculos motores oculares.

**EDEMA**. (hinchazón) Acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular debido a diversas causas; disminución de la presión osmótica del plasma por reducción de las proteínas, aumento de la presión hidrostática en los capilares por insuficiencia cardíaca; mayor permeabilidad de las paredes capilares u obstrucción de las vías linfáticas. La hinchazón producida se caracteriza por conservar la huella de la presión del dedo.

**EDEMA ANGIONEUROTICO**. Variedad caracterizada por aparición brusca de placas de edema cutáneas, mucosas o viscerales acompañadas de urticaria, eritema y púrpura. Casi siempre de origen alérgico o neurótico, en ocasiones su causa es desconocida.

**ENTUMECIMIENTO**. Entorpecimiento o dificultad de movimientos, con sensación de pesadez e hinchazón de una parte del cuerpo, producido por compresión, trastornos circulatorios y de inervación.

**EOSINOFILIA.** Formación y acumulación de un número extraordinario de células eosinófilas en la sangre. Eosinofilo, variedad de leucocito, célula de Ehrlich, que contiene en su protoplasma granulaciones eosinófilas, existe normalmente en la sangre en la proporción de 1 a 4 por 100 leucocitos, el número aumenta en ciertos estados patológicos.

**ESPLENOMEGALIA.** Aumento de volumen o hipertrofia del bazo. || Esplenomegalia hemolítica, caracterizada por la destrucción de glóbulos rojos de la sangre.

**GLUCOGENESIS.** Formación de glucógeno.

**GLUCOGENOLISIS.** Descomposición del glucógeno en cuerpos más simples.

**GLUCONEOGENESIS.** Síntesis de nueva glucosa a partir de precursores tales como el piruvato, el lactato, ciertos aminoácidos y productos intermedios del ciclo de los ácidos tricarbónicos.

**GLUCOLISIS.** Proceso de degradación de la glucosa a ácido láctico en el que una cantidad considerable de energía es cedida al músculo y otras células.

**HIPERESTESIA.** Aumento o exageración de la sensibilidad cutánea o especial.

**LEUCOPENIA.** Reducción del número de leucocitos en la sangre por debajo de 5 000.

**LINFADENOPATIA.** Término común para las afecciones de los ganglios o del tejido linfático.

**MICRO ANEURISMAS.** || Aneurisma. Bolsa formada por la dilatación o rotura de las paredes de una arteria o vena y llena de sangre circulante.

**MICROANGIOPATIA.** Enfermedad de los pequeños vasos o capilares.

**NEUTROPENIA.** Deficiencia anormal de células neutrófilas en la sangre.

**PANCITOPENIA.** Deficiencia de todos los elementos celulares de la sangre.

**PARESTESIA.** Trastorno subjetivo de la sensibilidad con sensaciones espontáneas que alcanzan los más diversos matices, de hormigueo, pinchazón, calor, frío.

**PUBERTAD.** Epoca en la que comienza la función de los órganos reproductores, indicada en el hombre por la erección y eyaculación seminal y en la mujer por la menstruación.

**SINDROME.** Cuadro o conjunto sintomático y signos que existen a un tiempo y definen clínicamente un estado morboso determinado.

**TINNITUS.** Sensación subjetiva de campanilleo o retintín.

**TORTUOSO.** Sinuoso, lleno de vueltas y rodeos.

**TROMBOCITOPENIA.** Disminución del número de plaquetas en la sangre.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Harrison. Principios de Medicina Interna 12ª ed.. Ed. Interamericana McGraw-Hill., México, 2018, (1992)
2. Cecil., Tratado de Medicina Interna, Tomo II, Ed. Interamericana. 1471-1472, (1986)
3. Bowman W.C., Farmacología, 2a. ed., Ed. Interamericana. México. 2019, (1984)
4. Harrison'n, Medicina Interna, 5ª ed. Ed. La Prensa Médica Mexicana. México. 2018, (1981)
5. Tanur Tatz B., Montes de Oca C. Diabetes Mellitus: amenaza latente. Atención Médica. XI (1976)
6. Stanley L.R. y Ramzr S.C. Patología Estructural y Funcional. 2a ed., Ed. Interamericana. (1984)
7. Belgrade J.M., Boaz I. L., Neuropatía Diabética Medicina de Posgrado, 1(44). (1992)
8. Bays Harold E., Pfeifer Michael A., Peripheral Diabetic Neuropathy. Medical Clinics of North America, 72 (6). 1552, 1559 - 1565, (1982)
9. Ayala García L. Estudio comparativo de Carbamazepina e imipramina en el control de la neuropatía diabética periférica. Especialidad Medicina Interna, UNAM 3-5, (1989)
10. Belgrade J.M. y Boaz I. L: et al. Neuropatía Diabética. Medicina de Posgrado. 46 - 50, (1993)
11. Ballabh D., Srivastava S.K., Activation of aldose reductase from human tissues. Diabetes., 11. 1145, (1985)
12. Greene D. A. and Lattimer A.S., Action of sorbinil in diabetic peripheral nerve. Diabetes., 13 (8). 712, (1984)
13. Young R.J., Ewing J.D., Clarke P:B: Acontrolled trial of sorbinil and aldose reductase inhibitor, in chronic painful diabetic neuropathy. Diabetes. 322 (10). 938, (1983)
14. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM). 38 ed. Ed.Científico Médica Latinoamericana. 42, 1992.
15. Lozada H.B., Reporte Preliminar del trata,iento de la neuropatía diabética con tolrestat. Especialidad de Medicina Interna, UNAM., 2, 1992,
16. Skyler S.J. Estrategias en Diabetes Mellitus. Medicina de Posgrado, 1(7).18-29, (1992)
17. Goodman and Gilman's., The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8a ed., Ed. Pergamon Press, USA. 644-45, 657-658, 669-68, 1475-1476, 148-1487. (1990)
18. Drug Information for the Health care Profesional. USP DI. US Pharmacopoeil Convention, Inc., 8a ed. Vol. IA y IIB, USA., (1988)

19. Junco Parra Ma. G., Uso de un antidepresivo tricíclico (amitriptilina) para el tratamiento del dolor debido a neuropatía diabética periférica. Especialidad Psiquiatría. UNAM (1986)
20. García M.G. y Alberola C., Información sobre medicamentos. Rev. Asoc. Farm. Hosp. VIII (1), 5-12, (1984)
21. Bonal, F.J. Bases para el desarrollo y aprovechamiento sanitario de la farmacia hospitalaria. Ed. Trazo. Bogota Colombia 1989.
22. Bevan J.A., Fundamentos de Farmacología, 2a ed. Ed. HARLA, México. 47, 52-58. (1982)
23. Goth, A. Farmacología Médica, principios y conceptos. Ediciones Doyma. Impreso en Madrid, México, Santiago de Chile. 667-670. (1984)
24. Arrizabalaga. A., Farmacovigilancia en el Reino Unido, papel del farmacéutico. Rev. Asoc. Farm. Hosp. X (4), 294-297. (1986)
25. Ramírez A.I., El modelo británico de la información sobre medicamentos. Rev. Asoc. Farm. Hosp. IX (1), 5-10. (1986)
26. Sánchez A.A. y Jiménez T., Funciones de un sección de farmacocinética clínica. Rev. Asoc. Farm. Hosp. VII (2), 77-82. (1983)
27. Viso, Fela., Centro de Información de Reacciones Adversas de los medicamentos. (CIRAM), Marzo (1989)
28. Rizack M.A. Handbook of adverse drug interaction, The Medical Letter. USA (1988)
29. Werbert, R.T. Drug interaction index, 2a ed., Ed., Medical. Economic Books, USA (1988)
30. Drug Facts and comparisons . Published by facts comparisons division . USA (1989)
31. Garnica Verdín M. E., Optimización del esquema terapéutico en el paciente con insuficiencia arterial crónica. Escuela Nacional de Estudios Profesionales Zaragoza. UNAM (1992)
32. Castillo A. Y., Tirado C. M., Optimización del esquema terapéutico en pacientes con hipertensión arterial esencial. Escuela Nacional de Estudios Profesionales Zaragoza. UNAM (1992)
33. Ivan H. Stockley, Drug Interactions, 2a ed. Ed. Blackwell Scientific Publications. Oxford, London (1991)
34. International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical, World Health, Geneva (1988)
35. Sistema Nacional de Salud, Dirección General de Estadística, Informática y Evaluación. (1992)